

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan tentang Ginjal**

Ginjal memiliki berat masing-masing sekitar 150 g dan terletak di bagian belakang rongga perut, di belakang peritoneum dari vertebra toraks kedua belas (T12) hingga vertebra lumbal ketiga (L3). Kapsul fibrosa membungkus setiap ginjal yang kemudian dikelilingi oleh lemak perinefrik dan fasie adrenal. Zona luar ginjal disebut korteks ginjal dan zona dalam yang menampung piramida ginjal disebut medula ginjal (O'Callaghan, 2007). Nefron merupakan unit penyaring terkecil yang membentuk setiap ginjal. Tubulus dan glomerulus terdiri dari nefron. Glomerulus berfungsi untuk menyaring zat sisa yang akan dikeluarkan dan menghentikan sel darah dan molekul besar terutama protein agar tidak melewatinya. Setelah itu zat sisa yang telah disaring akan melewati tubulus yang berfungsi membuang limbah dan menyerap kembali mineral yang dibutuhkan tubuh. Ginjal juga menghasilkan eritropoetin yang merangsang produksi sel darah merah di sumsum tulang, enzim renin yang mengatur tekanan darah dan kadar garam serta komponen aktif vitamin D yang penting untuk kesehatan tulang (Gliselda, 2021).

##### **2.1.1 Struktur dan Anatomi Ginjal**

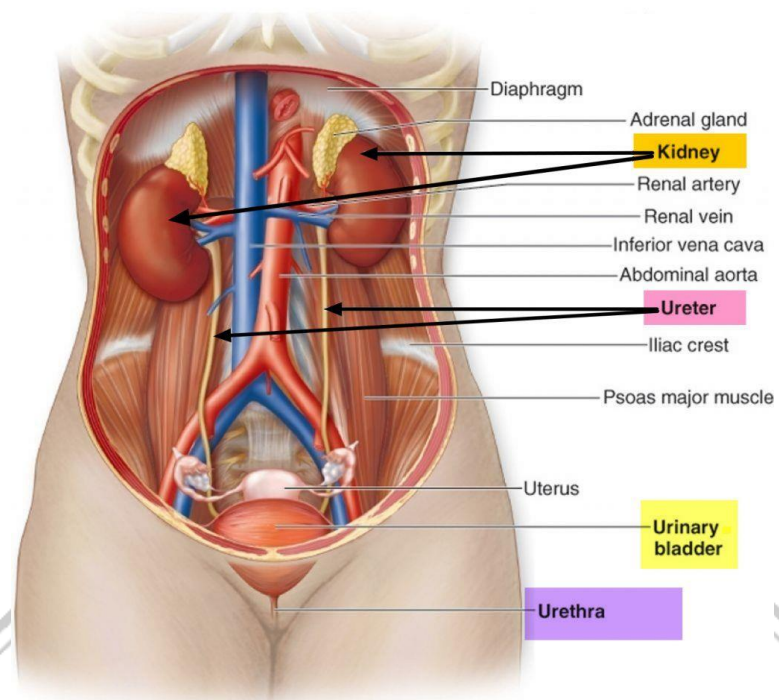
Ginjal merupakan dua organ saluran kemih yang berada di bawah diafragma dan hati tepatnya di kedua sisi tulang belakang. Ginjal orang dewasa kira-kira seukuran kepalan tangan serta berbentuk mirip seperti kacang dengan panjang 11 cm dan lebar 5 sampai 7 cm. Ginjal akan menghasilkan urin yang akan menuju ke ruang yang disebut pelvis renalis dan kemudian dialirkan ke kandung kemih melalui saluran ginjal yang panjang yaitu ureter (Fox, 2013).

Irisan koronal ginjal memperlihatkan dua area yang berbeda. Korteks luar yang terdiri dari banyak kapiler memberikan tampilan granular berwarna coklat kemerahan. Sedangkan bagian yang lebih dalam yaitu medulla, memiliki tampilan bergaris-garis karena mengandung arteri dan tubulus darah kecil. Medula terdiri dari 8 hingga 15 piramida ginjal berbentuk kerucut. Urin akan disalurkan ke kandung kemih oleh ureter melalui pelvis renalis yaitu bagian ginjal berbentuk corong (Fox, 2013).

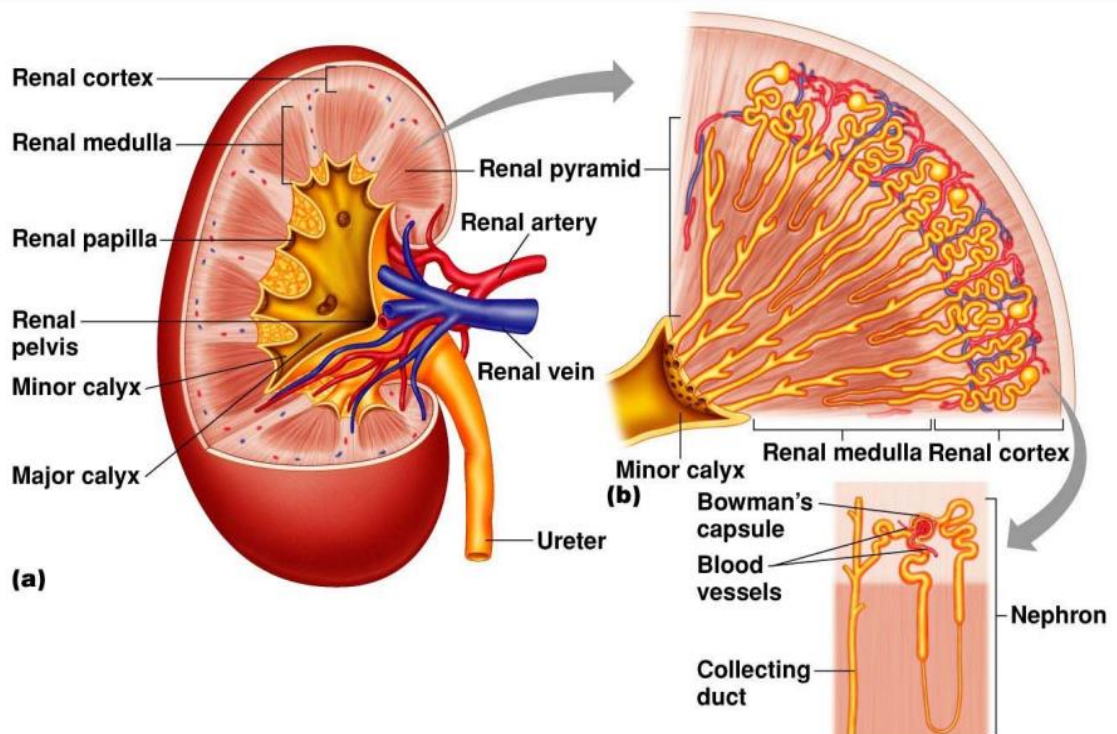
Ureter akan mengalami gerak peristaltik yaitu berkontraksi seperti gelombang yang mirip dengan kontraksi pada saluran pencernaan. Otot polos yang ditemukan pada ginjal menjadi alat pacu untuk gelombang peristaltik ini. Selain itu, kontraksi berirama pada ginjal akan memfasilitasi kemampuan ginjal untuk mengeluarkan urin. Menurut beberapa ilmuwan, konsentrasi urin dapat berubah sebagai akibat dari gerakan peristaltik ginjal yang mempengaruhi karakteristik pengangkutan tubulus ginjal (Fox, 2013).

Kandung kemih adalah kantung yang berfungsi sebagai tempat penyimpanan urin dan volume dari urin yang ditampung menentukan bentuk kandung kemih. Kandung kemih berbentuk piramida dalam keadaan kosong sedangkan ketika penuh, kandung kemih menjadi bulat telur dan naik ke dalam rongga perut. Urin dalam kandung kemih akan dialirkan oleh uretra yang berbentuk seperti tabung. Uretra memiliki panjang 4 cm pada wanita dan membuka ke area di antara labina minora. Sedangkan pada pria, uretra terletak di puncak penis dan memiliki panjang sekitar 20 cm yang dapat mengeluarkan air mani dan urin (Fox, 2013).

