

EFEKTIVITAS KALSIUM KARBONAT SEBAGAI AGEN HIPERFOSFATEMIA PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS: TINJAUAN SISTEMATIK



**DEASTIKA MOKA
N011201048**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**EFEKTIVITAS KALSIUM KARBONAT SEBAGAI AGEN HIPERFOSFATEMIA
PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS: TINJAUAN SISTEMATIK**

**DEASTIKA MOKA
N011 20 1048**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**EFEKTIVITAS KALSIUM KARBONAT SEBAGAI AGEN HIPERFOSFATEMIA
PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS: TINJAUAN SISTEMATIK**

DEASTIKA MOKA
N011201048

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada

**PROGRAM STUDI FARMASI
DEPARTEMEN FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

SKRIPSI

**EFEKTIVITAS KALSIUM KARBONAT SEBAGAI AGEN HIPERFOSFATEMIA
PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS: TINJAUAN SISTEMATIK**

**DEASTIKA MOKA
N011201048**

Skripsi

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada 03
Desember 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
pada


Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

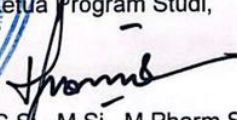
Mengesahkan:
Pembimbing,



A. Anggriani, S.Si., M.Clin.Pharm., Apt.
NIP. 19930506 202005 4 001



Mengetahui
Ketua Program Studi,



Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

**PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "EFEKTIVITAS KALSIMUM KARBONAT SEBAGAI AGEN HIPERFOSFATEMIA PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS: TINJAUAN SISTEMATIK" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (A. Anggriani, S.Si., M.Clin.Pharm., Apt). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 03 Desember 2024




DEASTIKA MOKA
N011201048

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Efektivitas Kalsium Karbonat sebagai Agen Hiperfosfatemia pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis: Tinjauan Sistematis” dengan baik. Pembuatan skripsi ini dapat tersusun dengan baik berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis akan menyampaikan ucapan terimakasih sebesar-besarnya kepada :

1. Pertama-tama penulis mengucapkan terima kasih yang mendalam kepada A. Anggriani, S.Si., M.Clin Pharm., Apt. sebagai dosen pembimbing, yang telah membimbing, memberikan arahan, motivasi serta meluangkan waktu, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan skripsi ini dengan baik.
2. Ibu Prof. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt. dan bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran yang membangun kepada peneliti sehingga penyusunan skripsi ini dapat terlaksanakan.
3. Ibu Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si, Apt. selaku pembimbing akademik yang telah membimbing serta mengarahkan, selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Dekan, Wakil Dekan, seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, bantuan, dan fasilitas yang diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Kedua orang tua penulis, Bapak Dennie Moka, S.E., dan Ibu Asmawati Modeong, kakak dan adik-adik penulis, Dian Modeong, Ade Safitri Moka, dan Moh. Irsan Moka, serta seluruh keluarga yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas doa, didikan, motivasi, nasehat, dukungan dan kasih sayang yang tidak terhingga kepada penulis hingga dapat menyelesaikan studi dan penelitian ini.
6. Tim penelitian literasi PGK, Ade Arianie, Besse Asnaul Husni, dan Nurhalizafitri yang senantiasa menemani, membantu dan saling memberikan saran selama proses penelitian. Tenri Najwa Arafah selaku *reviewer* kedua yang sudah bersedia membantu penulis dalam menjalankan penelitian sehingga dapat berjalan dengan lancar.
7. Teman-teman angkatan 2020 (HE20IN), yang telah memberikan banyak bantuan, dukungan, dan pengalaman yang tidak terlupakan selama menjadi mahasiswi Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.
8. Seluruh pihak yang turut membantu yang tidak dapat disebutkan satu per satu. Semoga Allah SWT. membalas segala bentuk bantuan maupun kebaikan yang telah diberikan kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan masukan dari berbagai pihak. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi setiap pihak yang membaca,

hususnya bagi para farmasis maupun praktisi kesehatan untuk pengembangan ilmu pengetahuan.

Penulis,

Deastika Moka

ABSTRAK

DEASTIKA MOKA. **Efektivitas Kalsium Karbonat sebagai Agen Hiperfosfatemia pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis** (dibimbing oleh A. Anggriani).

