

Gambaran Penggunaan Pengikat Fosfat pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik dengan Hemodialisis

Inayatush Sholihah^{1*}, Joko Santoso², Rolando Rahardjoputro²

¹Program Studi Profesi Apoteker; Fakultas MIPA; Universitas Sebelas Maret

²Program Studi Farmasi Program Sarjana; Fakultas Ilmu Kesehatan; Universitas Kusuma Husada Surakarta

email: naiya.sholi@gmail.com, michael.josano@gmail.com

Korespondensi:

Inayatush Sholihah

Universitas Sebelas Maret

naiya.sholi@gmail.com

Abstrak

Pasien hemodialisis membutuhkan terapi dengan pengikat fosfat untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas yang berkaitan dengan tingginya kadar fosfat dalam darah. Pengikat fosfat terdiri dari agen berbasis kalsium dan agen bebas kalsium. Penelitian sebelumnya melaporkan adanya efek samping hiperkalemia pada penggunaan pengikat fosfat berbasis kalsium dalam jangka panjang dan efek samping pada sistem gastrointestinal pada penggunaan sevelamer dan lanthanum karbonat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan pengikat fosfat pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis dan analisis kesesuaian dosis berdasarkan formularium. Pengambilan data dilakukan secara prospektif. Subjek penelitian adalah pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di sebuah rumah sakit akademik di kabupaten Sleman, D.I Yogyakarta. Hasil penelitian dianalisis secara deskriptif. Dari 79 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, sebanyak 49 pasien (62,03%) menggunakan kalsium karbonat, 20 pasien (25,32%) menggunakan sevelamer, 8 pasien (10,13%) menggunakan kalsium asetat, dan 2 pasien (2,53%) menggunakan lanthanum karbonat. Terdapat 3 pasien yang menerima dosis kurang dari standar dosis sevelamer yang direkomendasikan. Sebanyak 1 pasien dengan kadar fosfat 8,30 mg/dl menerima dosis 3x800 mg, sedangkan dosis standar yang direkomendasikan adalah 1200-1600 mg 3x sehari. Sebanyak 2 pasien dengan kadar fosfat 9,50 dan 9,30 mg/dl menerima dosis 3x800 mg, sedangkan dosis standar yang direkomendasikan adalah 1600 mg 3x sehari.

Kata Kunci: *kalsium; lanthanum; pengikat fosfat; penyakit ginjal kronik; sevelamer*

Overview of The Use of Oral Phosphate Binders in Chronic Kidney Disease Patients on Hemodialysis

Abstract

Elevated serum phosphorus is associated with increased morbidity and mortality in chronic kidney disease patients. One of the management of hyperphosphatemia is the use of oral phosphate binders. Previous studies reported that long-term use of calcium-based phosphate binders may cause hypercalcemia. Sevelamer and lanthanum carbonate is non-calcium phosphate binders that are now being used but previous studies reported adverse

effects on the gastrointestinal system. This study aimed to determine the pattern of phosphate binders used in chronic kidney disease patients. The subjects of the study were chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis at an academic hospital in Sleman city, D.I. Yogyakarta province. Data analysis was performed with descriptive statistics. A total of 79 patients completed the study. Calcium carbonate was the most commonly used phosphate binder (49 patients), followed by sevelamer (20 patients), calcium acetate (8 patients), and lanthanum carbonate (2 patients). There were 3 patients who received doses less than the standard recommended dose of Sevelamer. A total of 1 patient with a phosphate level of 8.30 mg/dl received a dose of 3x800 mg, while the standard recommended dose was 1200-1600 mg 3x daily. A total of 2 patients with phosphate levels of 9.50 and 9.30 mg/dl received a dose of 3x800 mg, while the standard recommended dose was 1600 mg 3x daily.