Setiap ginjal memiliki sekitar satu juta nefron yang merupakan unit fungsional ginjal. Glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung Henle, tubulus kontortus distal, dan tubulus kolektifus merupakan bagian dari nefron. Glomerulus adalah unit kapiler yang terdiri dari tubulus dan membentuk kapsul Bowman. Setiap glomerulus memiliki pembuluh darah arteriol efferen yang berbeda mulai dari pembuluh darah yang mengangkut darah ke dalam glomerulus serta pembuluh darah yang mengangkut keluar dari glomerulus. Arteriol efferen bercabang menjadi kapiler peritubular yang memasok darah ke tubulus. Di sekitar tubulus ginjal terdapat arteriol efferen yang berfungsi mengangkut darah dari dan menuju glomerulus serta kapiler peritubular yang memasok darah jaringan ginjal (Verdiansah, 2016).



*Gambar 2.1.1.1* Organ-organ pada sistem urinaria manusia (Fox, 2013)



*Gambar 2.1.1.2* Anatomi makroskopik ginjal (Cummings, 2008)

### 2.1.2 Fungsi Ginjal

Ginjal menjalankan beberapa fungsi penting termasuk ekskresi produk limbah seperti ammonia dan urea, regulasi elektrolit, dan keseimbangan asam-basa. Ginjal memiliki peran penting dalam mengontrol tekanan darah dan pemeliharaan volume intravaskular melalui sistem renin-angiotensin-aldosteron. Selain itu, ginjal juga bertanggung jawab terhadap reabsorpsi asam amino, elektrolit, kalsium, fosfat, air, dan glukosa, serta ekskresi hormon kalsitriol dan eritropoetin (Soriano, Penfold, & Leslie, 2023).

Menurut Verdiansah (2016) terdapat beberapa fungsi ginjal lainnya yaitu:

#### 1. Pembuangan *Non-protein Nitrogen Compound* (NPN)

Fungsi utama ginjal adalah ekskresi NPN. NPN adalah produk sampingan dari metabolisme asam nukleat, asam amino, dan protein tubuh. Hasil akhirnya adalah urea, kreatinin, dan asam urat yang akan diekskresikan.

#### 2. Pengaturan Keseimbangan Air

Keterlibatan ginjal dalam mengatur keseimbangan air tubuh diatur oleh *Anti-diuretic Hormone* (ADH). ADH akan merespons perubahan osmolalitas dan kandungan cairan intravaskular. Penurunan volume cairan intravaskular atau peningkatan osmolalitas plasma akan menginduksi sekresi ADH oleh hipotalamus posterior. ADH akan meningkatkan permeabilitas korteks tubulus distal dan tubulus kolektivus sehingga meningkatkan reabsorpsi dan konsentrasi urin. Ketika tubuh dalam keadaan hidrasi, tubulus ginjal akan meningkatkan reabsorpsi air yang kemudian menghasilkan urin semakin pekat dengan osmolalitas mencapai 1200 mOsmol/L. Dalam keadaan tubuh kelebihan cairan, tubuh akan menghasilkan urin dalam jumlah besar dengan osmolalitas turun hingga 50 mOsmol/L.

#### 3. Pengaturan Keseimbangan Elektrolit

Natrium, kalium, klorida, fosfat, kalsium, dan magnesium adalah beberapa elektrolit yang keseimbangannya diatur oleh ginjal.

#### 4. Pengaturan Keseimbangan Asam Basa

Banyak produk sampingan yang bersifat asam dari sisa metabolisme tubuh seperti asam karbonat, asam laktat, keton, dan lainnya yang harus

dikeluarkan. Ginjal mempertahankan keseimbangan asam-basa yang tepat melalui kontrol ion bikarbonat dan pembuangan sisa metabolisme yang bersifat asam.

## 5. Fungsi Endokrin

Ginjal merupakan organ endokrin yang mensintesis renin, eritropoetin, 1,25-dihidroksivitamin D3, dan prostaglandin.

## 2.2 Tinjauan tentang Penyakit Ginjal Kronis

### 2.2.1 Definisi Penyakit Ginjal Kronis

Penyakit ginjal kronis adalah suatu proses patofisiologis dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal. Selanjutnya, gagal ginjal adalah suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang *irreversible* pada suatu derajat yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Kondisi tersebut akan mempercepat perkembangan sindrom uremia (Sudoyo et al., 2014).

Ketidaksesuaian dalam struktur atau fungsi ginjal yang telah berlangsung selama tiga bulan atau lebih dan berdampak pada kesehatan disebut sebagai Penyakit Ginjal Kronis (PGK). Tanda-tanda kelainan struktural meliputi riwayat transplantasi ginjal, hematuria atau adanya sel darah merah dalam endapan urin, kelainan yang berhubungan dengan kelainan tubulus, kelainan yang terdeteksi dengan histologi, kelainan struktural yang ditemukan dengan pencitraan dan albuminuria yang melebihi 30 mg/hari (DiPiro et al., 2015). Serta adanya penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)  $<60$  ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> selama lebih dari tiga bulan, terlepas dari ada tidaknya kerusakan ginjal (Pernefri, 2014.).

Penyakit ginjal kronis menyebabkan penurunan fungsi ginjal secara terus menerus yang diakibatkan proses patologis dari berbagai etiologi dan pada akhirnya menyebabkan gagal ginjal. Gagal ginjal adalah kondisi klinis yang ditandai dengan hilangnya fungsi ginjal secara progresif yang memerlukan dialisis atau transplantasi ginjal sebagai bentuk terapi pengganti ginjal yang

permanen. Gangguan ginjal ini akan berkembang dan menyebabkan sindrom uremia (Sudoyo et al., 2014).

Sindrom uremia merupakan sindrom klinis dan laboratorium yang disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal pada penyakit ginjal. Hal ini ditandai dengan homeostasis elektrolit dengan gangguan metabolisme dan endokrin. Kadar urea yang tinggi dan terus meningkat adalah penyebab utama gejala sindrom uremia. Dalam hal ini dapat terjadi akumulasi toksin di dalam tubuh pasien mengakibatkan gejala sindrom uremia yang meliputi anoreksia, lesu, lemah, neuropati perifer, pruritus, *uremic frost*, kejang-kejang, dan bahkan koma (Anggraini, 2022).

### 2.2.2 Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronis

Derajat PGK berdasarkan laju filtrasi glomerulus (LFG) dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

*Tabel II. 1* Tabel Klasifikasi PGK berdasarkan LFG (KDIGO, 2013)

Stadium	LFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Terminologi	Kategori PGK
G1	≥ 90	Normal atau meningkat	Stadium 1
G2	60-89	Ringan	Stadium 2
G3a	45-59	Ringan-sedang	Stadium 3
G3b	30-44	Sedang-berat	Stadium 3
G4	15-29	Berat	Stadium 4
G5	<15	Gagal ginjal	Stadium 5 ( <i>End-stage renal disease</i> (ERSD) jika memerlukan dialisis)

Rumus Cockcroft-Gault dapat digunakan untuk melakukan penghitungan LFG dengan cara seperti di bawah ini.

$$\text{LFG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{(140-\text{umur}) \times \text{berat badan}}{72 \times \text{kreatinin plasma (mg/dl)}} \text{ *)}$$

\*) Perempuan dikali 0,85

### 2.2.3 Epidemiologi Penyakit Ginjal Kronis

Menurut studi *Global Burden of Disease* pada tahun 2010, PGK terus meningkat secara global dan menjadi masalah kesehatan utama. Pada tahun 2011, diperkirakan jumlah orang Amerika yang menderita penyakit ginjal kronis akan mencapai 570.000 orang. Angka kasus PGK pada tahun 2008 per satu juta penduduk adalah 1.738 yang meningkat 2,1% dari tahun sebelumnya dan sejalan dengan peningkatan tiap tahun sejak 2002 (Handini & Hunaifi, 2021). Menurut data yang dikumpulkan oleh Hill et al. pada tahun 2016 berdasarkan *systematic review* dan *metaanalysis*, prevalensi PGK di seluruh dunia memiliki prevalensi yang tinggi yaitu berkisar antara 11-13%.

