

**REVIEW ARTIKEL: STUDI KOMPARASI EFEKTIVITAS PENGGUNAAN
PHOSPHATE BINDER (CaCO₃, SEVELAMER, DAN LANTHANUM) PADA
PENGOBATAN PASIEN CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)**

Yunitasya Guspira*, Insan S. K. Syah

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

yunitasya18001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 16/05/2023, diterima 05/06/2023

ABSTRAK

Chronic Kidney Disease (CKD) atau penyakit ginjal kronis merupakan penyakit yang mengalami kenaikan jumlah kasus serta dianggap permasalahan yang gawat. Kondisi CKD menyebabkan gangguan keseimbangan elektrolit seperti hiperfosfatemia. Hiperfosfatemia didefinisikan sebagai gangguan metabolisme mineral pada pasien CKD. Fosfat adalah jenis mineral yang sering terganggu metabolismenya diantara komplikasi CKD yang perlu menjadi perhatian khusus karena berperan tinggi pada morbiditas dan mortalitas. Review ini bertujuan untuk menelaah perbandingan efektivitas adanya terapi tambahan *phosphate binder* ke dalam regimen pengobatan CKD. Metode yang digunakan adalah penelaahan beberapa literatur melalui Pubmed mengenai literatur atau tulisan yang menjelaskan penambahan *phosphate binder* pada pasien CKD. Disimpulkan bahwasanya phosphate binder yang paling efektif dengan dilihat dari penurunan kadar fosfat yang signifikan yaitu sevelamer, namun tetap dikembalikan terhadap kondisi individu.

Kata Kunci: *Chronic Kidney Disease (CKD)*, hiperfosfatemia, *phosphate binder*

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) or chronic kidney disease is a disease that has increased the number of cases and is considered a serious problem. CKD conditions cause electrolyte balance disorders such as hyperphosphatemia. Hyperphosphatemia is defined as a disorder of mineral metabolism in CKD patients. Phosphate is a type of mineral that is often metabolized among the complications of CKD that need special attention because it plays a high role in morbidity and mortality. This review aims to examine the comparative effectiveness of phosphate binder supplementary therapy into the CKD treatment regimen. The method used is a review of some literature through ubmed regarding literature or writing that explains the addition of phosphate binder in CKD patients. It was concluded that the most effective phosphate binder with a significant reduction in phosphate levels was sevelamer, but still restored to individual conditions.

Keywords: *Chronic Kidney Disease (CKD)*, hyperfosfatemia, *phosphate binder*

PENDAHULUAN

Chronic Kidney Disease (CKD) atau penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan kondisi ginjal yang dipicu dengan kerja dan/atau struktur ginjal yang abnormal, dan biasanya terjadi bersamaan dengan diabetes dan/atau penyakit kardiovaskular. CKD dibagi menjadi lima tahapan yang mana didasarkan tingkat kehilangan fungsi ginjal. Tahapan CKD yaitu *stage 1* dengan nilai *glomerular filtration rate* (GFR) ≥ 90 mL/min/1.73 m², *stage 2* dengan nilai GFR 60-89 mL/min/1.73 m², *stage 3* dengan nilai GFR 30-59 mL/min/1.73 m², pasien dengan CKD lanjut diklasifikasikan memiliki *stage 4* dengan nilai GFR yaitu 15–29 mL/min/1.73 m² atau *stage 5* nilai GFR yaitu <15 mL/min/1.73 m² (KDIGO, 2017; National Institute for Clinical Excellence, 2013).

CKD merupakan kategori penyakit yang mengalami kenaikan jumlah kasus serta dianggap permasalahan yang gawat. Menurut *US Renal Data System* 2020 lebih dari 14,9% masyarakat dewasa di Amerika memiliki penyakit gagal ginjal kronis dengan bermacam tingkat keparahan. Pada tahun 2018, hasil riset kesehatan dasar di Indonesia memperlihatkan prevalensi CKD terbilang tinggi yaitu sebesar 3,8% atau terindikasi kenaikan sebesar 1,8% dari tahun 2013 (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Sedangkan *Global Burden of Disease* pada 2015 menyatakan, gagal ginjal menyebabkan kurang lebih 1,2 juta orang menjadi korban. Di tahun 2010, 2,3-7,1 juta pasien meninggal karena mengalami gangguan ginjal stadium akhir. Selain itu, setiap tahun diperkirakan 1,7 juta orang meninggal disebabkan cedera ginjal parah dan diperkirakan 5-10 juta orang meninggal tiap tahunnya disebabkan penyakit ginjal (Luyckx *et al.*, 2018).

Kondisi CKD menyebabkan keseimbangan elektrolit yang abnormal seperti hiperfosfatemia.