Latar belakang. Kalsium karbonat (CaCO_3) adalah salah satu pengikat fosfat yang paling umum digunakan untuk mengelola hiperfosfatemia pada pasien penyakit ginjal kronis (PGK), terutama pada pasien yang menjalani hemodialisis. Dibandingkan dengan plasebo, kalsium karbonat efektif dalam menurunkan kadar fosfat serum dan hormone paratiroid (PTH). **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk meninjau literatur yang relevan mengenai efektivitas kalsium karbonat sebagai agen pengikat fosfat dalam pengelolaan kadar fosfat serum pada pasien PGK. **Metode.** Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah kajian sistematik yang mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA), dan melibatkan pencarian artikel di database PubMed dan EMBASE untuk mencari artikel yang melaporkan efektivitas kalsium karbonat sebagai agen hiperfosfatemia pada pasien PGK, yang diterbitkan hingga Februari 2024. Protokol penelitian diregistrasi di PROSPERO (CRD42024526655). Di antara 819 artikel yang teridentifikasi, terdapat 10 artikel yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu enam artikel uji klinis, dua artikel studi persilangan, satu artikel eksperimental dan satu artikel studi prospektif. **Hasil.** Hasil kajian dari semua artikel yang teridentifikasi menunjukkan bahwa kalsium karbonat efektif sebagai agen hiperfosfatemia pada pasien PGK, hal ini diketahui berdasarkan penurunan kadar fosfat serum dan hormon paratiroid (PTH), serta resiko kematian yang lebih rendah. Namun, penggunaan CaCO_3 jangka panjang memerlukan pemantauan ketat karena berisiko terjadi kalsifikasi vaskular dan hiperkalsemia. **Kesimpulan.** Penggunaan kalsium karbonat sebagai agen pengikat fosfat bermanfaat dalam mengelola hiperfosfatemia pada pasien PGK. Pemantauan dan penyesuaian dosis yang cermat sangat penting untuk meminimalkan risiko efek samping terkait penggunaan jangka panjang dan untuk mencapai hasil optimal dalam manajemen PGK. Namun, karena jumlah dan kualitas metodologi studi yang diperoleh rendah, maka diperlukan penelitian lebih lanjut dan lebih baik secara metodologi untuk memastikan efektivitas kalsium karbonat.

Kata kunci: Kalsium karbonat, kajian sistematik, hiperfosfatemia, penyakit ginjal kronis

ABSTRACT

DEASTIKA MOKA. **Effectiveness of Calcium Carbonate as an Agent for Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease Patients** (supervised by A. Anggriani).

Background. Calcium carbonate (CaCO_3) is one of the most commonly used phosphate binders to manage hyperphosphatemia in chronic kidney disease (CKD) patients, especially in patients undergoing hemodialysis. Compared with placebo, calcium carbonate was effective in reducing serum phosphate and PTH levels. **Aim.** This study aims to review relevant literature regarding the effectiveness of calcium carbonate as a phosphate binding agent in the management of serum phosphate levels in CKD patients. **Method.** The method used in this study was a systematic review following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines, and involved searching articles in the PubMed and EMBASE databases for articles reporting the effectiveness of calcium carbonate as a hyperphosphatemia agent in CKD patients, published until February 2024. The study protocol was registered in PROSPERO (CRD42024526655). Among the 819 identified articles, 10 articles met the inclusion criteria, namely six clinical trial articles, two crossover study articles, one experimental article and one prospective study article. **Results.** The study results show that calcium carbonate is effective in reducing serum phosphate and parathyroid hormone (PTH) levels in CKD patients undergoing hemodialysis. However, long-term use of CaCO_3 requires close monitoring due to the risk of vascular calcification and hypercalcemia. The results of the review of all identified articles showed that calcium carbonate is effective as a hyperphosphatemia agent in CKD patients, this is known based on the decrease in serum phosphate and parathyroid hormone (PTH) levels, and a lower risk of death and **Conclusion.** The use of calcium carbonate as a phosphate binding agent is beneficial in the management of hyperphosphatemia in CKD patients. Careful monitoring and dose adjustment are essential to minimize the risk of side effects associated with long-term use and to achieve optimal results in the management of CKD. However, due to the low number and quality of the research methodology obtained, further and better methodological research is needed to ensure the effectiveness of calcium carbonate.