Pada tahun 1990, penyakit ini merupakan penyebab kematian tersesat ke-27 dan pada tahun 2010 penyakit ini telah naik ke peringkat ke-18 (Kemenkes, 2017). Di Indonesia, kejadian gagal ginjal mengalami peningkatan yang signifikan dari 0,2% di tahun 2013 menjadi 0,38% di tahun 2018. Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, terdapat 713.783 pasien di Indonesia yang menderita PGK. Jawa Barat memiliki jumlah pasien terbanyak dengan 131.846 pasien sedangkan Kalimantan Utara menduduki jumlah terendah dengan 1.838 pasien. Sementara itu, jumlah insiden PGK di Provinsi Jawa Timur berada di urutan terbanyak setelah Jawa Barat yaitu 113.045 (Kemenkes, 2019).

### 2.2.4 Etiologi Penyakit Ginjal Kronis

#### a. Hipertensi

Kerusakan pembuluh darah terutama pada ginjal dapat diakibatkan oleh hipertensi. Aliran darah terlalu kuat pada tekanan darah tinggi menyebabkan pembuluh darah bekerja terlalu keras. Kerusakan dapat terjadi pada ginjal dan arteri utama. Selanjutnya, ginjal secara bertahap kehilangan kemampuannya

untuk bekerja yang mengakibatkan banyak dari zat sisa metabolisme menumpuk di dalam ginjal (Sudoyo et al., 2014).

Hipertensi yang berkepanjangan dapat menyebabkan perubahan struktural pada arteriol di seluruh tubuh termasuk fibrosis dan sklerosis pada dinding pembuluh darah. Terdapat hilangnya autoregulasi arteriol aferen yang menyebabkan hiperfiltrasi dan sebagai dampaknya, arteriol aferen mengalami perubahan vaskular. Hipertensi jangka panjang juga dapat mengakibatkan arteriosklerosis ginjal yang berdampak nefrosklerosis jinak. Ketika arteri dan arteriol tersumbat akan terjadi kerusakan glomerulus dan atrofi tubulus yang merusak seluruh nefron (Charles & Ferris, 2020).

b. Diabetes

Ada dua mekanisme diabetes melitus menyebabkan kerusakan ginjal kronis. Pertama faktor dari peningkatan *growth factor*, angiotensin II, endotelin, dan produk akhir glikasi tingkat lanjut yang merupakan respons terhadap hiperglikemia. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan peningkatan efek hiperfiltrasi. Kedua, hiperfiltrasi menyebabkan peningkatan tekanan kapiler yang secara terus menerus berdampak pada modifikasi glomerulus seperti penebalan membran basal, mesangium yang membesar, peningkatan matriks ekstraseluler, dan fibrosis. Dampak dari perubahan yang terjadi pada ginjal menyebabkan albuminuria yang merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular (Charles & Ferris, 2020).

c. Glomerulonefritis

Glomerulonefritis merupakan peradangan pada ginjal yang menyebabkan penyakit ginjal kronis. Kompleks imun seperti neutrofil, sel T, dan makrofag ketika masuk ke dalam basal akan memicu pengeluaran sitokin dan kemokin lainnya yang dapat memperburuk kerusakan dan memperpanjang peradangan. Zat-zat lain yang dapat menyebabkan kerusakan langsung pada struktur glomerulus seperti protease, komplemen, dan oksidan. Peradangan yang terus menerus pada akhirnya mengakibatkan nefritis interstisial yang memicu peningkatan mediator inflamasi dan aktivasi sistem renin-angiotensin karena hilangnya kapasitas dan konsentrasi filtrasi. Selanjutnya, kerusakan tubulus menyebabkan hipertensi dan iskemik yang



melibatkan lebih banyak *growth factor* yang pada akhirnya berdampak fibrosis dan jaringan parut (Charles & Ferris, 2020).

d. Polikistik

Salah satu anomali pertumbuhan ginjal yang berkembang menjadi penyakit ginjal kronis adalah penyakit ginjal polikistik. Karakteristik ginjal polikistik adalah adanya kista yang tumbuh secara bilateral (Kalengkongan, 2018). Ketika kista terbentuk dan semakin membesar, kista akan menekan jaringan sehat di sekitarnya dan berdampak merusak nefron ginjal yang sehat serta memicu penurunan fungsi ginjal secara terus menerus. Selanjutnya, proses ini akan menghasilkan pelepasan *growth factor*, kemokin, dan sitokin yang menyebabkan peradangan dan yang paling parah memicu fibrosis (Charles & Ferris, 2020).

e. Obat-obatan

Penyakit ginjal dapat disebabkan oleh penggunaan obat-obatan yang mengandung siklosporin dan litium. Hal ini diakibatkan oleh ginjal yang harus bekerja terlalu keras untuk menyaring semua limbah yang dihasilkan oleh sisa obat yang tidak terpakai dalam tubuh (Kalengkongan et al., 2018)

f. Pola Hidup

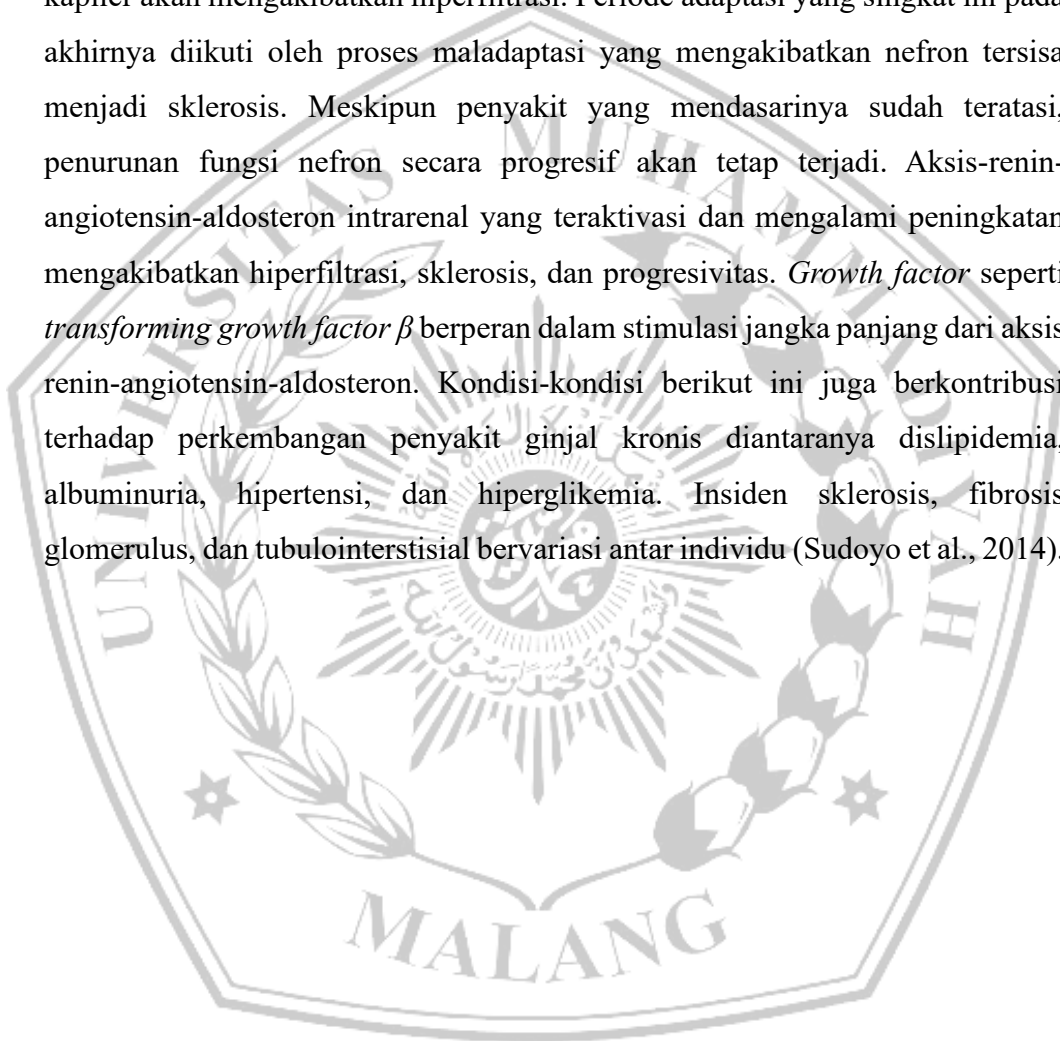
Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa terlalu sering konsumsi daging, kebiasaan merokok, dan konsumsi alkohol merupakan faktor risiko penyakit ginjal kronis. Sejumlah zat yang ditemukan dalam rokok akan diserap oleh tubuh dan dapat menurunkan laju filtrasi glomerulus (LFG) (Kalengkongan et al., 2018).

