

Perbandingan Efektivitas dan Keamanan Penggunaan Allopurinol dan Febuxostat Pada Pasien CKD dengan Hiperurisemia: *A Systematic Review*

Comparison of the Effectiveness and Safety of Allopurinol and Febuxostat Use in CKD Patients with Hyperuricemia: A Systematic Review

Fiolita Etsa Aurora¹, Ida Paulina Sormin²

^{1,2}Department Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University 17 Agustus 1945 Jakarta

*Corresponding Author : fiolitaetsaaurora@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Hiperurisemia sering terjadi pada pasien Chronic Kidney Disease (CKD) dan dapat mempercepat penurunan fungsi ginjal serta meningkatkan risiko kardiovaskular. Allopurinol dan febuxostat merupakan inhibitor xanthine oxidase, tetapi efektivitas dan keamanannya masih menunjukkan hasil yang beragam. **Metode:** Systematic review ini dilakukan berdasarkan pedoman PRISMA 2020 dan terdaftar secara prospektif. Penelusuran literatur dilakukan pada database PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar untuk artikel yang dipublikasikan antara tahun 2021 hingga 2025. Penilaian kualitas (risk of bias) dilakukan menggunakan instrumen JBI Critical Appraisal Tools dan Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Kriteria inklusi mencakup studi klinis komparatif (RCT dan kohort) yang membandingkan allopurinol dan febuxostat pada pasien CKD stadium 3–5. **Hasil:** Dari 50 artikel yang diidentifikasi, setelah melalui seleksi ketat PRISMA, sebanyak 8 artikel original yang memenuhi kriteria inklusi (mengeksklusi studi non-komparatif dan hewan) dianalisis. Mayoritas penelitian menunjukkan bahwa febuxostat memberikan penurunan kadar serum asam urat yang lebih besar serta perbaikan parameter eGFR dan serum kreatinin. Sebaliknya, studi kohort berskala besar melaporkan bahwa allopurinol lebih konsisten dalam memperlambat progresivitas CKD dan menunjukkan luaran kardiovaskular yang lebih menguntungkan pada populasi tertentu. Penilaian risiko bias mengonfirmasi kualitas metodologis studi yang moderat hingga tinggi. **Kesimpulan:** Febuxostat lebih unggul dalam kontrol penurunan asam urat, sementara allopurinol menunjukkan konsistensi dalam proteksi ginjal dan luaran kardiovaskular pada studi kohort jangka panjang. Pemilihan terapi harus dipersonalisasi berdasarkan stadium CKD, profil risiko kardiovaskular, komorbiditas, dan keamanan.

Kata kunci: Chronic Kidney Disease, Hiperurisemia, Allopurinol, Febuxostat, Fungsi Ginjal, Systematic Review

Abstract

Background: Hyperuricemia is common in patients with Chronic Kidney Disease (CKD) and may accelerate renal function decline and increase cardiovascular risk. Allopurinol and febuxostat are xanthine oxidase inhibitors, but their comparative efficacy and safety remain inconsistent. **Objective:** To compare the effectiveness and safety of allopurinol and febuxostat in patients with CKD and hyperuricemia. **Methods:** This systematic review was conducted according to the PRISMA 2020 guidelines and prospectively registered. A literature search was performed in the PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar databases for articles published between 2021 and 2025. The quality assessment (risk of bias) was conducted using the JBI Critical Appraisal Tools and the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). The inclusion criteria comprised comparative clinical studies (RCTs and cohort studies) comparing allopurinol and febuxostat in patients with CKD stages 3–5. **Results:** Of the 50 articles identified, following rigorous PRISMA screening, 8 original articles met the inclusion criteria and were analyzed, excluding non-comparative and animal studies. The majority of studies showed that febuxostat resulted in a greater reduction in serum uric acid levels, as well as improvements in estimated glomerular filtration rate (eGFR) and serum creatinine parameters. In contrast, large-scale cohort studies reported that allopurinol was more consistent in slowing CKD

*Corresponding author: Fiolita Etsa Aurora, Department Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University 17 Agustus 1945 Jakarta, Indonesia

