

PENGARUH KOMBINASI EKSTRAK TEMULAWAK, JAHE, KEDELAI DAN KULIT UDANG TERHADAP FUNGSI HATI DAN GINJAL DIBANDINGKAN DENGAN NATRIUM DIKLOFENAK PADA PENDERITA OSTEOARTRITIS

THE EFFECT OF COMBINATION OF *Curcuma xanthorrhiza* Roxb, GINGER, SOYBEAN AND SHRIMP EXTRACTS IN COMPARISON TO DICLOFENAC SODIUM TO LIVER AND KIDNEY FUNCTION OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Nyoman Kertia^{1*}, Nastiti Hemas M², Dewa Ayu G.N²

¹ Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UGM / RSUP Dr.Sardjito

² Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada

ABSTRACT

Untuk menilai pengaruh kombinasi ekstrak rimpang temulawak, jahe, kedelai dan kulit udang dibandingkan dengan natrium diklofenak terhadap fungsi hati dan ginjal pasien osteoarthritis. Dua puluh satu subjek dibagi menjadi dua kelompok secara acak (kelompok uji dan kelompok kontrol = kelompok natrium diklofenak). Kelompok uji diberikan terapi kombinasi 50 mg ekstrak temulawak, 100 mg jahe, 50 mg kedelai and 100 mg kulit udang tiga kali sehari, sementara kelompok kontrol diberikan terapi 25 mg natrium diklofenak tiga kali sehari selama dua minggu. Pemeriksaan darah dilakukan sebelum dan setelah 2 minggu terapi untuk menilai kadar enzim hati SGOT dan SGPT dan juga kadar ureum dan kreatinin serum untuk mengamati fungsi ginjal. Desain penelitian ini adalah prospective randomized open end blinded evaluation (PROBE). Pada masing-masing kelompok perlakuan terjadi peningkatan kadar SGOT yang bermakna ($p < 0.05$). Peningkatan SGOT ini tidak berbeda bermakna jika dibandingkan antara kedua kelompok ($p = 0.312$). Pada kelompok uji terjadi penurunan kadar SGPT ($p = 0.871$), sedangkan pada kelompok kontrol terjadi peningkatan kadar SGPT ($p = 1.000$). Peningkatan SGPT ini tidak berbeda bermakna jika dibandingkan antara kedua kelompok ($p = 0.912$). Perubahan kadar ureum pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna ($p > 0.05$). Pada kelompok uji terjadi penurunan kadar ureum serum yang tidak bermakna ($p = 0.214$). Baik pada kelompok uji maupun pada kelompok diklofenak tidak terjadi perubahan kadar kreatinin serum yang bermakna ($p > 0.05$). Tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap fungsi hati dan ginjal akibat terapi kombinasi ekstrak temulawak, jahe, kedelai dan kulit udang dibandingkan dengan natrium diklofenak selama 2 minggu pada penderita osteoarthritis.

Kata kunci : Osteoarthritis, Temulawak, Jahe, Kedelai, Kulit udang, Diklofenak, Fungsi hati, Fungsi ginjal.

ABSTRACT

Objectives To evaluate the effect of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb extract, ginger, soybean and shrimp shell in combination compared to diclofenac sodium to liver and kidney function of patients with osteoarthritis. *Methods* twenty one subjects randomly allocated to different groups (Trial and control = diclofenac group). The trial group were treated by the combination of 50 mg temulawak extract, 100 mg ginger, 50 mg soybean and 100 mg shrimp shell three times daily while the control group were treated by 25 mg diclofenac sodium three times daily for a couple of week. Blood sample was obtained before and after two weeks therapy to determine the liver enzymes SGOT and SGPT and also serum ureum and creatinin in order to monitor the kidney function. The study was a prospective randomized open end blinded evaluation (PROBE). *Result* both trial and diclofenac group show significantly increase of SGOT levels ($p < 0.05$) but the difference change among these groups are not significant ($p = 0.312$). In the trial group there was decreasing of SGPT level ($p = 0.871$) whereas there was an increase in level of SGPT in diclofenac group ($p = 1.000$) although the difference between these two was not statistically significant ($p = 0.912$). The change of serum ureum and creatinin level were not significantly different in trial group compared to diclofenac ($p > 0.05$). In the trial group there was decreasing of serum ureum level although not significant ($p = 0.214$). Both trial and diclofenac group showed no statistically significant increasing of creatinin serum levels ($p > 0.05$). *Conclusion*

there is no statistically difference effect between using the combination of temulawak extract, ginger, soybean and shrimp shell compared to diclofenac sodium toward liver and kidney function of osteoarthritis patients during this two weeks treatment.

Key word : Osteoarthritis, Temulawak, Ginger, Soybean, Shrimp Shell, Diclofenac, Liver Function, Kidney Function

PENDAHULUAN

Osteoarthritis merupakan salah satu penyakit rematik degeneratif kronis dengan prevalensi tertinggi serta penyebab ketidakmampuan fisik terbesar kedua setelah jantung iskemi untuk usia di atas 50 tahun (Dieppe., 2008; Psaty *et al.*, 2005). Penyakit ini ditandai dengan destruksikartilago dan penipisan tulang rawan sendi secara progresif (Isbagio., 2000; Sangha., 2000). yang pada tahap berikutnya akan diikuti dengan penyempitan ruang sendi yang disertai pembentukan tulang baru pada trabekula subkondral dan pada tepi sendi (osteofit) serta perubahan subkondral pada tampakan radiografi (Scott *et al.*, 2003).

Penderita osteoarthritis sangat dihantui oleh rasa nyeri yang terjadi akibat degradasi dan inflamasi sendi yang terjadi, banyak diantara mereka yang datang dengan nyeri yang berkepanjangan dan banyak pula yang mengkonsumsi obat anti inflamasi dalam jangka waktu yang panjang untuk mengatasi nyeri tersebut (Psaty *et al.*, 2005).

Obat anti inflamasi secara garis besar dikelompokkan menjadi obat anti inflamasi steroid dan nonsteroid, namun oleh karena tingginya efek samping pada penggunaan obat anti inflamasi steroid, penggunaan obat anti inflamasi nonsteroid menjadi pilihan utama dalam penanganan penyakit ini (Psaty *et al.*, 2005). Termasuk didalam golongan ini ialah natrium diklofenak, obat ini berasal dari turunan asam fenil asetat yang bekerja secara seimbang menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2(COX-2)(*preferentially COX Inhibitor*) namun pada kenyataannya obat ini cenderung lebih berat menekan COX-2, akibatnya terjadi hambatan pada Prostaglandin E₂ dan produksi IL-6 sehingga menghambat terjadinya proses inflamasi dan rasa nyeri (Kertia., 2004).

Penggunaan obat anti inflamasi nonsteroid dalam waktu yang lama terutama pada orang tua ternyata dilaporkan banyak menimbulkan efek

samping, seperti gangguan saluran cerna, gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal dan sebagainya (Psaty *et al.*, 2005).