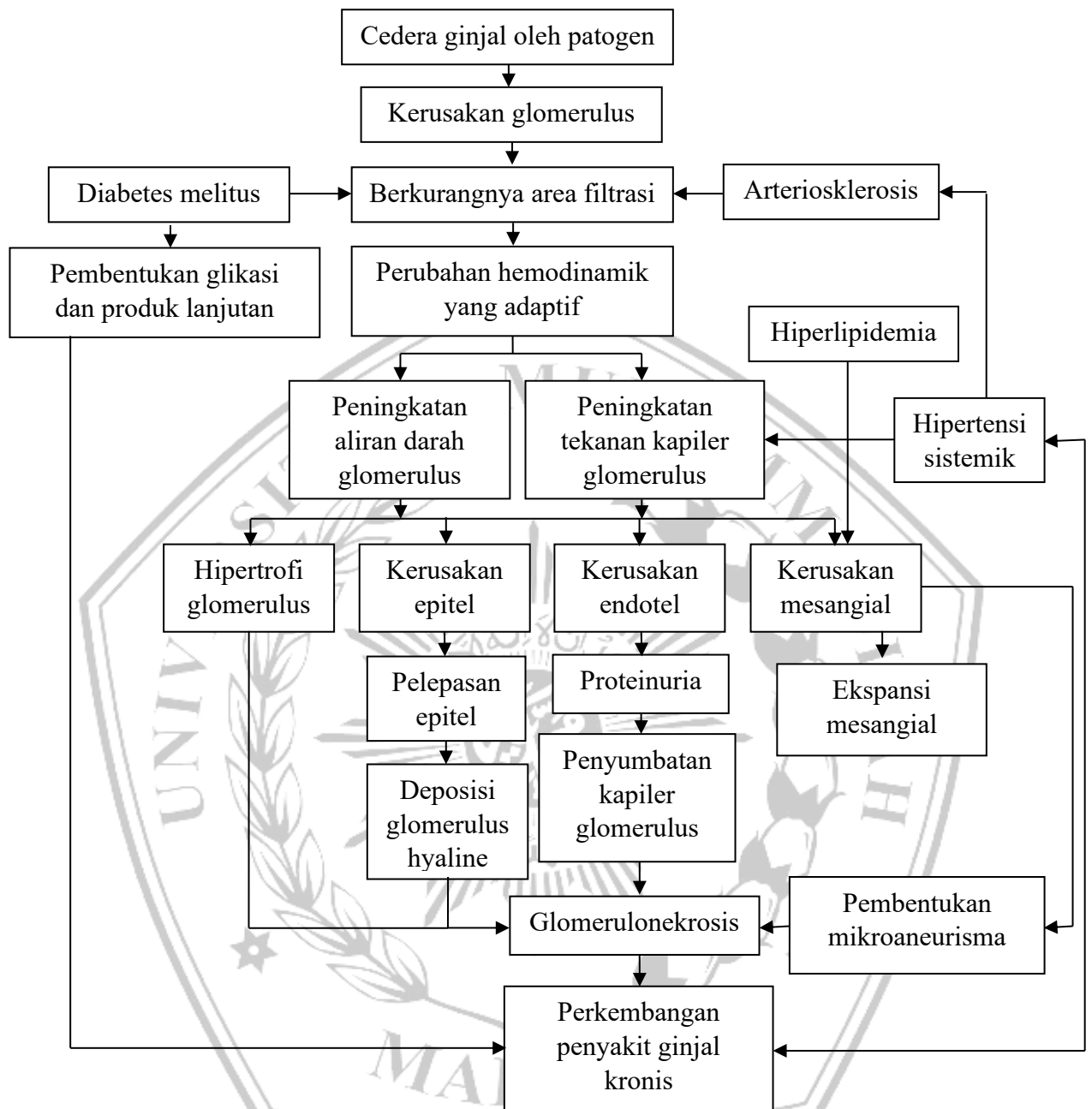
### 2.2.5 Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronis

Terdapat dua mekanisme yang dapat menyebabkan penyakit ginjal kronis yaitu pemicu awal dan mekanisme yang terus berlangsung. Pemicu awal dapat berupa penyebab inflamasi atau penyebab yang diperantarai oleh kekebalan tubuh dan masalah pada ginjal baik perkembangan ginjal yang *abnormal* maupun kerusakan yang bertahap. Kerusakan ginjal yang berkelanjutan akan menyebabkan terjadinya proses hiperfiltrasi dan hipertrofi.

Hal ini dapat disebabkan oleh sejumlah mekanisme termasuk *growth factor*, sitokin, dan hormon (termasuk sistem renin-aldosteron) (Charles & Ferris, 2020).

Zat vasoaktif seperti *growth factor* dan sitokin memperantarai hipertrofi struktural dan fungsional dari nefron yang tersisa akibat dari penurunan massa ginjal. Selanjutnya, peningkatan aliran darah dan glomerulus serta tekanan kapiler akan mengakibatkan hiperfiltrasi. Periode adaptasi yang singkat ini pada akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi yang mengakibatkan nefron tersisa menjadi sklerosis. Meskipun penyakit yang mendasarinya sudah teratasi, penurunan fungsi nefron secara progresif akan tetap terjadi. Aksis-renin-angiotensin-aldosteron intrarenal yang teraktivasi dan mengalami peningkatan mengakibatkan hiperfiltrasi, sklerosis, dan progresivitas. *Growth factor* seperti *transforming growth factor  $\beta$*  berperan dalam stimulasi jangka panjang dari aksis renin-angiotensin-aldosteron. Kondisi-kondisi berikut ini juga berkontribusi terhadap perkembangan penyakit ginjal kronis diantaranya dislipidemia, albuminuria, hipertensi, dan hiperglikemia. Insiden sklerosis, fibrosis glomerulus, dan tubulointerstisial bervariasi antar individu (Sudoyo et al., 2014).





Gambar 2.2.5.1 Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronis (DiPiro et al., 2015)

## 2.2.6 Manifestasi Klinis Penyakit Ginjal Kronis

Pasien dengan PGK stadium 1 dan stadium 2 (stadium awal) biasanya tidak menunjukkan tanda-tanda gejala atau *asimtomatis* meskipun terjadi penurunan LFG, sehingga pemeriksaan klinis tidak dapat mendiagnosis penyakit tersebut. Pasien pada stadium 3 dan 4 menunjukkan kelainan klinis dan data laboratorium yang lebih jelas karena gangguan dari PGK mencapai pada hampir

semua sistem organ dalam tubuh (Charles & Ferris, 2020). Salah satu gejala yang sering muncul yaitu mudah lelah dan penurunan nafsu makan (Anggraini, 2022). Sedangkan pada stadium 5, tubuh pasien akan mengalami penumpukan-penumpukan cairan, elektrolit, ureum, dan produk sisa metabolisme lainnya (Angie et al., 2022).

Pasien mulai mengalami gejala-gejala seperti nokturia, kelemahan fisik, mual, nafsu makan rendah, dan penurunan berat badan pada LFG sebesar 30%. Pada LFG di bawah 30% pasien menunjukkan sindrom uremia, termasuk anemia, darah tinggi, metabolisme kalsium dan fosfor yang buruk, pruitus, mual, muntah, dan sebagainya. Tiap pasien juga mungkin rentan terhadap infeksi, termasuk infeksi saluran pernapasan, saluran pencernaan, dan saluran kemih. Selain itu, akan terjadi ketidakseimbangan elektrolit dan air termasuk hipo atau hipervolemia. Ketika LFG berada di bawah 15%, pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal seperti dialisis atau transplantasi ginjal karena sudah mengalami gejala dan masalah yang parah. Pasien pada kondisi ini dikatakan berada dalam tahap gagal ginjal (Sudoyo et al., 2014).

### 2.2.7 Pemeriksaan Penunjang Penyakit Ginjal Kronis

Pemeriksaan penunjang pada pasien PGK meliputi:

#### a. Urinalisis

Warna urin, bau urin yang khas, kekeruhan, volume, osmolalitas, pH urin, kadar hemoglobin (Hb), glukosa, dan protein dievaluasi selama pemeriksaan urinalisis. Gambaran urinalisis pasien PGK dapat menunjukkan kelainan pada urin seperti proteinuria, hematuria, leukosuria, *cast* dan isostenuria (Naiker et al., 2015).