Keywords: Calcium carbonate, systematic review, hyperphosphatemia, chronic kidney disease

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
BAB II METODE PENELITIAN	3
2.1 Desain Penelitian	3
2.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	3
2.3 Subjek Penelitian	3
2.4 Prosedur Penelitian	3
2.5 Alur Penelitian	6
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN	7
3.1 Hasil	7
3.2 Pembahasan	22
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	25
4.1 Kesimpulan	25
4.2 Saran	25
DAFTAR PUSTAKA	26
LAMPIRAN	28

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Hasil pencarian pustaka pada database Pubmed dan Embase.....	7
2. Karakteristik dan hasil setiap artikel	11
3. Penilaian kualitas studi dan resiko bias	23

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Flow Charts PRISMA	9

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Protokol PROSPERO	30
2. <i>Flow Charts</i> PRISMA	31
3. <i>Checklist</i> PRISMA	32
4. <i>JBI Critical Appraisal Tools</i> Flow Charts PRISMA	33

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut WHO (2018), angka kejadian penyakit ginjal kronis (PGK) di seluruh dunia mencapai 188 juta kasus dan 1,5 juta diantaranya menjalani terapi hemodialisis (WHO, 2018). Menurut data nasional pada tahun 2018 penderita PGK di Indonesia sebanyak 713.783 kasus, dengan jumlah penderita laki-laki sebanyak 355.726 jiwa, sedangkan perempuan sebesar 358.057 jiwa. Pada tahun 2017 jumlah pasien yang menjalani terapi hemodialisis sebanyak 77.892 orang dan meningkat pada tahun 2018 menjadi 132.142 orang (Kemenkes, 2018).

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan kelainan ginjal yang ditandai dengan adanya abnormalitas struktur atau fungsi ginjal dengan atau tanpa penurunan fungsi laju filtrasi glomerulus ($eGFR < 60 \text{ mL/menit/1,73m}^2$) berdasarkan adanya kelainan patologi atau pertanda kerusakan ginjal, termasuk kelainan pada pemeriksaan laboratorium (Kemenkes, 2023).

Pada pasien yang mengalami PGK, sering terjadi komplikasi kronis seperti penyakit tulang, kadar kalsium rendah, kadar fosfat dan hormon paratiroid yang tinggi. Peningkatan Hormon Paratiroid (PTH) terjadi akibat adanya retensi fosfat, yang menyebabkan menurunnya kalsium yang terionisasi. Kecenderungan retensi ion fosfat terjadi pada awal penyakit ginjal, karena ion fosfat yang difiltrasi oleh ginjal berkurang. Meskipun masalah ini awalnya ringan, kondisi hiperfosfatemia yang relatif lambat, retensi fosfat berhubungan dengan hiperparatiroidisme sekunder. Peningkatan fosfat pada PGK akan semakin menurunkan kadar kalsium, sehingga menyebabkan deposit kalsium fosfat di jaringan yang menstimulasi peningkatan hormon paratiroid dan menyebabkan hiperparatiroid sekunder. Pembatasan diet fosfat dan pengikat fosfat oral dapat mencegah hiperparatiroidisme sekunder. (Kemenkes, 2023; Yauri, L, dkk, 2016).

Peningkatan PTH dapat menyebabkan perubahan struktur tulang seperti osteitis fibrosa, osteomalasia, dan adynamic bone disease. Sebagai upaya pencegahan, kadar PTH harus dinilai pada pasien dengan kelainan hormonal, yang merupakan salah satu penanda paling awal dari kelainan metabolisme mineral dan tulang pada pasien dengan PGK progresif. Pencegahan osteitis fibrosa pada pasien PGK pra-dialisis terutama didasarkan pada asupan fosfat dari makanan, pemberian pengikat fosfat oral, dan pemberian kalsitriol (analog vitamin D yang) yang secara langsung dapat menekan sekresi dari PTH. Hiperfosfatemia pada PGK juga merupakan kondisi yang berpotensi mengubah kehidupan dan dapat menyebabkan klasifikasi kardiovaskular, penyakit tulang metabolik (osteodistrofi ginjal) (Kemenkes, 2023; Shaman, A. dan Kowalski, 2016).