Kejadian hepatotoksitas akibat penggunaan OAINS merupakan kejadian yang sangat jarang terjadi, yaitu sekitar 1-8 kasus per 100.000 pengguna OAINS. Hal tersebut sangat berkaitan dengan kerentanan abnormal yang berbeda tiap individu terhadap suatu komponen protein, obat atau bahan tertentu yang dikenal dengan idiosinkrasi (O'Connor *et al.*, 2003). Idiosinkrasi dapat melalui mekanisme metabolik maupun immunoalergik (Banhamou., 1988).

Mekanisme hepatotoksitas OAINS secara umum bersifat hepatoseluler dan berkaitan dengan idiosinkrasi imunologis (O'Connor *et al.*, 2003). Toksisitas natrium diklofenak ditemukan berasal dari metabolit n-5-dihidroksidiklofenak yang bersifat sitotoksik langsung terhadap sel hati dan juga melalui transisi permeabilitas mitokondria (TPM), akibatnya terjadi gangguan pembentukan ATP, pembentukan *reactive oxygen species* dan pembengkakan mitokondria yang berakibat pada kerusakan mitokondria dan sel itu sendiri (O'Connor *et al.*, 2003).

Banyak laporan yang membuktikan bahwa pemakaian OAINS ternyata meningkatkan risiko insufisiensi ginjal (Golden *et al.*, 1999). Enzim COX-1 dijumpai pada ginjal yang menjaga vasodilatasi pembuluh darah aferen sehingga aliran darah pada ginjal dan laju filtrasi glomerulus (*glomerular filtration rate* = GFR) tetap baik. Dampak pemberian OAINS yang menghambat COX-1 pada ginjal mengakibatkan peningkatan risiko terjadinya iskemia dan kerusakan ginjal. Pada ginjal, COX-1 yang bersifat konstitutif terdapat pada lapisan korteks ginjal terutama pada bagian *ascending* dari pembuluh Henle. Fungsi COX-1 disini adalah untuk menjaga keseimbangan natrium, sehingga hambatan COX-1 akan mengakibatkan terjadinya retensi natrium (Golden *et al.*, 1999; Tseng *et al.*, 2000).

Penggunaan bahan alam untuk pengobatan penyakit telah ribuan tahun diterapkan (Sampurno., 2004). Diantara ialah penggunaan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*) yang bermanfaat dalam menghambat aktivitas fosfolipase, COX-2, lipooksigenase, leukotrin,

Korespondensi : Nyoman Kertia
Alamat : Bagian Penyakit Dalam Fakultas
Kedokteran UGM / RSUP Dr.Sardjito
Email : nyomankertia@yahoo.com

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek

Variabel	Jumlah (%)		Rerata ± SB		Nilai p	IK 95%	
	Uji (n = 10)	Diklofenak (n = 11)	Uji (n = 10)	Diklofenak (n = 11)		Bawah	Atas
Jenis Kelamin (%)							
Pria	2 (20,0%)	4 (36,4%)			0,635§		
Wanita	8 (80,0%)	7 (63,6%)					
Usia (Tahun)			62,80±6,54	64,73±8,89	0,582*	-5,27	9,12
Pendidikan (%)							
SD	2 (20,0%)	0 (00,0%)					
SMP	1 (10,0%)	0 (00,0%)			0,184‡		
SMA	6 (60,0%)	7 (63,6%)					
Sarjana	1 (10,0%)	4 (36,4%)					
Lama OA (bulan)			25,60±23,75	12,45±6,41	0,289#		
Lokasi OA (%)							
Lutut Kanan	3 (30,0%)	2 (18,2%)					
Lutut Kiri	5 (50,0%)	6 (54,5%)			0,801‡		
Bilateral	2 (20,0%)	3 (27,3%)					
IMT (kg/m²)			25,92±3,30	28,02±5,01	0,276*	-1,82	6,02
Hipertensi (%)	4 (40,0%)	2 (18,2%)			0,361§		
DM (%)	0 (00,0%)	3 (27,3%)			0,214§		
Dislipidemia (%)	6 (60,0%)	6 (54,5%)			1,000§		
Gagal Jantung (%)	1 (10,0%)	0 (00,0%)			0,476§		

Ket : * uji t bebas; § Fisher's Exact tes; # Mann Withney U; ‡ Pearson's Chi Square

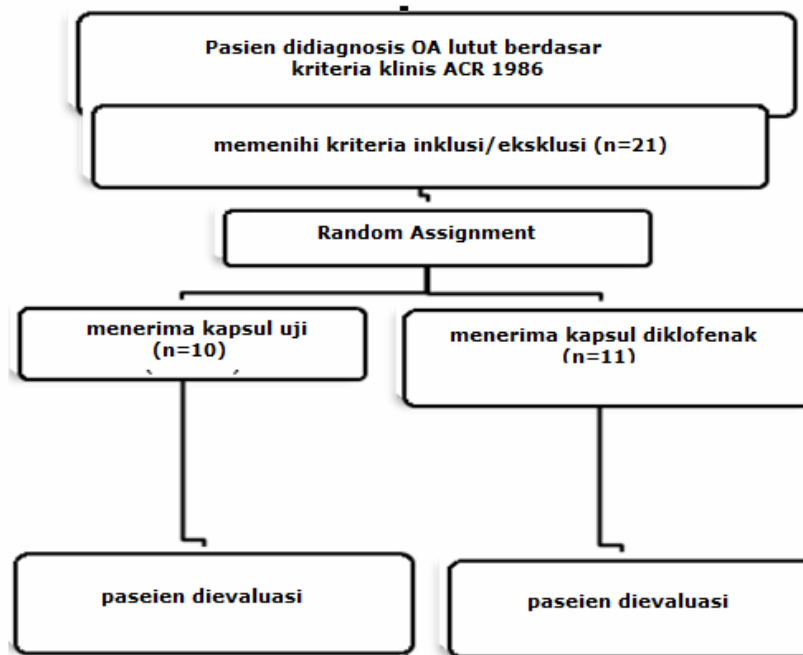
sehingga terjadi hambatan pada PGE₂ serta ekspresi gen *Matrix Metalloproteinase-3* dan 13 (MMP-3) yang berperan dalam patofisiologi penyakit ini (Ahmed *et al.*, 2005). Laporan dari Kertia mengatakan kurkumin memiliki kemampuan melindungi fungsi hati, saluran cerna, ginjal serta menurunkan profil lipid dan radikal bebas (Kertia *et al.*, 2000). Secara in vivo pemberian kurkumin mampu memelihara integritas jaringan dengan menurunkan kerusakan tubuler dan inflamasi interstisial ginjal akibat oklusi arteri dan perbaikan kreatinin serum pada kelompok terapi secara bermakna dibanding dengan kontrol (Santosa, 2000). Kurkumin yang terkandung dalam temulawak mampu menghambat aktivitas *nitric oxide synthase* (NOS) dari makrofag (Brouet *et al.*, 1995). Diet kurkumin pada tikus mampu melindungi sel-sel ginjal terhadap stres oksidatif (Cohly *et al.*, 1998).