#### 1. Berdasarkan Penampilan Urin

- Warna urin yang gelap dapat mengindikasikan hematuria, kandungan bilirubin yang tinggi atau konsentrasi urin terlalu pekat.
- Urin yang keruh dapat mengindikasikan adanya sejumlah besar protein, sel darah (hematuria), bakteri, atau bahkan nanah.

- Bau urin yang tidak sedap atau tidak biasa dapat mengindikasikan adanya infeksi atau dapat dipengaruhi oleh makanan dan obat tertentu (Gould & Dyer, 2013).

## 2. Berdasarkan Adanya Konstituen Abnormal

- Hematuria: konsentrasi sel darah merah yang tinggi pada urin menunjukkan permeabilitas glomerulus yang lebih besar atau adanya perdarahan dalam sistem saluran kemih. Konsentrasi darah yang besar sering dikaitkan dengan infeksi, peradangan atau tumor dalam saluran kemih.
- Proteinuria: adanya protein dalam urin menunjukkan peningkatan permeabilitas glomerulus dan kebocoran protein plasma atau albumin ke dalam filtrat akibat peradangan.
- Bakteriuria dan pyuria: mengindikasikan adanya infeksi saluran kemih ditandai oleh bakteri atau nanah
- Urin dengan berat jenis rendah atau urin encer biasanya dikaitkan dengan gagal ginjal karena tubulus tidak dapat memekatkan urin.
- Ketoasidosis: adanya glukosa dan keton yang ditemukan dalam urin dikarenakan diabetes melitus tidak ditangani dengan baik (Gould & Dyer, 2013).

### b. Pemeriksaan Darah Lengkap

Penyakit saluran kemih sama seperti sebagian besar penyakit lainnya yang menyebabkan kelainan yang dapat ditemukan dengan menggunakan beberapa pemeriksaan darah yaitu diantaranya:

- a. Peningkatan serum urea (*Blood Urea Nitrogen* (BUN)) dan kreatinin serum mengindikasikan kegagalan ekskresi sisa metabolisme tubuh akibat penurunan GFR (Gould & Dyer, 2013).
- b. Asidosis metabolik yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar pH darah dan serum bikarbonat menunjukkan penurunan GFR dan kegagalan tubulus untuk mengontrol keseimbangan asam-basa (Gould & Dyer, 2013).

- c. Kadar hemoglobin yang rendah (anemia) menunjukkan penurunan eritropoetin dan atau depresi sumsum tulang belakang akibat akumulasi sisa metabolisme (Gould & Dyer, 2013).
  - d. Tes tambahan untuk membantu diagnosis seperti profil antibodi antinuclear, antibodi sitoplasma, protein C-reaktif, krioglobulin, serum komplemen, profil hepatitis B dan C, tes laboratorium penyakit kelamin, kadar asam urat (Naiker et al., 2015).
  - e. Pemeriksaan zat besi, serum kalsium, fosfat, dan pemeriksaan darah lengkap. Pengukuran alkali fosfatase dan hormon paratiroid digunakan untuk menentukan terdapat atau tidaknya osteodistrofi ginjal (Naiker et al., 2015).
- c. Pemeriksaan Radiologis (Sudoyo et al., 2014)
- 1. Terdapat batu yang bersifat radio-opak pada foto polos abdomen.
  - 2. Pielografi intravena jarang digunakan karena sifatnya yang membahayakan. Kemungkinan besar kontras tidak dapat melewati filter glomerulus dan potensi konsekuensi toksik pada ginjal yang sudah bermasalah.
  - 3. Ukuran ginjal, penipisan korteks, hidronefrosis atau batu ginjal, kista, tumor, dan kalsifikasi dapat dilihat pada ultrasonografi ginjal.
  - 4. Renografi atau pemeriksaan pemindaian ginjal dapat dilakukan jika diperlukan.
- d. Biopsi Ginjal dan Pemeriksaan Histopatologi Ginjal
- Pasien yang memerlukan biopsi ginjal dan hispatologi ginjal adalah pasien ketika diagnosis non-invasif tidak dapat dilakukan dengan ukuran ginjal yang masih mendekati normal. Tujuan pemeriksaan histopatolgi ini adalah untuk mengidentifikasi penyebab, menentukan pengobatan, menilai prognosis, dan menilai keefektifan tindakan yang diberikan. Biopsi ginjal tidak dianjurkan pada kasus ginjal berkontraksi, ginjal polikistik, hipertensi yang tidak terkontrol, infeksi perinefrik, gangguan pembekuan darah, gagal nafas, obesitas, dan kelainan pembekuan darah (Sudoyo et al., 2014).

### 2.2.8 Tatalaksana Penyakit Ginjal Kronis

Tatalaksana penyakit ginjal kronis meliputi (Sudoyo et al., 2014):

- a. Pengobatan spesifik untuk penyakit yang mendasari
- b. Pencegahan dan pengelolaan kondisi yang menyertai
- c. Memperlambat penurunan fungsi ginjal
- d. Pencegahan dan pengelolaan penyakit kardiovaskular
- e. Pengelolaan efek samping terapi pengganti ginjal seperti dialisis atau transplantasi ginjal.

Tujuan tatalaksana dari PGK adalah menunda atau menghentikan perkembangan penyakit. Sehingga tatalaksana dari PGK tergantung penyakit yang mendasarinya dan pengelolaan kondisi yang menyertai. Kejadian kardiovaskular dapat memengaruhi perjalanan PGK. Masalah kardiovaskular adalah penyebab utama kematian bagi pasien dengan *End Stage Renal Disease* (ESRD). Oleh karena itu, menurunkan risiko kardiovaskular merupakan kunci utama dalam mengelola PGK. Hal ini dapat dicapai dengan mengatur tekanan darah, menggunakan obat yang dapat memblokir sistem renin-angiotensinadenosis (RAAS), dan mengelola dislipidemia serta gula darah (Ambizas, 2023).

Hipertensi dan PGK merupakan suatu siklus yang sangat berpengaruh. Penyakit ginjal dapat menyebabkan hipertensi, tapi juga hipertensi berpotensi mempercepat kerusakan ginjal. Maka tujuan utamanya yaitu menurunkan tekanan darah sangat penting untuk menghentikan kerusakan ginjal tambahan dan gangguan fungsional. Faktor risiko lain yang signifikan untuk penyakit kardiovaskular adalah hipertensi, yang meningkatkan kemungkinan pasien mengalami kejadian serebrovaskular dan kardiovaskular, terutama dengan adanya proteinuria. Untuk individu dengan PGK, pedoman KDIGO dan *Eighth Joint National Committee* (JNC 8) menyarankan target tekanan darah kurang dari 140/90 mmHg. Lebih lanjut, menurut KDIGO, pasien harus mempertahankan tekanan darah 130/80 mmHg atau di bawahnya jika ekskresi albumin urin mereka 30 mg/24 jam atau lebih (Ambizas, 2023).

Telah dibuktikan bahwa mengobati pasien dengan nefropati diabetik dan PGK non-diabetes yang mengalami proteinuria dapat memperoleh dari pemblokiran sistem renin-angiotensin-adenosis (RAAS) dengan angiotensinconverting enzyme (ACEI) atau penghambat reseptor angiotensin II (ARB). Kelebihan protein dalam urin merupakan tanda kerusakan ginjal, dan tingkat proteinuria biasanya menunjukkan seberapa cepat penyakit ginjal akan berkembang. Hasil uji klinis telah menunjukkan sifat perlindungan ginjal dari ACEI dan ARB, yang berdampak positif pada fungsi ginjal. Penggunaan agen tersebut merupakan terapi *first-line* yang digunakan untuk mengobati hipertensi pada pasien dengan penyakit ginjal diabetes (PGK) serta pasien PGK nondiabetes yang memiliki proteinuria. Bila orang dewasa dengan diabetes memiliki ekskresi albumin urin 30 hingga 300 mg per 24 jam, atau untuk pasien mana pun, baik penderita diabetes maupun bukan, yang ekskresi albuminnya lebih besar dari 300 mg per 24 jam, maka disarankan untuk memulai terapi dengan ACEI atau ARB. Mengkombinasikan obat-obat ini dengan sebagian besar obat antihipertensi lainnya adalah aman. Namun, sangat penting untuk dipahami bahwa obat-obat ini memiliki potensi untuk menurunkan GFR untuk sementara waktu dan secara signifikan meningkatkan kadar kalium. Tidak disarankan untuk mengobati proteinuria dengan terapi kombinasi yang melibatkan ACEI dan ARB karena risiko hiperkalemia dan dapat meningkatkan kerusakan ginjal akut (Ambizas, 2023).