Hiperfosfatemia disebabkan adanya ketidakseimbangan metabolisme mineral pada pasien CKD. Metabolisme fosfat seringkali terganggu sehingga menjadi salah satu komplikasi CKD yang perlu diawasi dan berhubungan dengan adanya peran yang sangat besar pada morbiditas dan mortalitas (Melisa *et al.*, 2017). Hiperfosfatemia terjadi karena minimnya pengeluaran fosfat melalui urin dan penyerapan fosfat yang melewati nilai normal (Susanti *et al.*, 2019). Berdasarkan riset yang disimpulkan oleh Susanti dan Wulandari pada tahun 2019 pada Rumah Sakit Gading Pluit Jakarta Utara dengan menggunakan sampel sebanyak 86 pasien penderita CKD disimpulkan bahwa prevalensi hiperfosfatemia sebanyak 74,42% (Brunner & Suddarth, 2013).

Menanggulangi kondisi hiperfosfatemia bisa dengan melakukan diet rendah fosfor yaitu menghindari makanan atau minuman yang mengandung fosfor dengan kadar tinggi. Kadar fosfat tinggi terdapat di dalam produk keju, susu, buncis, dll. Selain itu terapi secara farmakologi juga sudah umum dilakukan dalam penanganan kondisi hiperfosfatemia, antara lain dengan obat yang disebut *phosphate binder* contohnya seperti kalsium karbonat, sevelamer karbonat, dan lantanum karbonat. Obat-obat ini dapat dikonsumsi bersama dengan makanan (Melisa *et al.*, 2017).

Berdasarkan data di atas, maka dibuat tulisan ini untuk menelaah dan memperkuat informasi mengenai phosphate binder yang paling efektif dalam intervensi terapi CKD. Hasil dari tulisan ini bertujuan untuk memberikan wawasan penting kepada para klinisi dan farmasi untuk dapat memberikan terapi hiperfosfatemia yang optimal pada pasien CKD. Pada penelitian ini, pengumpulan literatur dilakukan melalui portal online PubMed dan juga melalui *Google Scholar*

menggunakan kata kunci pencarian yang sesuai.

METODE

Metode penulisan artikel ini menggunakan kajian naratif dengan cara melakukan penelusuran data menggunakan *database* PUBMED dengan kata kunci “*Effectiveness of Phosphate Binder*” dari 2013-2023 dan didapatkan sebanyak 862 Artikel. Kriteria inklusi meliputi jurnal research article yang membahas mengenai efek *phosphate binder* yaitu CaCO_3 , sevelamer, dan lanthanum terhadap pasien yang terdiagnosa CKD, tipe artikel berupa *clinical trial*, *meta-analysis*, atau *randomized controlled trial*, serta publikasi maksimum 10 tahun terakhir dari tahun 2013-2023. Dari 862 artikel, 694 artikel dieksklusi karena bukan termasuk *clinical trial*, *meta-analysis*, atau *randomized controlled trial*, 137 artikel membahas *phosphate binder* selain CaCO_3 , sevelamer, dan lanthanum, serta 18 artikel tidak membahas mengenai pengaruh *phosphate binder* terhadap pasien CKD. Didapatkan total artikel yang digunakan sebanyak 13 artikel mengenai pengaruh *phosphate binder* terhadap pasien CKD sesuai pada Gambar 1.

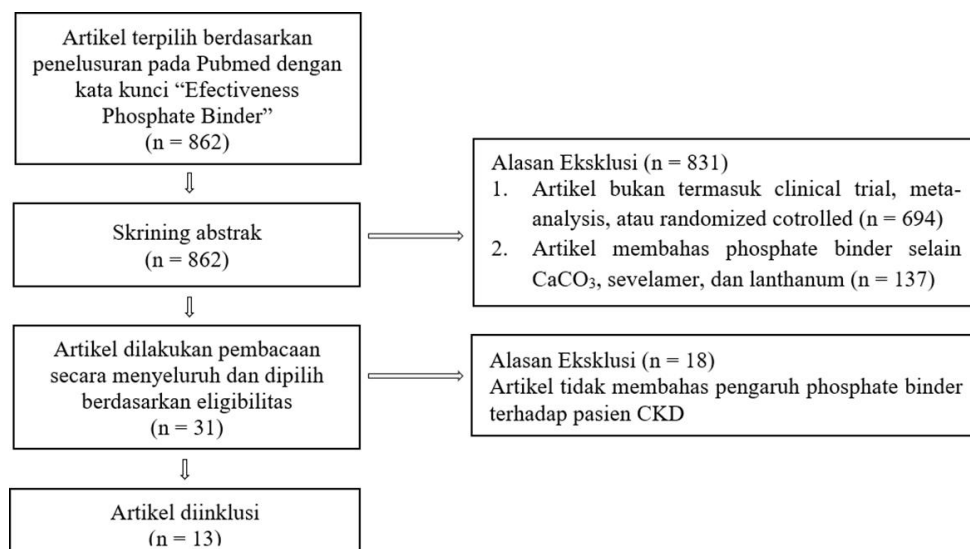
HASIL DAN PEMBAHASAN

Chronic Kidney Disease (CKD)

Chronic Kidney Disease (CKD) adalah penyakit progresif dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Umumnya penyakit ini terjadi pada orang dewasa, terutama pada penderita diabetes dan hipertensi. CKD merupakan proses patofisiologis yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal secara progresif yang nantinya menjadi kondisi gagal ginjal. Gagal ginjal merupakan suatu kondisi klinis yang ditandai dengan adanya fungsi ginjal yang menurun dan *irreversible*, pada suatu derajat yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Kategori pasien CKD yaitu telah mengalami kerusakan ginjal selama lebih dari 3 bulan, dimana terdapat ketidaknormalan struktural maupun fungsional, dengan atau tanpa manfaat penurunan *Glomerulus Filtration Rate (GFR)* (Kalantar-Zadeh *et al.*, 2021; Sudoyo *et al.*, 2009).