E-mail : fiolitaetsaaurora@gmail.com

Doi : 10.35451/jfm.v9i1.3890

Received : September 09, 2026, Accepted: September 14, 2026, Published: October 30, 2026

Copyright: © 2026 Fiolita Etsa Aurora (s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

progression and demonstrated more favorable cardiovascular outcomes in certain populations. The risk-of-bias assessment confirmed that the methodological quality of the included studies ranged from moderate to high. **Conclusion:** Febuxostat appears to be superior in reducing serum uric acid levels, whereas allopurinol demonstrates greater consistency in renal protection and cardiovascular outcomes in long-term cohort studies. The choice of therapy should be individualized based on CKD stage, cardiovascular risk profile, comorbidities, and safety considerations.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Hyperuricemia, Allopurinol, Febuxostat, Renal Function, Systematic Review

1. PENDAHULUAN

Chronic Kidney Disease (CKD) merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat, ditandai oleh penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (*Estimated Glomerular Filtration Rate* / eGFR) secara progresif selama lebih dari tiga bulan dan/atau adanya kelainan struktur ginjal [1,2]. Seiring dengan penurunan fungsi ginjal, pasien CKD sering kali mengalami komplikasi metabolik berupa hiperurisemia, dengan prevalensi mencapai 40–60% pada stadium awal dan meningkat hingga lebih dari 70% pada stadium lanjut [3,4]. Hiperurisemia tidak hanya menjadi konsekuensi dari penurunan bersih asam urat oleh ginjal, tetapi juga berperan aktif dalam mempercepat progresivitas CKD melalui mekanisme inflamasi sistemik, stres oksidatif, disfungsi endotel, aktivasi sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS), serta fibrosis interstitial ginjal [4,5].

Tata laksana hiperurisemia pada pasien CKD melibatkan penggunaan urate-lowering therapy (ULT), dengan golongan *inhibitor xanthine oxidase* (XO inhibitors) sebagai pilihan utama, yaitu allopurinol dan febuxostat [6,7]. Allopurinol telah lama digunakan sebagai terapi lini pertama karena efektivitasnya dalam menurunkan kadar asam urat serta biaya yang ekonomis [3]. Namun, metabolisme allopurinol bergantung pada ekskresi ginjal melalui metabolit aktifnya (oxypurinol), sehingga pada pasien CKD stadium lanjut diperlukan penyesuaian dosis yang ketat guna menghindari akumulasi obat dan risiko reaksi hipersensitivitas berat seperti *Allopurinol Hypersensitivity Syndrome* (AHS) [1,7]. Sebaliknya, febuxostat merupakan inhibitor XO non-purin yang dimetabolisme secara mayoritas di hati, sehingga dapat diberikan pada sebagian besar pasien CKD tanpa memerlukan penyesuaian dosis yang signifikan [3,8]. Selain itu, febuxostat dilaporkan memiliki potensi efek antioksidan dan antiinflamasi tambahan [9].

Meskipun demikian, perdebatan mengenai efektivitas komparatif dan profil keamanan kedua obat terhadap luaran ginjal dan kardiovaskular masih terus berlanjut di dalam literatur klinis terkini [1,6,9]. Sejumlah studi klinis melaporkan bahwa febuxostat memberikan penurunan kadar serum asam urat yang lebih superior dan perbaikan parameter eGFR [10,11] sementara studi kohort berskala besar lainnya menunjukkan bahwa allopurinol lebih konsisten dalam memperlambat progresivitas CKD serta memiliki luaran kardiovaskular yang lebih menguntungkan [12,13,14]. Ketidakkonsistenan temuan ini dipengaruhi oleh variasi desain penelitian, karakteristik subjek, durasi tindak lanjut, dan komorbiditas penyerta [1,9]. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melakukan systematic review komprehensif guna menyintesis bukti ilmiah terkini (periode 2021–2025) mengenai perbandingan efektivitas dan keamanan allopurinol dan febuxostat pada pasien CKD dengan hiperurisemia.

2. METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan systematic review yang dirancang dan dilaporkan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020). Protokol peninjauan telah didaftarkan secara prospektif untuk memastikan transparansi metodologis.

Strategi Pencarian Literatur

Pencarian literatur komprehensif dilakukan melalui database elektronik utama, yaitu PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, untuk artikel yang dipublikasikan antara bulan Januari 2021 hingga Desember 2025. Strategi pencarian menggunakan kombinasi Boolean Operator dan kata kunci yang relevan: (Febuxostat AND Allopurinol) AND (Chronic Kidney Disease OR CKD) AND (Hyperuricemia OR Gout) AND (Efficacy OR Safety OR Renal Function).

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Sesuai dengan standar penapisan yang ketat (mengeliminasi studi hewan dan studi non-komparatif guna menjaga validitas ilmiah), kriteria inklusi ditetapkan sebagai berikut:

1. Artikel original peer-reviewed berbahasa Inggris atau Indonesia.
2. Desain studi klinis komparatif (*Randomized Controlled Trials* / RCT dan studi kohort observasional analitik).
3. Populasi subjek adalah pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD) stadium 3–5 dengan hiperurisemia.
4. Membandingkan secara langsung penggunaan terapi allopurinol dan febuxostat.
5. Melaporkan minimal satu luaran klinis primer atau sekunder (perubahan kadar serum asam urat, eGFR, kreatinin serum, progresivitas CKD, atau luaran kardiovaskular).

Kriteria Eksklusi

Artikel ulasan (*review articles, narrative reviews*), editorial, surat pembaca, laporan kasus (*case reports*), abstrak konferensi, studi eksperimental hewan (misalnya model hewan pengerat), studi non-komparatif (*case series* tanpa kelompok pembandingan), artikel duplikat, serta artikel yang tidak menyediakan teks lengkap (*full-text unavailable*).

Proses Seleksi dan Penilaian Risiko Bias (Risk of Bias)

Proses seleksi literatur didokumentasikan ke dalam diagram alur PRISMA 2020. Penilaian kualitas metodologis dan risiko bias dari masing-masing studi yang mencakup dilakukan secara independen menggunakan instrumen baku JBI *Critical Appraisal Tools* untuk studi kohort dan RCT. Evaluasi menilai aspek pemilihan partisipan, pengendalian perancu (*confounding factors*), pengukuran paparan dan luaran secara valid, serta kelengkapan analisis data.

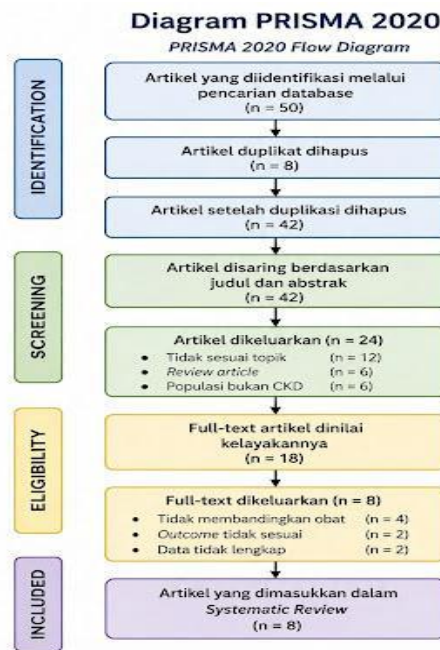
Ekstraksi dan Sintesis Data

Data yang diekstraksi meliputi nama penulis, tahun publikasi, negara, desain studi, jumlah sampel, karakteristik pasien, dosis intervensi, durasi tindak lanjut, serta hasil utama terkait efektivitas dan keamanan. Sintesis data dilakukan secara naratif (*narrative synthesis*) dikarenakan adanya heterogenitas klinis dan metodologis yang signifikan antarstudi.