Penyebab utama PGK dan ESRD adalah diabetes. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengelola pasien diabetes sebaik mungkin untuk memperlambat perkembangan PGK. Pedoman KDIGO *Diabetes Management in CKD* yang terbaru menyatakan bahwa target kadar hemoglobin A1C (HbA1c) harus disesuaikan dengan kebutuhan spesifik setiap pasien, dengan mempertimbangkan parameter seperti harapan hidup, penyakit penyerta, dan risiko hipoglikemia. Target kadar hemoglobin A1C (HbA1c) dapat berkisar dari kurang dari 6,5% hingga kurang dari 8%. Pasien dengan diabetes tipe 2 (T2D) dengan PGK harus mengikuti rencana pengobatan yang mencakup modifikasi gaya hidup, metformin dan penghambat *Sodium-glucose transport protein 2* (SGLT2) sebagai terapi lini pertama, dan obat tambahan yang diperlukan untuk



kontrol glikemik yang memadai. Pasien yang menggunakan metformin mungkin dapat menurunkan berat badan dan menurunkan kemungkinan masalah kardiovaskular. Telah dibuktikan bahwa penghambat SGLT2 bersifat kardioprotektif dan renoprotektif, yang secara signifikan menurunkan risiko kejadian kardiovaskular dan memperlambat perkembangan PGK pada penderita diabetes. Jika eGFR pasien lebih besar dari 45 mL/menit/1,73 m, metformin harus dimulai, dan jika lebih besar dari 30 mL/menit/1,73 m, inhibitor SGLT2 harus dimulai. Jenis obat lain yang perlu dipertimbangkan adalah agonis reseptor peptida glukagon, atau GLP-1 RA. Obat ini tidak hanya membantu pengaturan glukosa tetapi juga menurunkan tekanan darah dan mendorong penurunan berat badan. Selain menurunkan kejadian kardiovaskular, obat-obatan ini telah terbukti meningkatkan fungsi ginjal dengan menurunkan albuminuria dan mempertahankan eGFR (Ambizas, 2023).

Bagi penderita PGK, dislipidemia merupakan faktor risiko untuk pengembangan penyakit kardiovaskular. Pedoman KDIGO menyarankan agar semua pasien PGK yang berusia 50 tahun atau lebih, terlepas dari kategori GFR, untuk memulai pengobatan dengan statin seperti atorvastatin 20 mg, fluvastatin 80 mg, rosuvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg (DiPiro et al., 2015) atau kombinasi statin/ezetimibe, dan tidak menggunakan kadar LDL-C sebagai pedoman dalam penatalaksanaan dislipidemia. Pasien dengan penyakit ginjal kronis (PGK) yang berusia 50 tahun atau lebih tua memiliki risiko 10 tahun sebesar >10% untuk terkena penyakit jantung koroner, yang mengindikasikan bahwa mereka adalah kelompok berisiko tinggi. Terapi statin disarankan untuk pasien PGK yang berusia di bawah 50 tahun jika mereka memiliki diabetes, penyakit arteri koroner, riwayat stroke iskemik, atau perkiraan 10 tahun kejadian kematian koroner atau infark miokard nonfatal lebih dari 10% (Ambizas, 2023).

Kelainan hormon paratiroid (PTH), kalsium, fosfor, produk kalsiumfosfor, vitamin D, pergantian tulang, dan kalsifikasi jaringan lunak merupakan beberapa gangguan utama metabolisme mineral dan tulang yang dapat terjadi pada populasi PGK. Jaringan interaksi hormon yang kompleks dapat memengaruhi tulang, saluran pencernaan (GI), ginjal, dan kelenjar paratiroid memediasi keseimbangan kalsium-fosfor. Ketika penyakit ginjal memburuk,

aktivasi vitamin D oleh ginjal akan berkurang, sehingga menurunkan penyerapan kalsium melalui saluran cerna. Berkurangnya kadar kalsium darah menyebabkan sekresi PTH meningkat. Osteodistrofi ginjal (ROD) adalah hasil akhir dari peningkatan resorpsi tulang yang diperlukan untuk menjaga keseimbangan kalsium serum ketika fungsi ginjal menurun. Antara pasien hemodialisis, hiperparatiroidisme sekunder dikaitkan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi serta kematian yang tidak terduga. Pembatasan fosfor dalam makanan, dialisis, dan paratiroidektomi adalah pendekatan nonfarmakologis untuk pengelolaan hiperfosfatemia dan *Mineral Bone Disease*. Sedangkan terapi farmakologi dapat menggunakan obat-obat pengikat fosfat. Pengikat fosfat merupakan pengobatan lini pertama untuk mengatur konsentrasi fosfor dan kalsium yang juga mengurangi penyerapan fosfor dari usus (DiPiro et al., 2015).

### **2.3 Tinjauan tentang Hiperfosfatemia pada Penyakit Ginjal Kronis**

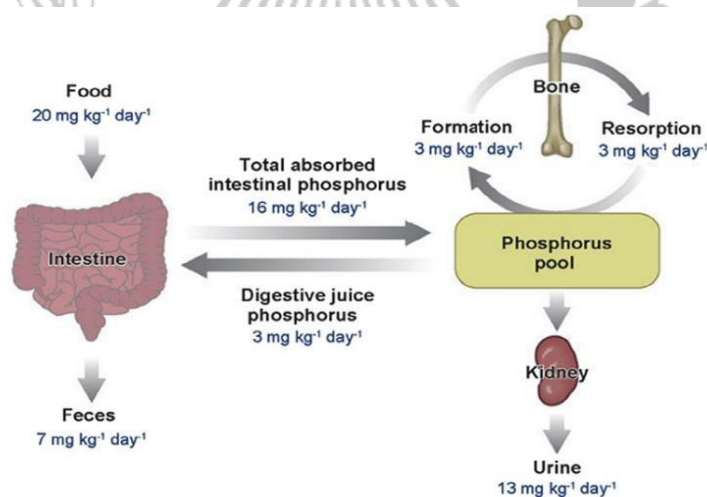
#### **2.3.1 Definisi Hiperfosfatemia pada Penyakit Ginjal Kronis**

Fosfat adalah mineral yang dapat ditemukan di dalam tubuh. Tubuh menyimpan sebesar 500 hingga 800 g fosfat, dengan 85% dari total fosfat tubuh terkandung sebagai kristal hidroksiapatit dalam tulang dan 10% sisanya ditemukan dalam otot serta tulang yang dikombinasikan dengan protein, karbohidrat, dan lipid. Sisa lainnya tersebar dalam cairan ekstraseluler dan cairan intraseluler. Fosfat berperan penting dalam banyak fungsi biologis seperti pembentukan ATP, AMP siklik, fosforilasi protein, dan lainnya. Fosfat juga terdapat dalam asam nukleat dan bertindak sebagai penyangga intraseluler yang penting (Goyal & Jialal, 2023).

Pada orang dewasa, kandungan fosfat anorganik (Pi) plasma normal adalah 2,5 hingga 4,5 mg/dl, dengan pria memiliki jumlah yang sedikit lebih tinggi daripada wanita. Kisaran normal untuk anak-anak adalah 4 hingga 7 mg/dl. Asupan fosfat dari makanan pada orang dewasa yang normal adalah sekitar 1000 mg/hari. Pada usus kecil, fosfat diserap baik secara aktif maupun melalui difusi paraseluler pasif. Ginjal mengekskresikan 90% dari beban fosfat harian, sedangkan 10% sisanya melalui sistem pencernaan. Oleh karena fosfat

tidak terikat kuat dengan albumin maka sebagian fosfat disaring di glomerulus. Akibatnya, jumlah nefron berfungsi penting dalam homeostatis fosfor (Goyal & Jialal, 2023).