Hubungan CKD dengan Fosfat

Kondisi CKD menyebabkan gangguan keseimbangan elektrolit seperti hiperfosfatemia. Kadar fosfat dalam plasma dapat diturunkan



Gambar 1. Alur Pencarian Data

dengan dialisis maupun terapi farmakologi lain. Pasien CKD lebih banyak rentan terhadap kematian dini akibat penyakit kardiovaskular. Prevalensi penyakit kardiovaskular pada pasien CKD meningkat seiring dengan perkembangan penyakit ginjal. Selain faktor risiko kardiovaskular, kelainan pada tulang dan metabolisme mineral, seperti kalsium dan fosfat dianggap sebagai salah satu faktor penyebab kejadian kardiovaskular, terutama pada pasien CKD. Salah satu pengatur metabolisme mineral yang paling penting adalah *Fibroblast growth factor-23* (FGF23), yang diketahui secara independen terkait dengan efek kardiovaskular yang merugikan, perkembangan CKD, dan kematian (Isakova *et al.*, 2011; Jüppner, 2011; Martin K *et al.*, 2015).

FGF23 adalah hormon fosfat yang menyebabkan ekskresi fosfat. Peningkatan kadar FGF23 juga telah terbukti terkait dengan kardiomegali, kalsifikasi vaskular, perkembangan CKD, dan kematian. Tindakan fisiologis FGF23 dimediasi melalui kompleks FGFR- α -klotho di tubulus ginjal, yang selanjutnya menghambat reabsorpsi fosfat tubulus proksimal melalui penekanan transporter natrium-fosfat, dan juga mengurangi tingkat sirkulasi 1,25(OH) $_2$ D. Sebelumnya, hiperfosfatemia merupakan kondisi yang sangat persisten dan telah dikenal sebagai pemicu efektif untuk ekspresi FGF23. Karena fosfat adalah pengatur utama ekspresi FGF23, maka penurunan serum fosfat dapat menurunkan tingkat sirkulasi hormon ini (Kovesdy & Quarles, 2016; Nugroho *et al.*, 2021; Russo & Battaglia, 2011).

Terapi CKD dengan Phosphate Binder

Pada pasien CKD, untuk dapat menjaga kadar fosfat tetap dalam rentang normal maka dapat menggunakan *phosphate binder*. *Phosphate binder* merupakan senyawa yang

mengandung kalsium atau non kalsium yang dapat mengikat fosfat sehingga menghambat absorpsinya dalam usus (O'Callaghan, 2009). Terapi dengan menggunakan *phosphate binder* adalah terapi paling efektif untuk menangani hiperfosfatemia pada saluran pencernaan (DiPiro, *et al.*, 2015). Apabila kadar fosfor serum tidak dapat dinormalkan dengan pembatasan asupan makanan, maka dengan penggunaan *phosphate binder* akan membentuk kompleks dengan fosfor yang terdapat pada makanan dan dikeluarkan bersama dengan feses sehingga kadar fosfor menurun (Chisholm-Burn, *et al.*, 2016). Terdapat beberapa golongan *phosphate* yaitu berbasis kalsium dan non kalsium.

Mekanisme Kerja Phosphate Binder

Phosphate binder berbasis kalsium yaitu kalsium karbonat dan kalsium asetat efektif dalam menurunkan kadar fosfat dan meningkatkan kadar kalsium dalam serum. Kalsium asetat menyerap lebih banyak fosfor daripada kalsium karbonat, hal ini menggambarkan bahwa kalsium asetat lebih baik untuk mengikat fosfat. Pengikat fosfat berbasis kalsium tidak dianjurkan jika kadar kalsium dalam serum melampaui batas normal atau hiperkalsemia dan pada pasien gangguan arteri. Efek samping yang paling umum dari pengikat fosfat yang mengandung kalsium adalah hiperkalsemia dan konstipasi (Chisholm-Burn, *et al.*, 2016). Beberapa data baru telah dipublikasikan di bidang ini. Bukti retrospektif menunjukkan bahwa kemanjuran kalsium karbonat untuk mengurangi peningkatan interdialitik serum fosfat berkurang jika pasien juga menerima *inhibitor* pompa proton atau antagonis reseptor histamin H $_2$ (Tatsuzawa *et al.*, 2016).