Jahe (*Zingiber officinale Rosc.*) termasuk dalam daftar prioritas WHO sebagai tanaman obat yang paling banyak digunakan di dunia. Rimpangnya yang mengandung zingiberol dan kurkuminoid terbukti berkhasiat mengurangi peradangan dan nyeri sendi (Joe *et al.*, 2004) melalui hambatan pada aktivitas COX-2 yang menghambat produksi PGE₂, leukotrien dan TNF- α pada sinoviosit dan sendi manusia (Haghighi A *et al.*, 2006). Aktivitas hepato- dan nefroprotektif

jahe berasal dari kandungan gingerolnya yang memiliki kemampuan antioksidan baik secara langsung maupun tidak langsung melalui inhibisi penurunan antioksidan hati dan ginjal seperti superoksida dismutase (SOD), glutathione peroksidase, katalase dan lainnya (Novita R., 2000).

Kedelai (*Glycine max.*) mengandung isoflavone yang memiliki efek seperti estrogen sehingga dapat berikatan dan berinteraksi dengan reseptor estrogen (*selective estrogen reseptor modulator*) dan menghasilkan aktivitas antinociceptif. Kedelai juga mengandung flavonoid yang berperan menghambat COX-2, lipooksigenase dan tirosin kinase, sehingga memiliki aktivitas anti tumorigenik, anti inflamasi dan secara tidak langsung menghambat pembentukan nitrit oksida akibat sitokin proinflamasi (Arjmandi, 2004). Efek proteksi kedelai terhadap hati dan ginjal diperoleh dari kemampuan antioksidannya yang meningkatkan ekspresi antioksidan endogen seperti SOD, katalase, glutathione peroksidase serta antioksidan endogen lain (Hamden, 2009).

Kulit udang mengandung glukosamin, kondroitin dan kitosan yang berperan dalam menghambat aktivitas IL-1 sehingga terjadi hambatan pada produksi NO, IL-6 dan COX-2 (Clegg *et al.*, 2006). Selain itu, penelitian terhadap



Gambar 1. Alur Penelitian

kelinci putih oleh Liu didapatkan kitosan mampu menurunkan ekspresi MMP-1 dan MMP-3 secara bermakna ($p < 0,001$) dibandingkan pemberian asam hyaluronat dan plasebo (Liu *et al.*, 2005). Aktivitas hepatoprotektif kulit udang diperoleh melalui kemampuannya menghambat peroksidasi lipid, *hepatic stellate cell* (HSC) dan TGF β yang berperan dalam kerusakan hati (Song *et al.*, 2010).

Banyaknya kejadian efek samping akibat terapi natrium diklofenak khususnya terhadap fungsi hati dan ginjal menjadi daya tarik untuk dibandingkan dengan kombinasi temulawak, jahe, kedelai dan kulit udang untuk pengobatan osteoarthritis.

METODOLOGI

Penelitian secara *prospective randomized open blinded end-point study evaluation* (PROBE) terhadap pasien yang terdiagnosis menderita osteoarthritis lutut berdasar *American College Criteria* (ACR) 1984 dan berusia diatas 50 tahun yang berobat di RSUP Dr.Sardjito serta menandatangani lembar persetujuan mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi: pasien dengan riwayat penyakit rematik lain selain OA, kelainan fungsi hati, ginjal dan sumsum tulang, riwayat tukak peptik, gastritis, gangguan perdarahan atau mengkonsumsi obat antikoagulan atau obat antiinflamasi lain, memiliki riwayat hipersensitif

terhadap kurkuma, jahe, kedelai, kulit udang atau na-diklofenak, sedang hamil ataupun menyusui.

Perhitungan Sampel

Perhitungan sampel dilakukan menggunakan rumus uji hipotesis beda rerata dua populasi / penelitian analitik numerik tidak berpasangan (Lemeshow *et al.*, 1990) dengan menggunakan tingkat kepercayaan sebesar 95 %, *power* sebesar 80% dan perkiraan drop out sebesar 20%. Sehingga didapatkan jumlah subjek minimal untuk pengamatan nilai SGOT dan SGPT sebanyak 12 dan 20 subjek berturut-turut pada tiap kelompoknya. Sedangkan jumlah subjek minimal untuk kadar ureum dan kreatinin serum sebanyak 190 dan 2418 subjek berturut-turut pada tiap kelompoknya.

Alat dan Bahan

Kuesioner untuk pengumpulan data dasar subjek sebelum terapi. Serta instrumen pengukuran kadar SGOT dan SGPT untuk menilai fungsi hati subjek serta instrumen pengukuran kadar ureum dan kreatinin serum untuk menilai fungsi ginjal.

Ekstraksi bahan yang diperlukan untuk penelitian ini dilakukan oleh Pusat Studi Obat Tradisional Universitas gadjah Mada yang sudah berpengalaman dalam ekstraksi dan standarisasi

bahan uji tersebut. Bahan yang dibutuhkan berupa formulasi kapsul uji yang terdiri dari ekstrak temulawak 50 mg, rimpang jahe 100 mg, tepung kedelai 50 mg dan kulit udang 100 mg yang dibungkus dalam cangkang kapsul uji dengan sediaan 300 mg. Formulasi kapsul diklofenak terdiri dari 25 mg serbuk na-diklofenak yang dibungkus dalam cangkang kapsul dan bahan pengisi.

Cara Penelitian

Penelitian dilaksanakan dari bulan September 2010 – Januari 2011 Di Poliklinik Reumatologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta. Pasien terdiagnosis OA lutut berdasar kriteria ACR 1984 yang berobat di RSUP Dr.Sardjito dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dipilih secara acak dan seminggu sebelum jalannya penelitian, semua subjek diberikan penjelasan mengenai penyakitnya, penanganan yang ada, tujuan penelitian, manfaat serta efek samping obat yang akan diberikan, serta prosedur jalannya penelitian. Lalu subjek yang setuju mengikuti penelitian diminta menandatangani *informed consent*. Subjek dibagi ke dalam dua kelompok secara random menggunakan teknik blok 4 kedalam kelompok kapsul uji yang mendapat 300 mg kombinasi temulawak, jahe, kedelai dan kulit udang sebanyak 42 kapsul yang diminum 3 kali sehari atau kelompok diklofenak yang mendapat 42 kapsul na-diklofenak 25 mg yang diminum 3 kali sehari selama 2 minggu. Lalu dilakukan pengambilan darah untuk pengukuran nilai SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin serum sebelum dan sesudah 2 minggu terapi.

Analisis statistik

Setelah semua data terkumpul, data yang didapat dianalisis menggunakan software SPSS 17.0. Peneliti menggunakan uji χ^2 untuk mengamati data kategorik dan uji t atau Mann-Whitney U untuk pengamatan data kontinu.