3. HASIL

Hasil Pencarian dan Seleksi Studi (PRISMA Flow)

Penelusuran awal dari database elektronik menghasilkan total 50 artikel. Setelah melalui tahap penyaringan duplikasi (8 artikel dihapus), tersisa 42 artikel yang kemudian dievaluasi berdasarkan judul dan abstrak. Sebanyak 24 artikel dieksklusi karena tidak sesuai topik (12 artikel), merupakan artikel ulasan (6 artikel), dan populasi bukan CKD (6 artikel). Sebanyak 18 artikel full-text dinilai kelayakannya, dan 10 artikel selanjutnya dieksklusi karena tidak membandingkan kedua obat secara langsung (4 artikel), luaran tidak sesuai (2 artikel), serta data tidak lengkap (2 artikel). Selain itu, sesuai kriteria penapisan ketat terhadap studi non-komparatif [18] dan studi hewan [19]. Kedua studi tersebut dikeluarkan dari matriks analisis utama. Dengan demikian, total artikel original komparatif yang dimasukkan dan disintesis dalam systematic review ini adalah sebanyak 8 artikel (Gambar 1).



Gambar 1. Diagram Alur PRISMA 2020

Penilaian Risiko Bias (*Quality Assessment*)

Evaluasi menggunakan JBI Critical Appraisal Tools menunjukkan bahwa kedelapan studi yang di-include memiliki skor kualitas moderat hingga tinggi. Sebagian besar studi kohort mengontrol dengan baik variabel perancu utama melalui teknik multivariat atau Propensity Score Matching (PSM), sementara studi RCT menunjukkan alokasi acak yang adekuat.

Tabel 1. Matriks Ekstraksi Studi Komparatif Allopurinol dan Febuxostat pada Pasien CKD

No	Penulis / Tahun	Desain Studi	Subjek (n)	Intervensi	Hasil Utama	Kesimpulan
1	Ahmad et al., 2022	Komparatif	80 pasien CKD	Febuxostat vs Allopurinol	Febuxostat menurunkan kadar asam urat lebih tinggi (72.5% vs 45%).	Febuxostat unggul untuk kontrol hiperurisemia.
2	Huang et al., 2024	Kohort Retrospektif	5.994 CKD + DM	Febuxostat vs Allopurinol	Febuxostat dikaitkan dengan risiko kardiovaskular lebih tinggi pada DM.	Perlu kehati-hatian pada pasien risiko tinggi.
3	Inoue et al., 2025	Kohort (Active Comparator)	9.478 pasien CKD	Febuxostat vs Allopurinol	Tidak ada perbedaan bermakna pada kejadian kardiovaskular komposit (HR 0.93).	Keamanan kardiovaskular relatif sebanding.
4	Ishii et al., 2024	Kohort	6.791 Hemodialisis	Febuxostat vs Allopurinol	Allopurinol lebih baik dalam menurunkan kejadian CVD pada populasi HD.	Allopurinol menguntungkan pada dialisis.
5	Nagaraju et al., 2023	Retrospektif	101 CKD Stadium 3-4	Febuxostat vs Allopurinol	Febuxostat lebih efektif menurunkan asam urat tanpa beda bermakna pada eGFR.	Kontrol asam urat baik, efek ginjal sebanding.
6	Park et al., 2022	Kohort	1.308 pasien CKD	Febuxostat vs Allopurinol	Allopurinol lebih unggul dalam mempertahankan eGFR dan memperlambat progresi.	Allopurinol lebih renoprotektif.
7	Liao et al., 2022	RCT	100 CKD Stadium 3-5	Febuxostat vs Allopurinol	Febuxostat memperbaiki fungsi ginjal dan menurunkan asam urat serum.	Febuxostat aman dan efektif.
8	Matta et al., 2023	RCT	110 CKD + Hiperurisemia	Febuxostat vs Allopurinol	Febuxostat meningkatkan eGFR serta menurunkan kreatinin dan asam urat.	Efek renoprotektif febuxostat lebih baik.