Phosphate binder yang tidak mengandung kalsium namun *phosphate binder* berbasis besi yaitu sevelamer dan *lanthanum*. Sevelamer

Tabel 1. Perbandingan Efektivitas Penggunaan Phosphate Binder
CaCO₃, Lanthanum, dan Sevelamer

No	Penulis	Metode Penelitian	Hasil dan Simpulan
1.	(Soriano <i>et al.</i> , 2013)	Studi acak dan analisis statistik menggunakan SPSS. Nilai rata-rata dibandingkan dengan menggunakan uji parametrik (<i>Student t-test</i>) dan non parametrik (<i>Mann Whitney U-</i> atau <i>Wilcoxon-</i>).	Pada akhir penelitian, rata-rata dosis harian pengikat fosfat adalah 1.850 ± 600 mg/ hari untuk CaCO ₃ dan 1.640 ± 780 mg/hari untuk lantanum karbonat. Setelah 4 bulan pengobatan, pasien dari kelompok lantanum menunjukkan penurunan fosfat yang signifikan dari 5.1 ± 0.1 menjadi 4.7 ± 0.1 ($p = 0.02$). Pasien yang diobati dengan kalsium CaCO ₃ juga mengalami penurunan serum fosfat namun tidak mencapai signifikansi yaitu dari 4.8 ± 0.2 menjadi 4.5 ± 0.2 ($p = 0.09$).
2.	(Chennasamudram <i>et al.</i> , 2013)	Penelitian dilakukan dengan <i>open-label</i> , acak, <i>crossover study</i> . Lima belas subjek dengan subjek yang memiliki kadar fosfat ≥ 5.5 mmol/L.	Level serum fosfat berkurang secara signifikan dengan terapi sevelamer karbonat dan CaCO ₃ . Sevelamer karbonat dapat menurunkan kadar fosfat dari 2.18 ± 0.13 menjadi 1.74 ± 0.15 ($p = 0.007$), sedangkan CaCO ₃ dari 2.30 ± 0.14 menjadi 1.95 ± 0.16 ($p = 0.082$). Kedua <i>phosphate binder</i> efektif dalam menurunkan serum fosfat tetapi sevelamer karbonat memiliki efek positif pada <i>endothelial function</i> (EF).
3.	(Prajapati <i>et al.</i> , 2014)	Studi retrospektif dimana 120 pasien (dari kedua jenis kelamin) memiliki CKD stage 5 dengan hemodialisis setidaknya selama 3 bulan dengan kadar serum fosfor serum di atas 6,5 mg/dL.	Rata-rata serum fosfor berkurang secara signifikan dalam 4 minggu, 8 minggu, dan 12 minggu. Pengurangan rata-rata fosfor ditemukan menjadi 1.5 mg/dL; 1.3 mg/dL; 2.1 mg/dL; dan 1,8 mg/dL untuk masing- masing perlakuan secara berurutan dengan kalsium asetat, kalsium karbonat, sevelamer hidroklorida, dan lantanum karbonat. Sevelamer hidroklorida menurunkan persentase tertinggi rata-rata konsentrasi fosfor serum sebesar 25,62%, sedangkan kalsium karbonat menurunkan persentase terendah rata-rata serum konsentrasi fosfor sebesar 16,23%.
4.	(Peter <i>et al.</i> , 2017)	Meta analisis konvensional	Sevelamer memiliki faktor paling tinggi untuk menyebabkan konstipasi, lantanum meningkatkan mual dibandingkan dengan kalsium <i>phosphate</i> , dan kalsium <i>carbonate</i> . Penggunaan sevelamer menurunkan angka kematian yang lebih baik dibandingkan dengan kalsium karbonat, tapi tidak lebih dibanding kalsium asetat. Lantanum juga memberikan efek mual dan muntah yang lebih tinggi dibandingkan kalsium <i>phosphate</i> dan kalsium <i>carbonate</i> .
5.	(Chan <i>et al.</i> , 2017)	Meta analisis dari percobaan acak dan terkontrol	Sevelamer hidroklorida merupakan <i>phosphate binder</i> bebas kalsium dan