Pengamatan nilai SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin serum sebelum dan sesudah terapi pada masing-masing kelompok dilakukan menggunakan uji t berpasangan sedangkan untuk pengamatan perbandingan nilai SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin antara kedua kelompok terapi dilakukan menggunakan uji t bebas. Dengan serajat kemaknaan yang diterima bila $p < 0.05$ dan interval kepercayaan sebesar 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 21 subjek diacak menjadi 10 orang subjek pada kelompok uji dan 11 subjek pada kelompok diklofenak. Pada akhir penelitian,

satu orang subjek dari kelompok diklofenak tidak dapat di evaluasi karena keluar dari penelitian sehingga tidak dikutsertakan pada pengamatan sesudah terapi (gambar 1). Tidak ada perbedaan bermakna karakteristik dasar antara kedua kelompok terapi (tabel 1).

Karakteristik dasar

Pengamatan terhadap data dasar subjek didapatkan bahwa karakteristik dasar subjek pada kelompok uji tidak berbeda dengan kelompok diklofenak (Tabel 1)

Fungsi Hati

Berdasar tabel 2, pengamatan pada awal penelitian menunjukkan rerata nilai SGOT subjek pada kelompok uji sebesar $20,00 \pm 3,59$ U/L dan pada kelompok diklofenak sebesar $19,64 \pm 4,76$ U/L. Hanya satu pasien pada kelompok diklofenak yang memiliki nilai SGOT di atas nilai normal, namun tidak melebihi dua kali batas atas. Berdasar analisa menggunakan uji t bebas, didapat nilai SGOT sebelum terapi antara kedua kelompok ini tidak memiliki perbedaan yang bermakna, hal ini ditunjukkan oleh nilai p sebesar 0,847.

Dari tabel 2 di atas, didapat rerata nilai SGPT awal pada kelompok uji sebesar $17,70 \pm 5,23$ U/L, sedangkan pada kelompok diklofenak sebesar $20,18 \pm 7,07$. Berdasarkan analisa menggunakan uji t bebas, perbedaan nilai SGPT sebelum terapi di antara kedua kelompok ini juga tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan nilai p = 0,376.

Setelah dilakukan pengukuran terhadap nilai SGOT dan SGPT sesudah dua minggu terapi, dilakukan analisa menggunakan uji t berpasangan untuk membandingkan nilai SGOT dan SGPT subjek sebelum dan setelah diberikannya terapi. Sebagaimana terlihat pada tabel 3. Didapat rerata nilai SGOT sesudah terapi pada kelompok yang diberi kombinasi temulawak, jahe, kedelai dan kulit udang ialah $23,80 \pm 6,37$ U/L, jika dibandingkan dengan nilai SGOT sebelum terapi, maka terlihat adanya peningkatan rerata nilai SGOT sebesar $3,80 \pm 5,01$ U/L (tabel 5). Delapan orang subjek mengalami peningkatan nilai SGOT namun tidak sampai melebihi dua kali batas atas. Kenaikan nilai SGOT sesudah terapi ini bermakna secara statistik dengan p = 0,040.

Pada kelompok diklofenak, rerata nilai SGOT sesudah terapi sebesar $24,40 \pm 5,72$ U/L. Terdapat satu subjek yang meninggalkan penelitian dan tidak dapat dilakukan analisa darah terhadap nilai SGOT dan SGPT nya, sehingga subjek tersebut tidak diikutsertakan dalam analisa sesudah terapi.

Tabel 2. Nilai SGOT dan SGPT Pasien Sebelum Terapi

Variabel	Rerata ± SB		Nilai p	IK 95%	
	Uji (n = 10)	Diklofenak (n = 11)		Bawah	Atas
SGOT (U/L)	20,00±3,59	19,64±4,76	0,847*	-4,247	3,519
SGPT (U/L)	17,70±5,23	20,18±7,07	0,376*	-3,248	8,211

Keterangan : * uji t bebas

Tabel 3. Nilai SGOT Pasien Sebelum dan Sesudah Terapi

Kelompok	SGOT U/L (Rerata±SB)		Nilai p	IK 95%	
	Sebelum (n = 10)	Sesudah (n = 10)		Bawah	Atas
Uji	20,00±3,59	23,80±6,37	0,040*	-7,38	-0,22
Diklofenak	19,60±5,02	24,40±5,72	0,012#	-8,10	-1,49

Keterangan : * uji t berpasangan; # wilcoxon Signed Rank Test

Tabel 4. Nilai SGPT Pasien Sebelum dan Sesudah Terapi

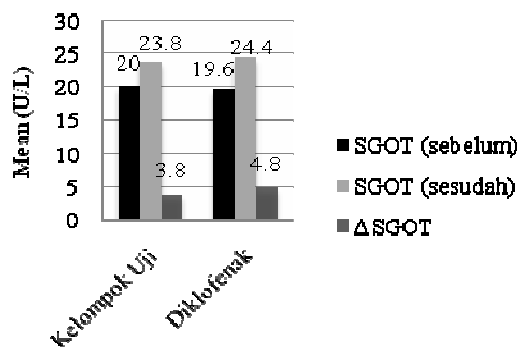
Kelompok	SGPT U/L (Rerata±SB)		Nilai p	IK 95%	
	Sebelum (n = 10)	Sesudah (n = 10)		Bawah	Atas
Uji	17,70±5,23	17,40±7,09	0,871*	-3,76	4,36
Diklofenak	19,70±7,26	19,70±8,51	1,000*	-4,47	-4,47

Keterangan : * uji t bebas

Tabel 5. Selisih Nilai SGOT dan SGPT Selama Terapi

Variabel	Rerata±SB		Nilai p	IK 95%	
	Uji	Diklofenak		Bawah	Atas
Δ SGOT (U/L)	3,80±5,01	4,80±4,61	0,321#	-3,52	5,52
Δ SGPT (U/L)	-0,30±5,68	0,00±6,25	0,912*	-5,31	5,91

Keterangan : # Mann - Withney U Test, * Independent t - test



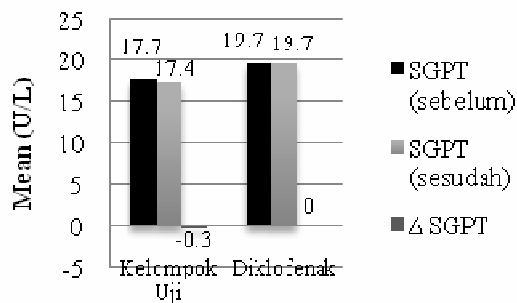
Gambar 2. Perbandingan Nilai SGOT

Namun berdasar pengamatan pada subjek lainnya, sebanyak 8 subjek mengalami kenaikan nilai SGOT pada akhir terapi dengan rerata sebesar 4,80 ± 4,61 (tabel 3), dua diantara subjek tersebut memiliki nilai SGOT diatas batas normal, namun tidak sampai melebihi dua kali batas atas. Kenaikan nilai SGOT sesudah terapi pada kelompok ini bermakna secara statistik dengan p=0,012.