Oleh karena itu, perlu dilakukan pemantauan kadar kalsium dan fosfat pada pasien dengan hemodialisis agar terhindar dari komplikasi penyakit lain. Hemodialisis atau cuci darah pada PGK adalah tindakan yang diberikan agar pasien dapat bertahan lebih lama, akan tetapi PGK dapat menjadi pemicu terjadinya komplikasi penyakit lain apabila keseimbangan antara kadar kalsium dan fosfat yang disebabkan oleh disfungsi ginjal tidak terjaga. Pengikat fosfat berbasis kalsium merupakan pengikat fosfat yang paling sering diresepkan untuk pasien penyakit ginjal kronis dengan hiperfosfatemia.

Dibandingkan dengan plasebo, pengikat fosfat berbasis kalsium lebih efektif dalam mengurangi konsentrasi fosfat serum dan PTH (Shaman dan Kowalski, 2016). Kalsium karbonat (CaCO_3) merupakan salah satu jenis pengikat fosfat yang digunakan secara luas dan diresepkan pada pasien untuk mengontrol kadar kalsium dan fosfat. (Ramadhani, F. N. 2023).

Berdasarkan uraian di atas maka, tinjauan sistematik ini dilakukan dengan tujuan untuk meninjau literatur relevan yang melaporkan mengenai efektivitas kalsium karbonat sebagai agen hiperfosfatemia pada pasien PGK.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana efektivitas kalsium karbonat sebagai agen hiperfosfatemia dalam mengelola kadar fosfat serum pada pasien penyakit ginjal kronis?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian rumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas kalsium karbonat sebagai agen hiperfosfatemia dalam mengelola kadar fosfat serum pada pasien penyakit ginjal kronis

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini dapat menjadi bahan literasi bagi praktisi kesehatan untuk meningkatkan pemahaman mengenai urgensi manajemen hiperfosfatemia pada pasien penyakit ginjal kronis.

BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*). (Liberati, et al. 2009). Protokol kajian sistematik diregistrasikan atau dipublikasikan pada situs PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) dengan nomor registrasi CRD42024526655, yang dapat dilihat pada lampiran 1.

2.2 Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian akan dilakukan pada bulan Juli hingga bulan Agustus 2024. Pencarian artikel dilakukan untuk menemukan artikel yang relevan dengan penelitian yang akan dilakukan dari *database* yang diterbitkan sebelum bulan Februari 2024 dengan lokasi pencarian artikel pada PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan EMBASE (<https://www.embase.com/>).

2.3 Subjek Penelitian

Subjek yang digunakan pada penelitian ini adalah artikel atau laporan penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan.

2.4 Prosedur Penelitian

2.4.1 Menyusun Protokol Penelitian

Protokol merupakan hal yang penting dalam mengerjakan kajian sistematik. Protokol harus mencakup semua informasi kerangka kerja yang memungkinkan replikasi metode secara independen. Protokol menggambarkan bahwa kajian sistematik ini dilakukan dengan perencanaan yang jelas. Protokol yang telah ditetapkan dapat meminimalisir bias seleksi dan memastikan semua keputusan penting yang terkait dengan kajian literatur telah dibuat sebelum mengetahui hasilnya (Pollock dan Berge, 2018).

Protokol kajian sistematik diregistrasikan atau dipublikasikan pada situs PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) dengan nomor registrasi CRD42024526655, yang merujuk pada pedoman PRISMA. Registrasi protokol dilakukan dengan tujuan untuk menghindari duplikasi dengan tinjauan sistematik lainnya, membuka adanya kesempatan menerima masukan dari para ahli, serta proses kajian sistematik itu sendiri yang terekam dengan baik.

2.4.2 Melakukan Penyusunan dan Penetapan Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi meliputi artikel dengan studi desain penelitian eksperimental (dengan rancangan acak terkendali maupun tidak) dan penelitian observasional (*cohort*, *case control*, dan *cross-sectional*) yang melaporkan efektivitas dari kalsium karbonat sebagai agen hiperfosfatemia pada pasien Penyakit Ginjal Kronis (PGK).

Kriteria eksklusi meliputi laporan kasus dan seri kasus, studi non-orisinal seperti ulasan, korespondensi, surat, editorial, atau prosiding konferensi dengan koleksi hanya berupa abstrak.