No	Penulis	Metode Penelitian	Hasil dan Simpulan
			memiliki efek menurunkan kadar lipid, namun harganya mahal dan memiliki efek samping gastrointestinal (kembung). Lantanum karbonat memiliki khasiat tinggi dengan bekerja secara luas pada rentang pH, dan tidak ada perubahan negatif pada histologi tulang namun harganya mahal, adanya efek samping gastrointestinal dan efeknya tidak pasti untuk jangka panjang. Kalsium karbonat merupakan <i>phosphate binder</i> termurah dibandingkan yang lainnya dan efektif secara <i>moderate</i> , namun dapat menyebabkan hiperkalsemia dan diperlukan dosis yang besar untuk mencapai efektif penggunaan.
6.	(Ogata <i>et al.</i> , 2021)	Uji klinis label terbuka, acak, kelompok paralel dengan adjudikasi titik akhir buta yang dilakukan pada 2374 pasien dengan penyakit ginjal kronik dari 273 fasilitas hemodialisis di Jepang.	Setelah dilakukan penelitian disimpulkan bahwasanya diantara pasien yang menjalani hemodialisis dengan hiperphosphatemia dan setidaknya 1 faktor risiko kalsifikasi vaskular, pengobatan hiperphosphatemia dengan lantanum karbonat dibandingkan dengan kalsium karbonat tidak menghasilkan perbedaan yang signifikan dalam kejadian kardiovaskular komposit. Namun tingkat acara rendah, dan temuan mungkin tidak berlaku untuk pasien dengan risiko lebih tinggi.
7.	(Patel <i>et al.</i> , 2016)	Uji coba acak dan terkontrol yang membandingkan sevelamer dengan CBB, dan diidentifikasi melalui <i>MEDLINE</i> dan <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>	Gabungan dari 25 studi dan 4770 peserta, menunjukkan penurunan 46% dalam semua penyebab risiko kematian untuk penggunaan Sevelamer. Sevelamer juga dikaitkan dengan Ca serum lebih rendah, iPTH Lebih tinggi, kolesterol total lebih rendah dan juga LDL, mengurangi hiperkalsemia dibandingkan dengan obat golongan <i>Calcium based binder</i> (CBB).
8.	(Yaguchi <i>et al.</i> , 2019)	Studi In Vitro, kalsium karbonate dan pengikat fosfat lainnya tunggal maupun kombinasi diaduk pada pelarut fosfat pada ph 2-8 selama 2 jam.	Dalam studi in vitro, pengukuran antara obat golongan pengikat fosfat dari kombinasi antara sevelamer HCL dengan PA21 dan lantanum karbonat dengan kalsium karbonat hasil yang didapatkan kira-kira sama.
9.	(Jandaghi <i>et al.</i> , 2021)	Uji klinis paralel dengan melibatkan 54 pasien pada RS Kosar di Semnan.	Sevelamer dan kalsium karbonat mencegah hipomagnesemia dan meningkatkan kadar magnesium serum, tetapi tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada kadar darah jika kalsium, fosfor dan magnesium dibandingkan dengan kedua obat tersebut. Mengingat efek magnesium pada penyakit kardiovaskular, meningkatkan kadar magnesium serum

No	Penulis	Metode Penelitian	Hasil dan Simpulan
11.	(Zhai <i>et al.</i> , 2015)	Secara sistemis mencari data dan hasil penelitian dari uji coba terkendali dimana percobaan terkontrol membandingkan <i>Lanthanum carbonate</i> dengan pengikat fosfat berbasis kalsium pada pasien dewasa dengan penyakit ginjal kronis. Kualitas studi dinilai menggunakan kriteria yang diuraikan dalam <i>Cochrane Handbook for systemic review of intervention</i> . Meta analisis dilakukan oleh perangkat lunak pengelola resensi versi 5.3	melalui pemberian kalsium karbonat dan sevelamer dapat mencegah kemungkinan penyakit kardiovaskular. <i>Lanthanum carbonate</i> dapat menunda perkembangan kalsifikasi vaskular dan bermanfaat bagi pasien CKD pada hasil tulang. <i>Lanthanum Carbonate</i> dapat mencapai efek atau proporsi yang sama dari pasien yang dikontrol fosfat seperti CBPB dengan insiden hiperkalsemia yang lebih rendah.
12.	(Wald <i>et al.</i> , 2017)	Uji coba terkontrol secara acak yang lazim penerima hemodialisis sudah menerima kalsium karbonat sebagai pengikat fosfat di lima pusat kanada. Peserta secara acak dialokasikan ke 26 minggu intensif target fosfat 2.33-4.66 mg/dl (0.75-1.50 mmol/L) atau target bebas 4.66-7.75 mg/dl (2.00-2.50 mmol/L) dengan titrasi kalsium karbonat menggunakan nomogram dosis.	Layak untuk mempertahankan perbedaan konsentrasi serum fosfat dalam hemodialisis penerima dengan titrasi kalsium karbonat. Percobaan besar diperlukan untuk menentukan apakah menargetkan serum fosfat yang konsentrasi lebih rendah meningkatkan hasil yang penting bagi pasien.
13.	(Phannajit <i>et al.</i> , 2022)	Pencarian literatur sistemis dengan mengidentifikasi uji coba terkontrol secara acak yang membandingkan efek dari setiap penurunan fosfat agen dengan kontrol, terdiri dari plasebo dan semua agen penurun fosfat lainnya. Berbagai hasil klinis dan laboratorium dianalisis.	Sevelamer dan lantanum secara signifikan mengurangi semua penyebab kematian. Tetapi tidak karena kematian oleh kardiovaskular. Tingkat rawat inap secara signifikan berkurang dengan sevelamer. Agen penurun fosfat tertentu meningkatkan parameter biokimia termasuk serum fosfat, kalsium, arteri koroner. Hormon paratiroid utuh dan mineral tulang densitas tidak berubah secara signifikan.

dan lanthanum efektif pada pasien kondisi hiperfosfatemia yang memiliki kadar kalsium dalam serum yang tinggi atau yang memiliki kalsifikasi vaskular atau jaringan lunak.