Hiperfosfatemia didefinisikan sebagai kadar fosfat yang melebihi dari 4,5 mg/dl. Berkurangnya ekskresi fosfat dalam urin, konsumsi fosfat yang berlebihan, atau fosfat yang dilepaskan dari sel merupakan kondisi yang menyebabkan hiperfosfatemia. Hiperfosfatemia paling sering disebabkan oleh gagal ginjal. Hipoparatiroidisme dapat menyebabkan hiperfosfatemia karena PTH merangsang ekskresi fosfat. Pada pasien PGK dapat terjadi berkurangnya ekskresi fosfat yang menyebabkan retensi fosfat sehingga menghalangi kemampuan ginjal untuk memproduksi 1,25-dihidroksi-kolekalsiferol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) (Ramadhani et al., 2023). Penyebab lain hiperfosfatemia yaitu vitamin D yang berlebihan dapat merangsang usus untuk menyerap lebih banyak fosfat daripada yang dibutuhkan. Selain itu, fosfat dapat dilepaskan dari sel melalui rbdomiolisis, kemoterapi, lisis, dan tumor (O'Callaghan, 2007). Pasien dengan PGK yang mengalami hiperfosfatemia dapat mengalami beberapa komplikasi, seperti perkembangan hiperparatiroidisme sekunder (SHPT), penyakit tulang metabolik (osteodistrofi ginjal), dan kalsifikasi kardiovaskular (Shaman & Kowalski, 2016).



**Gambar 2.5.2.1** Gambaran Homeostatis Fosfat pada Manusia

### 2.3.2 Patofisiologi Hiperfosfatemia pada Penyakit Ginjal Kronis

Hiperfosfatemia didefinisikan sebagai kadar fosfat yang melebihi dari 4,5 mg/dl. Ada beberapa kemungkinan penyebab terjadinya hiperfosfatemia seperti hipoparatiroidisme, pseudohipofosfatemia, asupan fosfat berlebih, cedera sel yang berlebihan (misalnya rhabdomyolysis dan sindrom lisis tumor), perubahan intraseluler (asidosis metabolik atau pernapasan) dan toksisitas vitamin D. Kondisi ini paling sering terjadi pada orang dengan gangguan fungsi ginjal (Shaman & Kowalski, 2016). Ginjal mengekskresikan 90% dari beban fosfat harian sehingga penurunan fungsi ginjal menghasilkan sekresi yang lebih rendah dan retensi fosfat yang lebih tinggi (Goyal & Jialal, 2023). Selain itu, penurunan massa ginjal mengurangi aktivitas *1 $\alpha$ -hydroxylase* dalam tubulus ginjal yang mengurangi sintesis kalsitriol. Hiperfosfatemia akibat retensi fosfat merupakan kondisi yang sering dijumpai pada PGK stadium lanjut. Namun, konsentrasi kalsitriol mulai turun pada PGK stadium 3 karena pengaruh langsung pada retensi fosfat atau efek sekunder yang disebabkan oleh stimulasi *Fibroblast growth factor 23* (FGF23). Retensi fosfat menyebabkan hiperfosfatemia, berkurangnya  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , dan hipokalsemia, yang semuanya dapat meningkatkan sekresi PTH. Kadar PTH yang berlebih juga menyebabkan mobilisasi kalsium dari tulang dan osteitis fibrosa. Seiring dengan menurunnya fungsi ginjal, terjadi penurunan responsifitas reseptor vitamin D (VDR) pada kelenjar paratiroid, yang mengakibatkan peningkatan produksi PTH. Kondisi ini juga mengurangi ekspresi reseptor yang peka terhadap kalsium pada kelenjar paratiroid, yang mengakibatkan hiperplasia kelenjar (Nugroho, 2022).

*Fibroblast growth factor 23* (FGF23) adalah molekul turunan osteosit yang berfungsi penting dalam metabolisme vitamin D dan fosfat. Untuk mengikat reseptor FGF (FGFR) pada organ target seperti ginjal dan kelenjar paratiroid, FGF23 membutuhkan klotho (protein transmembran). Hal ini meningkatkan ekskresi fosfat di tubulus ginjal proksimal dengan menurunkan ekspresi transporter fosfat dan mengurangi penyerapan fosfat di usus besar dengan menghambat fungsi kotransporter NaPi. Selain itu, FGF23 menghambat produksi *1,25-dihydroxyvitamin D* [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] dengan menurunkan aktivitas *1 $\alpha$ -hydroxylase* dan meningkatkan aktivitas *24-hydroxylase* (Nugroho, 2022).

Gangguan pada FGF23-Klotho yang ditandai dengan rendahnya klotho dan tingginya FGF-23 sering terjadi pada pasien dengan PGK stadium awal. Klotho berinteraksi dengan hormon paratiroid, fosfat, FGF23, dan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  untuk menjalankan peran penting dalam homeostasis mineral. Klotho terlibat dalam konversi FGFR1 (IIIc) menjadi reseptor spesifik untuk FGF23. Selain itu, klotho berperan dalam mengatur kalsium dan fosfat yang ditentukan oleh kemampuannya untuk meningkatkan fosfaturia dan membatasi kehilangan kalsium dari urin (Nugroho, 2022).

### 2.3.3 Tatalaksana Hiperfosfatemia pada Penyakit Ginjal Kronis

Terapi untuk hiperfosfatemia bertujuan untuk mengatur asupan dan ekskresi fosfat. Ada tiga tatalaksana utama untuk terapi hiperfosfatemia, diantaranya:

#### 1. Diet rendah fosfat

Pembatasan asupan fosfat dimulai pada LFG  $<60$  ml/menit dan pembatasan fosfat biasanya tidak diperlukan jika LFG di atas batas ini (Sudoyo et al., 2014). Diet rendah fosfat dapat dilakukan dengan membatasi makanan kaya protein dikarenakan fosfat terkandung dalam polong-polongan, kacang-kacangan, coklat, dan zat aditif fosfat yang ditemukan dalam minuman berkarbonasi (KDIGO, 2013). Rekomendasi asupan fosfat harian yaitu 1,0-1,2 g/kg/hari. Diet rendah fosfat memerlukan pemantauan nutrisi pasien secara terus menerus. Jika terjadi malnutrisi, konsumsi kalori dan protein harus ditingkatkan (Shaman & Kowalski, 2016).

#### 2. Dialisis yang adekuat

Untuk pasien dengan gagal ginjal stadium akhir, manajemen elektrolit homeostatik bergantung pada dialisis. Namun, karena laju transfer fosfat yang relatif lambat dari intraseluler ke ekstraseluler, prosedur dialisis yang tersedia saat ini biasanya tidak efisien dalam menghilangkan kelebihan fosfat sejauh yang diperlukan untuk menormalkan konsentrasi fosfat. Fosfat serum menurun dengan cepat pada 60 hingga 90 menit pertama dialisis, meskipun ini menurun seiring dengan menyempitnya perbedaan konsentrasi antara cairan dialisis dan plasma. Akibatnya, terjadi plateau pada laju transfer fosfat dari plasma dan kadar fosfat serum (Shaman & Kowalski, 2016).

### 3. Pemberian obat pengikat fosfat

Lebih dari 95% pasien yang menerima dialisis diberikan pengikat fosfat, yang digunakan untuk membantu mengobati hiperfosfatemia pada pasien-pasien ini. Pengikat fosfat berfungsi mengikat fosfat makanan dan menciptakan kompleks yang tidak larut yang dieliminasi oleh lambung. Pengikat fosfat yang paling sering digunakan adalah sebagai berikut:

#### **a. Pengikat fosfat berdasarkan kalsium**

Pengikat fosfat yang paling sering direkomendasikan adalah yang berbasis kalsium seperti kalsium asetat dan kalsium karbonat. Pengikat ini lebih berhasil dalam menurunkan PTH dan kadar fosfat serum. Namun, untuk mencapai kontrol fosfat yang memadai, biasanya diperlukan pengikat berbasis kalsium dengan dosis tinggi - hingga 17 g per hari. Penggunaan dengan dosis besar dapat menyebabkan hiperkalsemia dan kalsifikasi jaringan pembuluh darah. Kalsium karbonat juga diresepkan bagi pasien yang kekurangan kalsium sebagai suplemen kalsium (Shaman & Kowalski, 2016).