4. PEMBAHASAN

Hasil sintesis dari kedelapan studi klinis komparatif mengonfirmasi bahwa baik allopurinol maupun febuxostat merupakan inhibitor xanthine oxidase yang sangat efektif dalam menurunkan kadar serum asam urat pada pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD) dengan hiperurisemia [6,15]. Sebagian besar studi klinis melaporkan bahwa febuxostat memberikan persentase penurunan kadar serum asam urat yang lebih besar serta pencapaian target terapeutik yang lebih cepat dibandingkan allopurinol [10,15,16]. Keunggulan farmakologis febuxostat ini berkaitan dengan statusnya sebagai *inhibitor xanthine oxidase* non-purin yang menghambat bentuk teroksidasi maupun tereduksi dari enzim tersebut secara selektif, serta rute metabolisme utamanya di hepatic sehingga tidak memerlukan penyesuaian dosis yang kompleks pada gangguan ginjal ringan hingga sedang [3,8].

Kendati demikian, efektivitas komparatif dalam hal perlambatan progresivitas penyakit ginjal (renoproteksi) menunjukkan hasil yang dikotomis di antara studi-studi observasional dan uji klinis. Studi [10,11] mendemonstrasikan bahwa febuxostat mampu memperbaiki parameter eGFR dan menurunkan kadar serum kreatinin. Sebaliknya, studi kohort retrospektif berskala besar [12] menemukan bahwa allopurinol justru menunjukkan keunggulan yang signifikan dalam mempertahankan nilai eGFR dan memperlambat penurunan fungsi ginjal jangka panjang pada populasi CKD. Perbedaan ini mengindikasikan bahwa respons ginjal terhadap terapi penurunan asam urat sangat dipengaruhi oleh stadium awal CKD saat terapi dimulai, durasi pengobatan, serta karakteristik heterogen dari subjek penelitian [20, 21].

Dari aspek keamanan kardiovaskular, temuan literatur juga bervariasi. Penelitian [14] melaporkan adanya peningkatan risiko kardiovaskular pada penggunaan febuxostat dibandingkan allopurinol khusus pada subjek dengan diabetes melitus dan CKD, yang menuntut kewaspadaan klinis. Sebaliknya, studi kohort komparatif oleh [17] yang melibatkan 9.478 pasien CKD dengan menggunakan metode active comparator design menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada kejadian kardiovaskular komposit antara kelompok febuxostat dan allopurinol (HR 0,93; 95% CI 0,79–1,08; $p=0,33$). Hasil ini dikonfirmasi oleh [13] yang mencatat bahwa allopurinol memberikan profil luaran kardiovaskular yang lebih menguntungkan pada subjek dalam terapi hemodialisis. Variasi hasil ini menegaskan pentingnya pendekatan kedokteran presisi (*precision medicine*) dalam pemilihan terapi.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan sintesis bukti ilmiah dari systematic review terhadap 8 studi klinis komparatif original (2021–2025), dapat disimpulkan bahwa febuxostat dan allopurinol sama-sama efektif sebagai terapi penurunan kadar asam urat pada pasien CKD dengan hiperurisemia. Febuxostat terbukti lebih unggul dalam mencapai target penurunan kadar serum asam urat secara optimal dan perbaikan parameter ginjal jangka pendek. Namun, allopurinol menunjukkan konsistensi yang lebih kuat dalam memperlambat progresivitas CKD serta luaran kardiovaskular pada beberapa studi kohort jangka panjang. Pemilihan agen urate-lowering therapy harus dipersonalisasi dengan mempertimbangkan stadium klinis CKD, komorbiditas (seperti diabetes), profil keamanan kardiovaskular, serta risiko toksisitas obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada University 17 Agustus 1945 Jakarta atas dukungan administratif dan teknis dalam pengumpulan data.

DAFTAR PUSTAKA

1. Peng, Y., et al. (2020). Comparing the Efficacy and Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Therapeutics*, 42(6), 1105–1117.
2. Sylvertooth, D., et al. (2026). Gout Prevalence and Management Strategies Among Patients with Moderate to Advanced Chronic Kidney Disease. *Journal of Nephrology Nursing*, 38(1), 15–22.
3. Alatas, H. (2021). Penatalaksanaan Hiperurisemia pada Penyakit Ginjal Kronik. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 8(3), 142–150.