Lantanum karbonat (LC) adalah pengikat fosfat lain yang tidak mengandung aluminium atau kalsium. Lantanum adalah unsur “tanah jarang” alami yang memiliki kapasitas pengikatan fosfat yang serupa dengan aluminium. Namun, itu buruk diserap di usus manusia. Studi awal pada pasien dialisis dengan ESRD menunjukkan efek

LC dalam menurunkan kadar fosfor selama masa tindak lanjut yang lebih singkat dibandingkan dengan plasebo dan kalsium karbonat (CC). Penelitian yang dipublikasikan baru-baru ini mengamati kemanjuran LC dalam mengontrol kadar fosfor, mengurangi kalsifikasi dan dalam mengubah morfologi (Zhang *et al.*, 2013)

Sevelamer merupakan polimer kationik yang tidak terserap secara sistemik dan berikatan dengan fosfat pada saluran cerna, dan obat ini mencegah penyerapan fosfat dalam saluran cerna

dan membuang fosfat melalui feses. Sevelamer bermanfaat juga untuk menurunkan LDL sampai 30% dan meningkatkan kadar HDL. Umumnya dengan penggunaan sevelamer, efek samping yang terjadi adalah gangguan pencernaan, termasuk mual, konstipasi, dan diare. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa sevelamer dapat mengurangi resiko kematian pada pasien yang menerima hemodialisis dibandingkan dengan phosphate binder yang berbasis kalsium, terutama pada sevelamer menurunkan resiko gangguan pada arteri koroner. Sevelamer dapat menurunkan tingkat FGF-23, yang dapat berdampak negatif pada ekskresi fosfat ginjal. Sevelamer karbonat juga membantu dalam mengatasi asidosis metabolik (Chisholm-Burn, *et al.*, 2016).

Efektivitas intervensi penggunaan Phosphate Binder terhadap CKD

Pada umumnya penggunaan Sevelamer, Lantanum, dan golongan pengikat kalsium terbukti dapat menurunkan kadar fosfat pada penderita CKD. Tetapi terdapat beberapa perbedaan yang ditemukan pada penggunaannya dengan cara membandingkan antara golongannya baik secara tunggal maupun secara kombinasi. Pada penelitian Soriano *et al.*, 2013 menyimpulkan bahwasanya penggunaan obat Lantanum menghasilkan penurunan kadar fosfat yang lebih signifikan dibandingkan dengan golongan pengikat kalsium. Pada penelitian Chennasamudram *et al.*, 2013 membandingkan antara penggunaan sevelamer dengan kalsium karbonat, kesimpulan yang didapatkan bahwasanya untuk penurunan kadar fosfat keduanya dibidang terbukti efektif akan tetapi sevelamer memiliki nilai positif pada *endothelial function* (EF). Penelitian Chenglong Zhang *et al.*, 2013 juga menyatakan Lanthanum carbonat efisien menurunkan kadar fosfor serum tapi baiknya tidak serta meningkatkan kadar

kalsium serum.

Penelitian juga dilakukan tidak hanya dilihat dari keefektifannya dalam menurunkan kadar fosfat, akan tetapi juga dilihat dari efek samping yang mungkin bisa ditimbulkan. Pada penelitian Prajapati *et al.*, 2014 yang membandingkan penggunaan kalsium asetat, kalsium karbonat, sevelamer hidroklorida, dan lantanum karbonat dan melihat dari nilai fosfor serum yang dipengaruhi. Diketahui bahwa penggunaan sevelamer dapat menurunkan kadar fosfor serum tertinggi dibandingkan dengan obat yang lain. Sedangkan untuk kalsium karbonat

menurunkan kadar fosfor serum paling rendah dibandingkan obat yang lain. Pada penelitian berikutnya yaitu Peter *et al.*, 2017 melihat efek samping yang lain yang dapat ditimbulkan pada penggunaan Sevelamer, Lantanum, dan golongan pengikat kalsium. Sevelamer memiliki faktor paling tinggi untuk menyebabkan konstipasi dibandingkan obat yang lainnya. Penggunaan lantanum, kalsium fosfat dan kalsium karbonat masing-masing dapat memberikan efek mual, akan tetapi lantanum memberikan efek mual yang paling tinggi dibandingkan yang lainnya. Pada penelitian Zhang *et al.*, 2013 juga menyatakan bahwasanya penggunaan lantanum memiliki efek muali yang paling tinggi dan sering ditemukan pada pasien.

Penggunaan obat Sevelamer menunjukkan angka kematian yang lebih rendah dibandingkan dengan kalsium karbonat, tapi tidak dengan kalsium asetat (Peter *et al.*, 2017). Penelitian Patel *et al.*, 2016 juga menyatakan hal yang sama bahwasanya penggunaan sevelamer memiliki angka kematian yang lebih rendah dibandingkan yang lainnya. Sevelamer juga dapat menurunkan kadar kolesterol total dan LDL yang lebih rendah dibandingkan yang lainnya (Patel *et al.*, 2016). Jika Sevelamer dikombinasikan dengan golongan

pengikat kalsium dibandingkan dengan Lantanum yang juga dikombinasikan dengan golongan pengikat kalsium menghasilkan hasil yang sama (Yaguchi *et al.*, 2019).