Berdasar gambar 2 didapatkan, walaupun pada kedua kelompok terapi terjadi kenaikan nilai SGOT setelah terapi, kenaikan yang pada kelompok diklofenak tampak lebih besar dibandingkan kelompok uji.

Berdasar tabel 4 didapat nilai SGPT sesudah terapi pada kelompok uji sebesar $17,40 \pm 7,09$ U/L. Pada kelompok ini tujuh subjek mengalami penurunan nilai SGPT dengan rerata perubahan sebesar $-0,30 \pm 5,68$ U/L, negatif menunjukkan penurunan nilai SGPT setelah terapi dibanding sebelum terapi. Penurunan nilai SGPT pada kelompok ini tidak berbeda secara bermakna dengan $p=0,871$.

Pada kelompok diklofenak, kadar SGPT sesudah terapi memiliki rerata $19,70 \pm 8,51$ U/L. Enam subjek mengalami kenaikan nilai SGPT dan 1 subjek tidak dapat diamati. Perubahan nilai SGPT sesudah terapi pada kelompok ini memiliki rerata sebesar $0,00 \pm 6,25$ U/L yang secara statistik tidak berbeda terhadap nilai SGPT sebelum terapi ($p = 1,00$).



Gambar 3. Perbandingan Nilai SGPT

Dari gambar diatas tampak bahwa nilai SGPT (Gambar 3) sebelum dan sesudah terapi pada kelompok uji kombinasi temulawak, jahe, kulit udang dan kedelai lebih rendah dibandingkan kelompok terapi diklofenak. Perbandingan selisih perubahan nilai SGPT juga memperlihatkan pada kelompok uji tersebut terjadi penurunan nilai SGPT yang lebih besar dibandingkan pada kelompok diklofenak.

Setelah dilakukan analisa, didapatkan selisih perubahan nilai SGOT sebelum dan sesudah terapi antara kelompok uji dan diklofenak tidak memiliki perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,321$) seperti yang terlihat pada tabel 5. Analisa terhadap perbandingan selisih SGPT sebelum dan sesudah terapi antara kelompok uji dan diklofenak juga menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,912$).

Berdasarkan tabel 6, rerata kadar ureum serum subjek kelompok bahan uji pada awal penelitian sebesar $31,61 \pm 9,97$ mg/dL dan pada kelompok diklofenak sebesar $28,48 \pm 4,56$ mg/dL. Secara statistik kadar ureum serum sebelum terapi tidak menunjukkan perbedaan yang

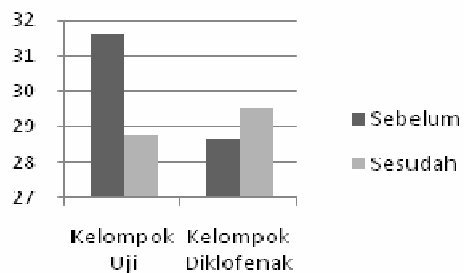
bermakna antara kedua kelompok dengan ($p=0,381$).

Rerata kadar kreatinin serum awal kelompok bahan uji adalah sebesar $0,84 \pm 0,15$ dan pada kelompok natrium diklofenak sebesar $0,83 \pm 0,20$. Data tersebut terdistribusi normal sehingga menggunakan analisa uji t bebas. Secara statistik kadar kreatinin serum sebelum terapi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok dengan ($p=0,751$).

Tabel 7 menunjukkan rerata dan simpang baku kadar ureum serum sebelum dan setelah terapi 2 minggu. Terlihat penurunan kadar ureum serum kelompok bahan uji dari $31,61 \pm 9,97$ mg/dL menjadi $28,76 \pm 11,12$ mg/dL. Sedangkan pada kelompok natrium diklofenak terjadi peningkatan kadar ureum serum dari $28,67 \pm 4,76$ mg/dL menjadi $29,49 \pm 4,00$ mg/dL.

Penurunan kadar ureum serum kelompok bahan uji didapatkan perbedaan tidak bermakna secara statistik ($p=0,214$). Kadar ureum serum kelompok natrium diklofenak juga didapatkan perbedaan tidak bermakna secara statistik dengan ($p=0,568$).

Data kelompok bahan uji terdistribusi normal sehingga digunakan *Paired t-test* untuk mengetahui perbedaan sebelum dan sesudah terapi, sedangkan data kelompok natrium diklofenak tidak terdistribusi normal sehingga digunakan *Wilcoxon Signet Ranks test*.



Gambar 4. Perubahan Kadar Ureum Serum

Berdasar gambar 4 tampak pada kelompok bahan uji terjadi penurunan kadar ureum serum setelah menjalani terapi, sedangkan pada kelompok diklofenak terjadi peningkatan.

Berdasarkan tabel 8 rerata dan simpang baku kadar kreatinin serum sebelum dan setelah terapi 2 minggu tampak peningkatan kadar kreatinin serum pada kelompok bahan uji dari $0,84 \pm 0,15$ mg/dL menjadi $0,85 \pm 0,15$ mg/dL. Begitu pula pada kelompok natrium diklofenak terjadi peningkatan kadar kreatinin serum dari $0,79 \pm 0,17$ /dL menjadi $0,82 \pm 0,14$ mg/dL.

Tabel 6. Kadar Ureum dan Kreatinin Serum Subjek Sebelum Terapi

Variabel	Rerata±SB		Nilai p	IK 95%	
	Uji	Diklofenak		Bawah	Atas
Ureum (mg/dL)	31,61±9,97	28,48±4,56	0,381*	-10,60	4,35
Kreatinin (mg/dL)	0,84±0,15	0,83±0,20	0,751*	-0,17	0,15

Keterangan : *Independent t-test

Tabel 7. Kadar Ureum Serum Subjek Sebelum dan Sesudah Terapi

Kelompok	Ureum		Nilai p	IK 95%	
	Sebelum	Sesudah		Bawah	Atas
Uji	31,61±9,97	28,76±11,12	0,214*	-0,26	5,96
Natrium Diklofenak	28,67±4,76	29,49±4,00	0,568#	-3,95	2,31

Keterangan : #Wilcoxon signet rank test, *Paired samples test

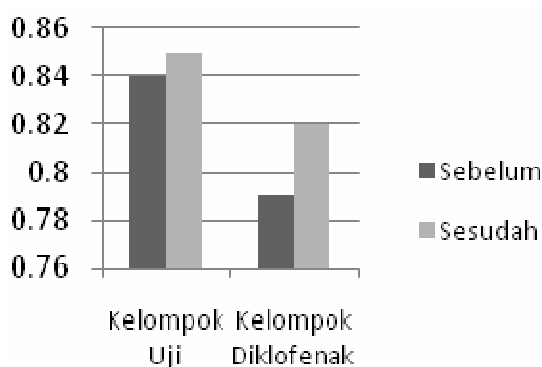
Tabel 8. Kadar Kreatinin Serum Subjek Sebelum dan Sesudah Terapi