Keyword: calcium; lanthanum; phosphate binders; chronic kidney disease; sevelamer

Received: 05 Agustus 2022

Accepted: 29 Desember 2022

PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan di negara maju dan negara berkembang. Berdasarkan *US Renal Data System 2020* lebih dari 14,9% populasi orang dewasa di Amerika mengalami penyakit ginjal kronis (PGK) dengan berbagai macam tingkat keparahan¹. Di Indonesia, hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 menunjukkan prevalensi PGK masih tinggi yaitu sebesar 3,8% atau mengalami kenaikan sebesar 1,8% dari tahun 2013².

Keadaan hiperfosfatemia adalah komplikasi yang sering terjadi pada pasien PGK. Jika tidak diterapi dapat menyebabkan hiperparatiroid sekunder, lebih lanjut dapat menyebabkan fraktur dan osteopenia. Tingginya kadar fosfat dalam darah berhubungan dengan peningkatan terjadinya morbiditas dan mortalitas pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK). Kontrol terhadap fosfat meliputi diet rendah fosfat, agen pengikat fosfat oral, dialisis, dan pengendalian hormon paratiroid. Terapi farmakologi dengan agen pengikat fosfat oral diperlukan untuk menurunkan absorpsi fosfat dari makanan.

Pengikat fosfat terdiri dari senyawa kalsium (kalsium karbonat, kalsium asetat) dan senyawa bebas kalsium (sevelamer, lanthanum karbonat, magnesium hidroksida, aluminum hidroksida). Pengikat fosfat yang ideal adalah pengikat fosfat yang aman, harganya terjangkau, dan memiliki efikasi dan spesifisitas yang baik. Pengikat fosfat berbasis kalsium telah digunakan secara luas karena terbukti efektif dan harganya murah. Namun penelitian sebelumnya melaporkan bahwa penggunaan jangka panjang pengikat fosfat berbasis kalsium menimbulkan resiko efek samping pada kardiovaskuler yaitu hiperkalsemia yang lebih lanjut dapat memicu kalsifikasi pembuluh darah³. Sevelamer dan lanthanum karbonat adalah pengikat fosfat yang bebas kalsium dan dewasa ini mulai digunakan. Namun penelitian sebelumnya melaporkan sevelamer dan lanthanum karbonat menimbulkan efek samping pada sistem gastrointestinal^{4,5,6}. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan pengikat fosfat pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis dan menganalisis kesesuaian dosisnya dengan formularium.

METODE PENELITIAN

Populasi dan Sampel

Subjek penelitian adalah pasien PGK yang menjalani hemodialisis di rumah sakit akademik di Kabupaten Sleman, D.I.Yogyakarta yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini meliputi pasien dengan diagnosis PGK yang menjalani hemodialisis rutin, berusia minimal 18 tahun, dan memperoleh terapi dengan pengikat fosfat. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan riwayat penyakit gangguan fungsi hati, pasien penderita *Human Immunodeficiency Virus (HIV) Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)*, pasien yang sedang menjalani kemoterapi, pasien dengan transplantasi ginjal.

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pengambilan data secara prospektif. Pengambilan data dilaksanakan dengan pengumpulan data dari rekam medik dan wawancara langsung dengan pasien untuk memastikan kebenaran data. Analisis data dilakukan secara deskriptif yang meliputi jumlah dan persentase pasien pada tiap-tiap jenis pengikat fosfat, kesesuaian dosis dengan formularium, usia, jenis kelamin, lama hemodialisis, komorbid, frekuensi hemodialisis, dan jumlah obat yang digunakan oleh pasien pada tiap-tiap jenis pengikat fosfat. Penelitian ini telah lolos komisi etik dengan nomor sertifikat KE/FK/934/EC/2016 yang dikeluarkan oleh MHREC, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Data Pasien