4. Sun, M., et al. (2022). Allopurinol Lowers Serum Urate but Does Not Reduce Oxidative Stress in CKD. *Free Radical Biology and Medicine*, 182, 88–95.
5. Vargas-Santos, A. B., Peloquin, C. E., & Neogi, T. (2025). Effect of Allopurinol Use on Kidney Function Among Patients with Gout and Chronic Kidney Disease. *Arthritis & Rheumatology*, 77(1), 65–73.
6. Liu, C., et al. (2021). Effectiveness of Drug Treatments for Lowering Uric Acid on Renal Function in Patients With Chronic Kidney Disease and Hyperuricemia: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 654321.
7. Alobaidi, S., et al. (2021). The Pattern of Allopurinol Prescription Among Chronic Kidney Disease Patients in a Tertiary Care Centre. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 32(4), 1012–1020.
8. Hsu, C. C., et al. (2020). Febuxostat versus Allopurinol and Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with CKD. *American Journal of Medicine*, 133(8), 950–958.
9. Otani, M., et al. (2024). Association Between Febuxostat Use and the Incidence of Cardiovascular Events, Mortality, and Kidney Events in Patients With CKD Compared to Allopurinol. *Renal Failure*, 46(1), 230124.
10. Liao, Y., et al. (2022). Comparison of Febuxostat and Allopurinol in CKD Stage 3–5 Patients with Hyperuricemia: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Nephrology*, 98(4), 185–193.
11. Matta, S., et al. (2023). Comparison Between Renoprotective Effects of Febuxostat and Allopurinol in Chronic Kidney Disease Patients with Hyperuricemia. *Egyptian Journal of Internal Medicine*, 35(1), Article 22.
12. Park, S., et al. (2022). Superior Effect of Allopurinol Compared to Febuxostat on the Retardation of Chronic Kidney Disease Progression. *Kidney Research and Clinical Practice*, 41(3), 320–329.
13. Ishii, H., et al. (2024). Allopurinol, Febuxostat, and Cardiovascular Outcomes in Hemodialysis Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 39(3), 481–489.
14. Huang, H. H., et al. (2024). Comparative Cardiovascular Risks of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Cardiovascular Diabetology*, 23(1), Article 112.
15. Ahmad, M., et al. (2022). Efficacy of Febuxostat with Allopurinol in Chronic Kidney Disease Patients: A Comparative Study. *Journal of Renal Therapeutics*, 11(2), 45–50.
16. Nagaraju, S. P., et al. (2023). Effect of Febuxostat versus Allopurinol on the Glomerular Filtration Rate and Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Indian Journal of Nephrology*, 33(2), 105–111.
17. Inoue, R., et al. (2025). Allopurinol Versus Febuxostat Use and the Risk of Cardiovascular Disease in People With Chronic Kidney Disease: A New-User Active Comparator Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*, 14(2), e031204.
18. Ashraf U, Khan AA, Javed M, Umar RM, Sarwar S, Ashraf HH. Efficacy of febuxostat for the prevention of progression of chronic kidney disease in hyperuricemia patients. *Pak J Med Health Sci.* 2022;16(8):122. doi:10.53350/pjmhs22168122.
19. Shuvo AUH, Alimullah M, Jahan I, Mitu KF, Rahman MJ, Akramuddaula K, et al. Evaluation of xanthine oxidase inhibitors febuxostat and allopurinol on kidney dysfunction and histological damage in two-kidney, one-clip (2K1C) rats. *Scientifica.* 2025;2025:7932075. doi:10.1155/sci5/7932075.
20. Latjandu, N. C., & Sa'adah, I. (2026). Unidentified Drug-Related Problems (DRPs) Associated with Self-Medication in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and CKD. *JURNAL FARMASIMED (JFM)*, 8(2), 641-650.
21. Depari, E., & Malisie, R. F. (2025). A Review: Propolis As An Antiinflammatory Adjunct Therapy in Chronic Kidney Disease. *JURNAL FARMASIMED (JFM)*, 7(2), 293-301.