Kelompok	Kreatinin		Nilai p	IK 95%	
	Sebelum	Sesudah		Bawah	Atas
Uji	0,84±0,15	0,85±0,15	0,693#	-0,07	0,05
Natrium Diklofenak	0,79±0,17	0,82±0,14	0,198#	-0,08	0,02

Keterangan : #Paired samples test

Tabel 9. Perbandingan Selisih Kadar Ureum dan Kreatinin Serum Selama Terapi

Variabel	Rerata±SB		Nilai p	IK 95%	
	Uji	Diklofenak		Bawah	Atas
Δ Ureum (mg/dL)	-2,85±4,34	0,82±4,37	0,08*	-0,42	7,76
Δ Kreatinin (mg/dL)	0,01±0,08	0,03±0,07	0,55*	-0,05	0,09



Gambar 5. Perubahan Kadar Kreatinin Serum Sebelum dan Sesudah Terapi

Berdasar gambar 5, dapat diamati pada kelompok bahan uji terjadi peningkatan kadar kreatinin serum setelah menjalani terapi, begitu pula pada kelompok natrium diklofenak terjadi peningkatan kadar kreatinin serum. Peningkatan kadar kreatinin serum kelompok bahan uji

didapatkan perbedaan tidak bermakna secara statistik ($p=0,693$). Kadar kreatinin serum kelompok natrium diklofenak juga didapatkan perbedaan tidak bermakna secara statistik dengan ($p=0,198$).

Berdasar pada tabel 9 rerata selisih kadar ureum serum kelompok bahan uji setelah terapi 2 minggu adalah $-2,85\pm 4,34$ mg/dL, negatif menunjukkan terjadinya penurunan nilai ureum serum setelah terapi dibanding sebelum terapi. Rerata selisih kadar ureum serum kelompok natrium diklofenak $0,82\pm 4,37$ mg/dL. Selisih kadar ureum serum setelah terapi 2 minggu antara dua kelompok tidak bermakna secara statistik ($p=0,08$).

Dapat juga diamati rerata selisih kadar kreatinin serum kelompok uji setelah terapi 2 minggu adalah $0,01\pm 0,08$ mg/dL. Rerata selisih kadar kreatinin serum kelompok natrium diklofenak $0,03\pm 0,07$ mg/dL. Selisih kadar kreatinin serum setelah terapi 2 minggu antara dua kelompok tidak bermakna secara statistik ($p=0,55$).

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia yang memiliki banyak peran, salah satunya sebagai tempat metabolisme obat dan penghasil enzim (Saladin., 2007). Dari berbagai enzim yang digunakan untuk mengetahui adanya kerusakan pada sel hati, bukti - bukti menunjukkan aminotransferase merupakan enzim yang paling berguna dalam mendeteksi kerusakan pada sel hati dibanding pemeriksaan enzim lainnya (Thapa *et al.*, 2007).

Berdasarkan hasil pengukuran, baik kelompok diklofenak maupun kelompok uji mengalami kenaikan nilai SGOT secara signifikan dibanding sebelumnya (tabel 3), hal ini ditunjukkan dengan nilai p berturut-turut sebesar 0,012 dan 0,040. Sedangkan pada nilai SGPT sesudah terapi tidak didapatkan adanya perubahan yang bermakna antara kedua kelompok terapi dengan nilai p sebesar 1,000 dan 0,871 (tabel 4).

Kreatinin merupakan produk akhir dari metabolisme kreatin. Kadar kreatinin dapat digunakan untuk mengukur fungsi ginjal. Selain kadar kreatinin dilakukan juga pemeriksaan kadar ureum (Pravitasari., 2006).

Pada penelitian ini kadar ureum dan kreatinin kedua kelompok tidak berbeda bermakna (tabel 3). Pada akhir terapi kelompok bahan uji mampu menurunkan kadar ureum namun tidak bermakna secara statistik ($p=0,214$). Sedangkan pada kelompok natrium diklofenak terjadi peningkatan kadar ureum yang tidak bermakna pula secara statistik ($p=0,568$). Perubahan kadar ureum kelompok bahan uji ($-2,85 \pm 4,34$) dan kelompok natrium diklofenak ($0,82 \pm 4,37$) secara statistik tidak berbeda bermakna ($p=0,08$).

Pengaruh temulawak terhadap fungsi hati dan ginjal subjek

Penelitian oleh Rahmawati (2006) menunjukkan pemberian kurkumin (3×30 mg) maupun diklofenak (3×25 mg) selama 4 minggu menunjukkan kadar SGOT dan SGPT dalam rentang normal dan tidak ada perbedaan bermakna terhadap perubahan kadar SGOT dan SGPT pada kedua kelompok dengan p sebesar 0,590 dan 0,069 secara berturut-turut (Rahmawati., 2006).

Penelitian oleh Kertia (2009) menggunakan kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit (3×30 mg) dibandingkan natrium diklofenak (3×25 mg) menyebabkan terjadinya penurunan nilai SGOT dan SGPT sesudah terapi pada kelompok kurkuminoid yang secara statistik

tidak bermakna, sedangkan pada kelompok diklofenak terjadi peningkatan tidak bermakna pada nilai SGOT ($p=0,05$) disertai peningkatan yang bermakna pada nilai SGPT ($p<0,01$) (Kertia., 2009).

Perbedaan antara penelitian ini dengan penelitian sebelumnya dapat disebabkan oleh karena jumlah sampel yang lebih kecil dan rentang pengobatan yang lebih singkat.

Pengaruh jahe terhadap fungsi hati dan ginjal subjek

Hingga saat ini tidak banyak uji klinik yang dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian jahe terhadap fungsi hati. Penelitian terhadap tikus oleh Ajith (2007) mengatakan, jahe memiliki kemampuan hepatoprotektif melalui aktivitas antioksidan dan anti inflamasinya. Hal ini terlihat melalui penurunan nilai SGOT, SGPT dan ALP kelompok hewan yang diberi ekstrak jahe yang sebelumnya diberi acetaminophen untuk menginduksi toksisitas hati dengan $p<0,01$. Penelitian lain oleh Yassin (2010) juga mengatakan, secara *in vivo*, ekstrak jahe pada konsentrasi $15 \mu\text{g/ml}$ pada mencit albino memiliki aktivitas hepatoprotektif. Secara biokimiawi, pemberian ekstrak jahe pada dosis 200 dan 400 mg/kg selama 4 kali dalam interval 12 jam sebelum mengalami hepatotoksitas oleh parasetamol memperlihatkan aktivitas hepatoprotektif melalui penurunan SGOT dan SGPT yang bermakna dibandingkan pada kelompok yang hanya diberi parasetamol dengan $p<0,01$ (Yassin *et al.*, 2010).