Sebanyak 79 pasien memenuhi kriteria inklusi dan bersedia mengikuti penelitian sampai selesai. Dari 79 pasien tersebut, terdiri dari 44 pasien laki-laki dan 35 pasien perempuan. Rata-rata berusia 49 tahun dan jumlah terbanyak adalah berusia 45-54 tahun (31,65%). Seluruh pasien menjalani hemodialisis dengan frekuensi 1-3x seminggu. Rata-rata durasi hemodialisis pasien adalah $22 \pm 1,49$ bulan. Dari 79 pasien yang menjadi subyek penelitian, terdapat 9 pasien hanya terdiagnosis PGK stage 5 tanpa penyakit penyerta (11,39%), 40 pasien (50,63%) dengan hipertensi, 8 pasien (10,13%) dengan Diabetes Mellitus (DM), dan 22 pasien (27,85%) dengan hipertensi dan DM. Hipertensi dan DM adalah penyakit penyerta yang dominan. Demografi pasien lebih lanjut ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel I. Demografi pasien PGK yang menjalani hemodialisis

Variabel		Jumlah pasien (n=79)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	44	55,70
	Perempuan	35	44,30
Usia (tahun)	1-14	0	0
	15-24	2	2,53
	25-34	8	10,13
	35-44	18	22,78
	45-54	25	31,65
	55-64	17	21,52
	65-74	6	7,59
	75-84	3	3,80
Lama Hemodialisis (tahun)	4	1	1,27
	3	17	21,52
	2	10	12,66
	1	33	41,77
	< 1	18	22,78
Komorbid	Tanpa komorbid	9	11,39
	Hipertensi	40	50,63
	DM	8	10,13
	Hipertensi dan DM	22	27,85
Frekuensi Hemodialisis (perminggu)	1x	10	12,66
	2x	66	83,54
	3x	3	3,80
Jumlah Obat	1-4	16	20,25
	> 5	63	79,75

Terdapat empat macam pengikat fosfat yang digunakan oleh pasien hemodialisis yaitu yang mengandung kalsium terdiri dari kalsium karbonat dan kalsium asetat, dan yang tidak mengandung kalsium yaitu sevelamer karbonat dan lanthanum karbonat. Kalsium karbonat merupakan pengikat fosfat yang paling banyak digunakan karena terbukti efektif dan harganya murah. Dalam penelitian ini sebanyak 49 pasien (62,03%) menggunakan kalsium karbonat dengan dosis 2 x 1000 mg. Kalsium asetat digunakan oleh 8 pasien (10,13%) dengan dosis 2 x 1 tablet per hari. Sevelamer digunakan oleh 20 pasien (25,32%) dengan dosis 3x800 mg. Lanthanum karbonat digunakan oleh 2 pasien (2,53%) dengan dosis 500 mg 1-3x sehari. Gambaran penggunaan pengikat fosfat ditampilkan di Tabel 2.

Tabel II. Gambaran penggunaan pengikat fosfat oleh pasien PGK dengan hemodialisis

Jenis pengikat fosfat	Jumlah pasien (orang)	Persentase (%)	Durasi pemakaian rata- rata (bulan) (\pm SEM)
Kalsium Karbonat	49	62,03	18,33 \pm 1,98
Kalsium Asetat	8	10,13	19,88 \pm 3,55
Sevelamer Karbonat	20	25,32	8 minggu
Lanthanum Karbonat	2	2,53	23,5 \pm 21,5
Total	79	100,01	14,43 \pm 1,57

Data yang dilaporkan oleh *US Renal Data System* tahun 2020 menunjukkan prevalensi PGK stage 5 (ESRD) meningkat seiring peningkatan usia dengan prevalensi tertinggi per juta populasi adalah pada usia 65-74 tahun¹. Usia merupakan salah satu faktor resiko penyakit ginjal kronik dimana kondisi fisiologi ginjal menurun seiring peningkatan usia⁷. Ginjal yang menua akan mengalami perubahan struktur dan fisiologis, diantaranya adalah penurunan ukuran dan jumlah total nefron, perubahan pada tubulointerstitial, penebalan membran basal glomerulus, dan peningkatan glomerulosklerosis⁸.