Khasiat lain dari penggunaan lantanum *carbonate* dinyatakan pada penelitian Zhang *et al.*, (2013) bahwasanya dapat menunda perkembangan kalsifikasi vaskular dan bermanfaat bagi pasien CKD pada pemeliharaan tulang. Lanthanum carbonate dapat mencapai efek atau proporsi yang sama dari pasien yang dikontrol fosfat seperti *Calcium Based Phosphate Binder* (CBPB) dengan insiden hiperkalsemia yang lebih rendah. Jika

Lanthanum *carbonate* mampu untuk menurunkan atau menunda perkembangan kalsifikasi vaskular tetapi menurut penelitian Phannajit *et al.*, 2022 menyatakan bahwasanya penggunaan Lanthanum *carbonate* dan sevelamer tidak mampu untuk menurunkan angka kematian yang disebabkan oleh kardiovaskular. Agen penurun fosfat tertentu juga dapat meningkatkan parameter biokimia termasuk serum fosfat, kalsium, arteri koroner. Hormon paratiroid utuh dan mineral tulang densitas tidak berubah secara signifikan.

SIMPULAN

Dapat disimpulkan dari berbagai penelitian Penurunan kadar fosfat pada pasien CKD dengan menggunakan *phosphate binder* sevelamer, lanthanum, dan golongan berbasis kalsium. Penurunan kadar fosfor dengan menggunakan sevelamer lebih besar dibandingkan *phosphate binder* lainnya. Selain itu dilihat dari angka kematian dengan penggunaan sevelamer yang lebih rendah. Namun, penggunaan *phosphate binder* ini tetap harus disesuaikan kembali secara individu dengan mempertimbangkan umur, harapan hidup, komorbid, aspek ekonomi, dan toleransi obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Brunner, & Suddarth. (2013). *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah (8th ed., Vol. 2)*. EGC.
- Chan, S., Au, K., Francis, R. S., Mudge, D. W., Johnson, D. W., & Pillans, P. I. (2017). Phosphate binders in patients with chronic kidney disease. *Australian Prescriber*, 40(1), 9–14. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.002>
- Chennasamudram, S. P., Noor, T., & Vasylyeva, T. L. (2013). *COMPARISON OF SEVELAMER AND CALCIUM CARBONATE ON ENDOTHELIAL FUNCTION AND INFLAMMATION IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS*.
- Isakova, T., Xie, H., Yang, W., Xie, D., Anderson, A. H., Scialla, J., Wahl, P., Gutiérrez, O. M., Steigerwalt, S., He, J., Schwartz, S., Lo, J., Ojo, A., Sondheim, J., Hsu, C.-Y., Lash, J., Leonard, M., Kusek, J. W., Feldman, H. I., & Wolf, M. (2011). Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End-Stage Renal Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. <http://jama.jamanetwork.com/>
- Jandaghi, E., Yarmohammadi, M., Ghorbani, R., Jalali, T., Salehani, A., & Khani, P. (2021). Comparison of sevelamer and calcium carbonate in prevention of hypomagnesemia in hemodialysis patients. *International Journal of Preventive Medicine*, 12(1). https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_464_19
- Jüppner, H. (2011). Phosphate and FGF-23. In *Kidney International* (Vol. 79, Issue SUPPL. 121). *Nature Publishing Group*. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.27>
- Kalantar-Zadeh, K., Jafar, T. H., Nitsch, D.,

- Neuen, B. L., & Perkovic, V. (2021). Chronic kidney disease. *In The Lancet* (Vol. 398, Issue 10302, pp. 786–802). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5)
- KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). (2017). *Kidney International Supplements*, 7(1), 1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). *Hasil Utama Riskesdas tahun 2018*. https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/Files/Hasil-Riskesdas-2018_1274.Pdf
- Kovesdy, C. P., & Quarles, L. D. (2016). FGF23 from bench to bedside. *Am J Physiol Renal Physiol*, 310, 1168–1174. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00606.2015>
- Luyckx, V. A., Tonelli, M., & Stanifer, J. W. (2018). The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bulletin of the World Health Organization*, 96(6), 414–422C. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.206441>
- Martin K, Floege J, & Ketteler M. (2015). *Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease Comprehensive Clinical Nephrology*. (5th ed.). Saunders.
- Melisa, Andayani, T. M., & Irijanto, F. (2017). *Pengaruh Penggunaan Terapi Sevelamer Terhadap Kualitas Hidup Pasien Hemodialisis yang Dinilai Menggunakan KDQOL SF-36*. Universitas Gadjah Mada.
- National Institute for Clinical Excellence. (2013, March 3). *CG157 Hyper-phosphataemia in chronic kidney disease: NICE guideline*. <http://Guidance.Nice.Org.Uk/CG157/NICEGuidance/Pdf/English>
- Nugroho, P., Marbun, M. B. H., Yunita, B., Astrella, C., Noor, C. A., & Lydia, A. (2021). The Effectiveness and Safety of Calcium Carbonate Use in Chronic Kidney Disease Patients with Normophosphatemia. *The Open Urology & Nephrology Journal*, 14(1), 13–19. <https://doi.org/10.2174/1874303x02114010013>
- O’Callaghan, C. (2009). *Gagal Ginjal Kronik dan Renal Bone Disease (3rd ed.)*. Erlangga.
- Ogata, H., Fukagawa, M., Hirakata, H., Kagimura, T., Fukushima, M., & Akizawa, T. (2021). Effect of Treating Hyperphosphatemia with Lanthanum Carbonate vs Calcium Carbonate on Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis: The LANDMARK Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(19), 1946–1954. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4807>
- Patel, L., Bernard, L. M., & Elder, G. J. (2016). Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: A meta-analysis of randomized controlled trials. *In Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (Vol. 11, Issue 2, pp. 232–244). *American Society of Nephrology*. <https://doi.org/10.2215/CJN.06800615>
- Peter, W. L. S., Wazny, L. D., Weinhandl, E., Cardone, K. E., & Hudson, J. Q. (2017). A Review of Phosphate Binders in Chronic Kidney Disease: Incremental Progress or Just Higher Costs? *In Drugs* (Vol. 77, Issue 11, pp. 1155–1186). *Springer International Publishing*. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0758-5>