Perbedaan antara penelitian ini dengan studi pada hewan diatas dapat disebabkan oleh karena adanya variasi antar spesies sehingga menghasilkan respon yang berbeda terhadap obat dan dosis obat. Durasi penelitian juga dapat berpengaruh terkait lamanya waktu yang dibutuhkan oleh jahe untuk dapat menimbulkan efek hepatoprotektif terhadap manusia dibandingkan pada hewan coba. Beberapa faktor lain yang berpengaruh diantaranya ialah perbedaan karakteristik dan kondisi antara hewan yang digunakan dan pasien.

Secara *in vitro* dibuktikan bahwa ekstrak jahe memiliki potensi yang kuat menghambat produksi PGE2, TNF α serta produksi COX2 pada sinovial manusia. Ekstrak jahe yang diberikan setiap hari selama empat minggu baik secara oral maupun intraperitoneal pada tikus secara signifikan menurunkan kadar PGE2 (Salahuddin *et al.*, 2005).

Komponen jahe seperti 6-gingerol dapat sebagai anti oksidan kuat baik *in vitro* maupun *in vivo* serta juga aksi anti inflamasi dan anti apoptosis (Anandita., 2010) dan membantu menetralkan efek merusak yang disebabkan oleh radikal bebas di dalam tubuh (Novita., 2000).

Pengaruh kedelai terhadap fungsi hati subjek

Seperti halnya jahe, tidak banyak uji klinis yang menjelaskan aktivitas hepatoprotektif kedelai terhadap manusia. Penelitian oleh Hamden (2009) menunjukkan, isoflavone dapat menurunkan nilai SGOT dan SGPT pada tikus wistar melalui aktivitasnya sebagai antioksidan (Hamden., 2009).

Perbedaan hasil yang didapat pada penelitian kali ini dapat disebabkan oleh berbagai macam hal. Adanya variasi antar spesies menimbulkan perbedaan respon terhadap obat dan dosis obat yang diberikan. Durasi penelitian yang hanya 2 minggu juga berpengaruh terkait lamanya waktu yang dibutuhkan oleh kedelai untuk dapat menimbulkan efek hepatoprotektif terhadap manusia dibandingkan pada hewan coba. Beberapa faktor lain yang berpengaruh diantaranya ialah perbedaan kondisi antara hewan yang digunakan dan pasien.

Pengaruh kulit udang terhadap fungsi hati subjek

Penelitian oleh Osman (2010) pemberian kitosan terhadap tikus jantan yang mengalami induksi hiperkolesterolemi mampu menurunkan nilai SGPT secara bermakna ($p < 0,05$) dan juga penurunan pada nilai SGOT yang tidak bermakna (Osman *et al*, 2010)

Dari hasil yang ada, peningkatan bermakna hanya terjadi pada SGOT, walaupun demikian, peningkatan yang terjadi pada subjek tidak melebihi 2 kali batas atas, sehingga masih digolongkan pada peningkatan ringan.

SGOT merupakan enzim mitokondrial dan sitosolik yang terdapat didalam sel hati, otot jantung, otot rangka, ginjal, otak, pankreas, paru-paru, leukosit dan eritrosit. Banyaknya sel yang dapat melepaskan enzim ini saat terjadi nekrosis menyebabkan SGOT cenderung tidak spesifik dalam mendeteksi adanya kerusakan sel hati. Berbeda dengan SGPT, enzim yang terdapat pada sitosol ini ditemukan terutama pada sel hati, namun juga dapat ditemukan dalam jumlah kecil pada ginjal, otot rangka serta otot jantung sehingga cenderung spesifik dalam mendeteksi adanya kerusakan pada sel hati (Handoko, Iwan, S., 2003).

Oleh karena pada penelitian ini hanya terjadi peningkatan yang tidak bermakna pada

SGOT tanpa diikuti peningkatan yang bermakna pada SGPT, maka baik terapi bahan uji maupun diklofenak belum dapat dikatakan bersifat hepatotoksik pada hati subjek.

Penelitian yang dilakukan oleh O'Connor (2003) juga mengatakan bahwa hampir semua OAINS bersifat hepatotoksik. Hingga saat ini, diklofenak merupakan OAINS yang paling sering menyebabkan gangguan tersebut, hal ini berhubungan dengan tingginya peresepan diklofenak sebagai anti nyeri. Gangguan hati terkait diklofenak terjadi melalui adanya hambatan pada produksi ATP, baik melalui pembentukan metabolit aktif dari senyawa n,5-dihydroxydiclofenac yang bersifat sitotoksik pada sel hati dan juga melalui transisi permeabilitas membrane yang mengakibatkan pembentukan ROS dan kerusakan pada mitokondria (O'Connor *et al*, 2003).

Terjadi peningkatan kadar kreatinin yang tidak bermakna pada kedua kelompok di akhir terapi. Peningkatan (perubahan) kadar kreatinin kelompok uji ($0,01 \pm 0,08$ mg/dl) dan kelompok natrium diklofenak ($0,03 \pm 0,07$ mg/dl) secara statistik tidak berbeda bermakna ($p = 0,55$).

Bila kadar kreatinin serum meningkat berarti klirens kreatinin menurun. Kadar kreatinin serum yang tinggi tidak hanya disebabkan oleh gangguan fungsi ginjal. Fungsi ginjal yang normal akan mengalami peningkatan kadar kreatinin serum bila terjadi kerusakan otot yang hebat misalnya bila ada trauma otot atau rhabdomyolisis. Kadar kreatinin akan meningkat jika terjadi sepsis, trauma atau setelah operasi besar, tetapi akan menurun seiring bertambahnya usia, adanya atrofi otot, penyakit hati, hipertiroid, sindroma cushing dan terapi kortikosteroid. Konsentrasi kreatinin serum meningkat jika menderita penyakit DM (Pravitasari., 2006).

Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian sebelumnya kemungkinan disebabkan keterbatasan dalam hal jumlah sampel yang kurang dan lama terapi. Peningkatan dosis dan lama terapi diharapkan dapat meningkatkan kemaknaan perbedaan hasil.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini didapatkan bahwa pengaruh pemberian kombinasi 50 mg ekstrak temulawak, 100 mg jahe, 50 mg kedelai dan 100 mg kulit udang 3 kali sehari tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap fungsi hati dan ginjal dibandingkan dengan pemberian 25 mg natrium diklofenak 3 kali sehari selama 2 minggu pada penderita osteoarthritis ($p > 0,05$).