Jumlah pasien pada rentang usia 35-44 tahun juga cukup tinggi. Peningkatan kejadian PGK pada rentang usia ini kemungkinan disebabkan karena peningkatan prevalensi diabetes dan hipertensi pada usia dewasa muda di mana diabetes dan hipertensi merupakan penyebab utama kejadian penyakit ginjal kronik. Data yang dilaporkan oleh NHANES (*National Health and Nutrition Examinations Survey*) menunjukkan bahwa faktor risiko kejadian PGK antara lain usia, diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskuler dan BMI ≥ 30 kg/m²¹. Hal ini sesuai dengan teori bahwa gagal ginjal kronik merupakan kelanjutan dari penurunan fungsi fisiologi ginjal yang menahun dan irreversibel yang biasanya disebabkan oleh glomerulonefritis, diabetes melitus, hipertensi⁹.

Pasien dengan PGK termasuk di antara populasi yang berisiko tertinggi terkena sejumlah penyakit kardiovaskular. Penyakit kardiovaskular adalah komorbiditas utama baik bagi pasien PGK maupun ESRD (*End Stage Renal Disease*). Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian pada pasien ESRD dan berkontribusi pada lebih dari separuh kematian. Pasien ESRD yang lebih tua cenderung memiliki prevalensi penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi. Namun, prevalensi penyakit kardiovaskular juga tinggi di antara usia 22-44 tahun, meskipun prevalensi yang jauh lebih tinggi terjadi pada usia 45 tahun atau lebih tua¹.

Pengikat fosfat digunakan oleh pasien sejak menjalani hemodialisis. Hal ini sesuai dengan guideline KDOQI (2002) bahwa pengikat fosfat dapat diberikan sejak pasien terdiagnosis PGK stage 3 dan 4 untuk menjaga kadar fosfat normal, dan pada pasien PGK stage 5 atau pasien hemodialisis untuk menjaga kadar fosfat serum dalam rentang 3,5 – 5,5 mg/dl. Pengikat fosfat digunakan untuk mengurangi keseimbangan fosfat positif dan untuk menurunkan kadar fosfat serum bagi pasien PGK dengan tujuan untuk mencegah perkembangan penyakit menjadi *chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)*¹⁰. *CKD-MBD* adalah suatu gangguan yang dapat mempengaruhi tulang, jantung, dan pembuluh darah. Hal ini terjadi karena ginjal yang rusak akibat PGK tidak dapat menyaring darah dan mengatur hormon sebagaimana mestinya, sehingga kadar hormon dan mineral menjadi tidak seimbang¹¹.

Kalsium karbonat adalah pengikat fosfat yang paling banyak digunakan karena efektif dan harganya murah. Namun afinitasnya terhadap fosfat lebih rendah bila dibandingkan dengan aluminum pengikat fosfat. Meskipun lebih efektif, aluminum pengikat fosfat sudah ditinggalkan karena risiko akumulasi dan toksisitas aluminum pada sistem saraf pusat, tulang dan sel hematopoetik^{6,12}. Garam kalsium membutuhkan suasana asam untuk terdisolusi sementara pengikatan fosfat secara optimal terjadi pada pH lebih dari 5. Oleh sebab itu, dibutuhkan dosis yang besar untuk dapat mengontrol kadar fosfat. Di sisi lain, dosis yang besar tersebut berkontribusi pada penumpukan