- Phannajit, J., Wonghakaao, N., Takkavatakarn, K., Asawavichienjinda, T., Praditpornsilpa, K., Eiam-Ong, S., & Susantitaphong, P. (2022). The impact of phosphate lowering agents on clinical and laboratory outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Nephrology*, 35(2), 473–491. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01065-3>
- Prajapati, V. A., Galani, V. J., & Shah, P. R. (2014). A Comparative Study of Phosphate Binders in Patients with End Stage Kidney Disease Undergoing Hemodialysis. In *Saudi J Kidney Dis Transpl* (Vol. 25, Issue 3). <http://www.sjkdt.org>
- Russo, D., & Battaglia, Y. (2011). Clinical Significance of FGF-23 in Patients with CKD. *International Journal of Nephrology*, 2011, 1–5. <https://doi.org/10.4061/2011/364890>
- Soriano, S., Ojeda, R., Rodríguez, M., Almadén, Y., Rodríguez, M., Martín-Malo, A., & Aljama, P. (2013). The effect of phosphate binders, calcium and lanthanum carbonate on FGF23 levels in chronic kidney disease patients. *Clinical Nephrology*, 80(1), 17–22. <https://doi.org/10.5414/CN107764>
- Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., & Setiati, S. (2009). *BUKU AJAR ILMU PENYAKIT DALAM EDISI V (5th ed.)*. Interna Publishing.
- Susanti, E., Wulandari, A., Studi III Analisis Kesehatan, P. D., Kesehatan, F., Mohammad Husni Thamrin, U., Kunci, K., & Ginjal Kronik, P. (n.d.). HUBUNGAN KADAR KALSIUM DAN FOSFOR DARAH PADA PENDERITA PENYAKIT GINJAL KRONIK (PGK) DI RUMAH SAKIT GADING PLUIT JAKARTA UTARA. Maret 2019 *P-Open Journal System (OJS): Journal.Thamrin.Ac.Id*, 5(1). <http://journal.thamrin.ac.id/index.php/anakes/issue/view/33>
- Tatsuzawa, M., Ogawa, R., Ohkubo, A., Shimojima, K., Maeda, K., Echizen, H., & Miyazaki, A. (2016). Influence of proton pump inhibitors and histamine H2 receptor antagonists on serum phosphorus level control by calcium carbonate in patients undergoing hemodialysis: a retrospective medical chart review. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/s40780-016-0068-1>
- Wald, R., Rabbat, C. G., Girard, L., Garg, A. X., Tennankore, K., Tyrwhitt, J., Smyth, A., Rathe-Skafel, A., Gao, P., Mazzetti, A., Bosch, J., Yan, A. T., Parfrey, P., Manns, B. J., & Walsh, M. (2017). Two phosphate targets in end-stage renal disease trial (TARGET): A randomized controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(6), 965–973. <https://doi.org/10.2215/CJN.10941016>
- Yaguchi, A., Akahane, K., Tsuchioka, K., Yonekubo, S., Yamamoto, S., Tamai, Y., Tatemichi, S., & Takeda, H. (2019). A comparison between the combined effect of calcium carbonate with sucroferric oxyhydroxide and other phosphate binders: an in vitro and in vivo experimental study. *BMC Nephrology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1655-9>
- Zhai, C. J., Yang, X. W., Sun, J., & Wang, R. (2015). Efficacy and safety of lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *International Urology and*

Nephrology, 47(3), 527–535. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0876-x>

Zhang, C., Wen, J., Li, Z., & Fan, J. (2013). Efficacy and safety of lanthanum carbonate on chronic kidney disease-mineral and bone disorder in dialysis patients: A systematic review. In *BMC Nephrology* (Vol. 14, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-226>