#### **b. Garam logam berat (aluminium hidroksida dan lantanum karbonat)**

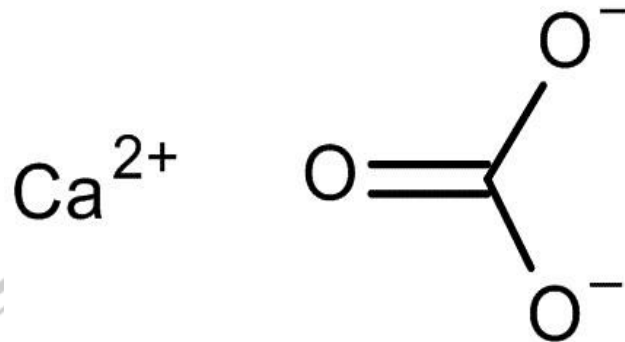
Zat yang relatif baru yang disebut lantanum karbonat (LC) telah dilisensikan untuk digunakan pada pasien dialisis sebagai pengikat fosfat. Telah dibuktikan bahwa lantanum berguna dalam mengikat fosfat dan dengan demikian dapat mengendalikan hiperfosfatemia. Namun, hanya sedikit informasi mengenai dampak LC terhadap histologi tulang dalam jangka waktu pengobatan yang lebih lama dan bahaya akumulasi pada pasien PGK belum ada penelitian secara memadai. Telah dibuktikan bahwa LC (750-3000 mg/hari) sama efektifnya dengan kalsium karbonat (1500-3000 mg/hari) dalam mengontrol kadar fosfat. Sedangkan pengikat fosfat dengan kandungan aluminium sangat efisien. Namun demikian, penggunaannya telah sangat dibatasi karena efek negatifnya yang serius. Aluminium telah dikaitkan dengan ensefalopati, anemia, demensia, dan gangguan tulang (Shaman & Kowalski, 2016).

#### **c. Polimer yang tidak dapat diserap (sevelamer)**

Sevelamer adalah polimer penukar ion sintetis yang tidak dapat diserap yang mengikat fosfat dan mencegah tubuh menyerapnya. Meskipun

polimer secara signifikan lebih mahal dan memiliki efek samping pencernaan yang signifikan, polimer ini dianggap sama efektifnya dengan pengikat fosfat berbasis kalsium (Shaman & Kowalski, 2016)

## 2.4 Tinjauan tentang Kalsium Karbonat



Gambar 2.4.1 Rumus Bangun Kalsium Karbonat

Pengikat fosfat atau *phosphate binder* yang paling sering diresepkan adalah kalsium karbonat, terutama untuk pasien PGK dengan kondisi lanjut dan termasuk yang menjalani dialisis. Pengikat fosfat berbasis kalsium bekerja paling baik ketika dikonsumsi bersama dengan makanan. Pengikat fosfat ini harus diberikan bersama dengan pembatasan diet fosfat di bawah bimbingan ahli gizi. Kalsium karbonat merupakan agen pengikat fosfat dan pengkhelat obat dalam usus kecil (Chan et al., 2017).

### 2.4.1 Farmakokinetik Kalsium Karbonat

- a. **Absorpsi:** Tablet yang mengandung kalsium karbonat dipecah di dalam perut untuk menghasilkan garam kalsium yang dapat larut setelah dikonsumsi. Pada akhirnya, hal ini membuat kalsium tersedia untuk diserap tubuh. Dalam usus kecil, transportasi aktif kalsium bergantung pada difusi dan vitamin D. Jumlah kalsium yang diserap dari jumlah yang dikonsumsi, atau penyerapan kalsium fraksional, bervariasi tergantung individu. Selain usia dan jenis kalsium karbonat yang digunakan, faktor lain yang dapat mempengaruhi penyerapan kalsium termasuk dosis, pH lambung, status estrogen, tingkat vitamin D, dan polimorfisme genetik. Ketika dikonsumsi bersama makanan, penyerapan fraksional paling tinggi pada 500 mg karena lambung bersifat asam. Selain itu, penyerapan fraksional meningkat pada individu yang memiliki cukup vitamin D, tidak memiliki masalah

penyerapan, usia muda, tingkat estrogen yang lebih tinggi, dan tubuh yang lebih besar. Jika seseorang memiliki achlorhydria atau penyakit pada lapisan mukosa, penyerapan kalsium karbonat mereka berkurang (Fritz, Taylor, & Parmar, 2023).

- b. Distribusi:** Tubuh menyimpan kalsium sebagian besar di gigi dan tulang. Tetapi sebagian besar kalsium dalam darah ditemukan dalam bentuk terionisasi dan aktif secara fisiologis (Fritz, Taylor, & Parmar, 2023).
- c. Eliminasi:** Kalsium karbonat yang tidak terserap akan terbuang melalui feses, sebagai karbon dioksida dari paru-paru, dan melalui air seni berdasarkan penyaringan glomerulus dan reabsorpsi tubulus ginjal yang diatur oleh hormon paratiroid (PTH) dan vitamin D (Fritz, Taylor, & Parmar, 2023).

#### 2.4.2 Mekanisme Kerja Kalsium Karbonat

Kalsium berikatan untuk membentuk zat yang tidak larut pada pasien hiperfosfatemia, menghambat penyerapan fosfat makanan atau obat berlebih dan mengeluarkannya melalui feses. Kalsium karbonat digunakan sebagai suplemen kalsium dan bekerja di usus kecil dengan mengkelat oksalat untuk menghambat penyerapan dan pembentukan batu ginjal (Fritz, Taylor, & Parmar, 2023). Mekanisme kerja kalsium karbonat di dalam saluran pencernaan adalah terurai menjadi ion kalsium dan karbonat. Ion kalsium akan menempel pada fosfat dalam ion karbonat dan dibawa ke dalam sirkulasi, di mana ion tersebut akan diubah menjadi bikarbonat (Ramadhani et al., 2023).



### 2.4.3 Merk Dagang Obat yang Mengandung Kalsium Karbonat di Indonesia

Tabel II. 2 Daftar Nama Obat Kalsium Karbonat di pasaran Indonesia

NAMA OBAT	KANDUNGAN	INDIKASI
CALCIUM CARBONATE	Kalsium karbonat 500 mg	Suplemen untuk pencegahan dan pengobatan gangguan metabolisme atau defisiensi kalsium.
Calos	Kalsium Karbonat 500 mg	Pencegahan dan terapi untuk gangguan metabolisme atau defisiensi kalsium.

### 2.5 Penelitian Penunjang

Penelitian yang dilakukan Hill et al., (2013) menggunakan sampel sebanyak 8 pasien PGK dengan stadium 3-4 dengan LFG <45 ml/menit. Sampel mendapatkan perlakuan selama 3 minggu baik yang mendapatkan kalsium karbonat maupun plasebo. Pasien mendapatkan kalsium karbonat (3 x 500 mg) po dan diet asupan kalsium serta fosfat. Dari penelitian tersebut mendapatkan hasil bahwa keseimbangan fosfor tidak dipengaruhi oleh kalsium karbonat meskipun terdapat penurunan fosfat urin. Namun, kalsium karbonat meningkatkan pembentukan tulang, menurunkan reabsorpsi tulang dan meningkatkan keseimbangan tulang sekitar 200 mg/hari.

Penelitian yang dilakukan oleh Dipura et al. (2020) dengan sampel sebanyak 85 pasien yang menjalani hemodialisis rutin dari bulan Desember 2019-Februari 2020. Penelitian mendapatkan hasil adanya interaksi obat furosemide dan kalsium karbonat. Interaksi obat tersebut termasuk kategori D yang mana menurunkan kadar kalsium karbonat dengan meningkatkan pembersihan ginjal.

Adapun penelitian yang dilakukan oleh (Ogata, et al., 2021) untuk mengetahui kejadian kardiovaskular yang disebabkan penggunaan kalsium karbonat dibandingkan lanthanum karbonat pada pasien PGK dengan

hiperfosfatemia yang menjalani hemodialisis dan didapatkan sampel sebanyak 2374 pasien. Sampel mendapatkan obat lanthanum karbonat atau kalsium karbonat yang dibagi secara acak. Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kejadian kardiovaskular dari kalsium karbonat jarang terjadi daripada kelompok lanthanum karbonat.