kalsium dan dapat meningkatkan resiko hiperkalsemia. Terlebih lagi apabila kalsium digunakan bersamaan dengan vitamin D^{6,13}. Berdasarkan guideline KDOQI (2020) penggunaan elemental kalsium yang direkomendasikan adalah tidak lebih dari 2000 mg (500 mg dari diet/makanan dan 1500 mg pengikat fosfat berbasis kalsium)¹⁴. Pada penelitian ini dosis kalsium karbonat dan kalsium asetat yang digunakan pasien tidak lebih dari 2000 mg sudah sesuai dengan guideline. Seluruh pasien pada penelitian ini memperoleh terapi sevelamer dengan dosis 3x800 mg per hari. Aturan pendosisan sevelamer seharusnya disesuaikan dengan kadar fosfat serum. Untuk pasien dengan kadar fosfat >5,5 mg/dl sampai dengan <7,5 mg/dl, dosis sevelamer yang direkomendasikan adalah 800 mg 3xsehari¹⁵. Terdapat 3 pasien yang menerima dosis kurang dari standar dosis yang direkomendasikan. Sebanyak 1 pasien dengan kadar fosfat 8,30 mg/dl menerima dosis 3x800 mg, sedangkan dosis standar yang direkomendasikan adalah 1200-1600 mg 3x sehari. Sebanyak 2 pasien dengan kadar fosfat 9,30 dan 9,50 mg/dl menerima dosis 3x800 mg, sedangkan dosis standar yang direkomendasikan adalah 1600 mg 3x sehari.

Tabel III. Penyesuaian dosis sevelamer berdasarkan kadar fosfat serum

Kadar fosfat serum (mg/dl)	Jumlah pasien (orang)	Dosis standar ⁽¹⁵⁾	Dosis pasien
>5,5 sd <7,5	17	800 mg 3x sehari	800 mg 3x sehari
≥7,5 sd <9,0	2	1200-1600 mg 3x sehari	800 mg 3x sehari

KESIMPULAN

Kalsium karbonat adalah pengikat fosfat yang paling banyak digunakan. Sebanyak 49 pasien (62,03%) menggunakan kalsium karbonat, 20 pasien (25,32%) menggunakan sevelamer, 8 pasien (10,13%) menggunakan kalsium asetat, dan 2 pasien (2,53%) menggunakan lanthanum karbonat. Terdapat 3 pasien yang menerima dosis kurang dari standar dosis sevelamer yang direkomendasikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. United States Renal Data System. 2020 *USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2020.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. 2018.
3. Tsai P-H, Chung C-H, Chien W-C, Chu P (2020) Effects of calcium-containing phosphate binders on cardiovascular events and mortality in predialysis CKD stage 5 patients. *PLoS ONE*. 2020;15(10):1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241435>
4. Tonelli M, Natasha W, Bruce C, Helen L, Scott K, Fiona S, *et al*. Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of Sevelamer in Dialysis Patients, *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2856-2866.

5. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L *et al.* Effects of Sevelamer and Calcium-based Phosphate Binders on Mortality in Hemodialysis Patients. *Kidney International*. 2007;72:1130-1137.
6. Chan S, Au K, Francis RS, Mudge DW, Johnson DW, Pillans PI. Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease. *Australian Prescriber*. 2017;40(1):9-14.
7. Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA *et al.* Koda Kimble and Young's Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs. 10th ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. pp 662,784-787.
8. O'Sullivan ED, Hughes J, Fehrenbach DA. Renal aging: Causes and consequences. Vol. 28, *Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2017. p. 407–20.
9. Nunuk Mardiana dan Aditiawardana. *Gagal Ginjal Kronis dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. ed 2. Surabaya: Airlangga University Press; 2015. 484-492 p.
10. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, *et al.* Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
11. *Kidney International*. Chapter 1: Introduction and definition of CKD–MBD and the development of the guideline statements. *Kidney Int*. 2009 Aug;76:S3–8.
12. Zhang C, Wen J, Li Z, Fan J. Efficacy and Safety of Lanthanum Carbonate on Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder in Dialysis Patients: A Systematic Review. *BMC Nephrology*. 2013;14: 226.
13. Salusky IB. A new era in phosphate binder therapy: What are the options?, *Kidney International*. 2006;70: S10-S15.
14. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy, 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5): 883-930
15. American Pharmacists Association. *Drug Information Handbook*, 25th Edition. USA: Lexi-Comp. 2016.