Untuk membuat pertanyaan yang sesuai dengan masalah pada penelitian ini, dilakukan pencarian awal berdasarkan kerangka PICO (*Participant, Intervention, Comparisons, dan Outcome*). Adapun PICO pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. *Participant* (P): Pasien Penyakit ginjal kronis.
- b. *Intervention* (I): Pemberian kalsium karbonat sebagai agen pengurang fosfat.
- c. *Comparisons* (C): Pemberian agen lain untuk mengurangi hiperfosfatemia atau bersama dengan plasebo.
- d. *Outcome* (O): Efektivitas kalsium karbonat dalam menurunkan kadar fosfat serum pada pasien dengan penyakit ginjal kronis.

2.4.3 Menyusun Strategi Pencarian

Pencarian artikel yang digunakan dalam penelitian ini, dilakukan menggunakan *website* portal jurnal PubMed (<https://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan EMBASE (<https://www.embase.com/>). Pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang digabungkan dengan memakai *boolean operator* (AND, OR). Pencarian artikel dilakukan menggunakan kata kunci yaitu hiperfosfatemia, kalsium karbonat, dan Penyakit Ginjal Kronis (PGK).

2.4.4 Melakukan Seleksi Artikel

Hasil penelusuran artikel yang diperoleh dipindahkan ke Rayyan® QCRI (<https://rayyan.qcri.org/welcome>). Rayyan® dirancang dan dikembangkan dengan tujuan untuk mempercepat penyaringan awal abstrak dan judul artikel yang akan digunakan serta dapat memudahkan peneliti dalam menghilangkan duplikasi artikel dari kedua *database* yang digunakan (Ouzzani *et al.*, 2016).

Seleksi artikel akan dilakukan melalui dua tahap. Tahap pertama dilakukan seleksi artikel dengan mengidentifikasi judul dan abstrak artikel yang memenuhi persyaratan. Kemudian, hasil dari seleksi tahap pertama akan melalui seleksi tahap dua, yaitu artikel yang memenuhi syarat akan di skrinning dengan cara membaca artikel secara lengkap. Tiap proses skrinning dilakukan oleh dua *reviewer* DM (Deastika Moka) dan Tenri Najwa Arafah (TNA) secara independen. Hasil dari dua tahap sebelumnya kemudian didiskusikan untuk mencapai konsensus mengenai artikel yang terpilih. Namun, jika terdapat perbedaan pendapat antara kedua *reviewer* maka akan melibatkan *reviewer* ketiga Andi Anggriani (AA) untuk dimintai pendapat.

2.4.5 Ekstraksi Data dari Studi Individual

Ekstraksi data dilakukan untuk mengambil data dari artikel penelitian yang diperoleh dan telah memenuhi kriteria inklusi (Winardi dan Musak, 2021). Artikel yang diperoleh digunakan untuk ekstraksi data meliputi tahun penelitian, negara penelitian, populasi penelitian, desain penelitian, dosis kalsium karbonat yang digunakan, nilai fosfat, intervensi. Pada tahap ini juga akan dilakukan oleh dua *reviewer* independen (DM) dan (TNA) untuk menghindari kesalahan dan menghindari bias dalam pengambilan data.

2.4.6 Penilaian Kualitas Studi dan Resiko Bias

Penilaian kualitas studi dan resiko bias artikel bertujuan untuk menilai kualitas metodologi dari sebuah penelitian. Penilaian dari artikel yang diperoleh akan dilakukan dengan menggunakan penilaian resiko bias dari *Joanna Briggs Institute* (JBI). Pada penelitian ini, dua *reviewer* (DM) dan (TNA) akan menilai resiko bias dari setiap studi secara independen dan hasilnya akan didiskusikan untuk mendapatkan kesepakatan bersama. Jika pada saat diskusi tidak mencapai kesepakatan maka *reviewer* ketiga (AA) akan kembali dimintai pendapat (*The Joanna Briggs Institute*, 2016).

2.4.7 Sintesis Hasil Penelitian dan Penyajian Data

Sintesis hasil penelitian dilakukan dengan cara menggabungkan informasi yang telah diekstraksi kemudian dievaluasi, sehingga dapat dilakukan penarikan kesimpulan dari keseluruhan artikel yang diperoleh (Higgins *et al.*, 2019). Data yang diperoleh disajikan secara deskriptif naratif.

2.5 Alur Penelitian