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada direktur RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta beserta seluruh perawat dan karyawan di poliklinik Reumatologi RSUP. Dr. Sardjito yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, S., Anuntiyo, J., Malemud, C.J., Haqqi, T.M., 2005, Biological Basis for the Use of Botanicals in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis : A Review. *Comp. Alt. Med.* 2 : 301 – 08
- Ajith T.A., Hema U., Aswaty M.S., 2007, *Zingiber officinale* Roscoe Prevents Acetaminophen – induced Hepatotoxicity by Enhancing Hepatic Antioxidant Status. *Food and Medical Toxicology.* 45:2267-72
- Anandita, D.W., 2010, Pengaruh Minyak Atsiri & Ekstrak Etanoik Bebas Minyak Atsiri Rimpang Jahe Merah Terhadap Efek Aprosidiaka Pada Tikus Jantan. KTI Farmasi UGM Yogyakarta
- Arjmandi, B.H., 2004, Soy Protein May Alleviate Osteoarthritis Symptoms. *Phytomedicine.* Phytomedicine 11 : 567 – 575.
- Benhamou, J.P., 1988, Drug – Induced Hepatitis : Clinical Aspects. In : Guillouzo, A., (Ed): *Liver Cells and Drugs* vol.164. John Liberty Eurotext, London. pp : 3 – 12.
- Brouet, I., Ohshima, H., 1995, Curcumin, an Antitumour Promoter and Anti-inflammatory Agent, Inhibit Induction of Nitric Oxide Synthase in Active Macrophage. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 206:533-40.
- Clegg, D.O., Reda, D.J., Haris, C.L., 2006, Glucosamine, Chondroitin Sulfat, and the Two in Combination For Painfull Knee Osteoarthritis. *N Eng J Med* 354 : 795 – 808.
- Cohly, H. H., Taylor, A., Angel, M. F., Salahudeen, A. K., 1998, Effect of Turmeric, Turmerin and Curcumin on H₂O₂ Induced Renal Epithelial Cell Injury. *Free Radic. Med.* 24:49-54.
- Dieppe, P.A., 2008, Osteoarthritis: Clinical Feature in Klippel, J. H., Stone, J. H., Crofford, L. J., White, P. H. (eds) *Primer on The Rheumatic Diseases*, 13th ed., pp. 224-28.
- Golden, B. D., Abramson, S. B., 1999, Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 25:359-78.
- Haghighi, A., Tavalei, N., Owlia, M.B., 2006, Effect of Ginger on Primary Knee Osteoarthritis. *Indian J. of Rheumatology.* 1(1) : 3-7
- Hamden, K., 2009, Inhibitory Effect of Estrogen, Phytoestrogen and Caloric Restriction on Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Aged Rats. *Biomedical and Environmental:* 381 - 387
- Handoko, Iwan, S., 2003, *Tes Fungsi Hati.* <http://www.klinikku.com>.
- Isbagio, H., 2000, Osteoarthritis dan Arthritis Reumatoid – Perbedaan Patogenensis, Gambaran Klinis dan Terapi. *Cermin Dunia Kedokteran.* 129 : 5 - 8
- Joe, B., Vijaykumar, M., Lokesh, B. R., 2004, Biological Properties of Curcumin, Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Critic. Rev. Food Sc. Nut.* 44:97-111.
- Kertia N., 2009, *Aktivitas Anti – Inflamasi Kurkuminoid Ekstrak Rimpang Kunyit* [disertasi]. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Kertia, N., 2004, Peran Preferentially Selective COX Inhibitor dalam Pengobatan Nyeri Rematik dalam *Simposium Osteoporosis, Nyeri rematik dan Stroke*, hal 3 – 14. Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Kertia, N., Danang, Broto, R., Rahardjo, P., Asdie, A. H., 2000, Increase Quality of Service for Patients with Osteoarthritis by Using the Combination of Curcuminoid and Curcumin's Atsiri Oil in *Abstract of 9th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress*, pp 273. Beijing.
- Lemeshow, S., Hosmer, J.R., Lwanga, S.K., 1990, *Adequacy of Sample Size in Health Studies.* John Willey & Sons, New York
- Liu, S.Q., Qiu, B., Chen, L.Y., Peng, H., Du, Y.M., 2005, The effects of carboxymethylated chitosan on metalloproteinase-1, -3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 gene expression
- Novita, Rahma., 2000, Efek Pemberian Ekstrak Rimpang Jahe Emprit Terhadap Penurunan Sel Radang Pada Hepar Tikus Jantan Galur Wistar Akibat Stres. KTI Farmasi UGM Yogyakarta
- O'Connor, N., Dargan, P.I., Jones, A.L., 2003, Hepatocellular Damage from non steroidal anti – inflammatory drugs. *Q J Med ;* 96 : 787-791
- Osman, M., Fayed, S.A., Mahmoud, G.I., Remoailah, R.M., 2010, Protective Effect of Chitosan, Ascorbic Acid and *Gymnema sylvestre* Againsts Hypercholesterolemia in Male Rats. *Australian Journal of Basic and Applied Science* 4(1) : 89-98

- Pravitasari, Lucy., 2006, Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Daun Jambu Biji (*Psidium Guajava Linn*) Terhadap Kadar Kreatinin dan Urea Serum Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan. KTI Farmasi UGM Yogyakarta
- Psaty, B., Furberg, C., 2005, COX-2 Inhibitors - Lessons in Drug Safety. *N. Engl. J. Med.* 352:11-17.
- Rahmawati, Y., 2006, *Perbandingan Efek Samping Ekstrak Kunir dan Natrium Diklofenak Terhadap Fungsi Hati pada Pasien Osteoarthritis Lutut*. [Skripsi], Yogyakarta
- Saladin, K.S., 2007, *Anatomy and Physiology* 4^{ed}. McGraw.Hill, New York
- Salahuddin A, Jeremy A, Charles J.M., Tariq M.H., 2005, Biological basis for the Use of Botanicals in Osteoarthritis and rheumatoid Arthritis : A Review, *Oxford Journals*, Vol 2; 3: 301-08
- Sampurno., 2004, *Informasi Temu Lawak Indonesia*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta.
- Sangha, O., 2000, Epidemiology of Rheumatic Diseases. *Rheumatology*; 39 (Suppl.2) : 3 - 12
- Santosa, Ali., 2000, *Pengaruh Ekstrak Kunyit & Temulawak Dibanding Piroksikam pada Penurunan Kadar Proteoglikan dan Kepadatan Serabut Kolagen Cairan Sendi Penderita Osteoarthritis Lutut*. KTI Farmasi UGM Yogyakarta
- Scott, D.L., Smith, C., Lohmander, L.S., Chard, J., 2003, Osteoarthritis. *Clin Evid*; 11 : 1560 - 1588
- Song R.J., Kim J.W., and Kang K.Y., 2010. Hepatoprotective Effect of Chitosan Oligosaccharides on CCl₄- induced Liver Injury in Rats. *J. Chitin Chitosan*. 15(2):80-87
- Thapa, B.R., Walia. A., 2007, Liver Function Tests and Their Interpretation *dalam* Jurnal *Symposium Newer Diagnostic Test*. Indian Journal of Pediatrics : 74. Chandigarh
- Tseng, C. C., Wolfe, M. M., 2000, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Med. Clin. North. Am.* 84:1329-44.
- Yassin, N.A.Z., ElRokh, E.M., El-Shenawy, S.M.A., Ehasn, N.A., Sayed, W.H., Hassanein, H.M.D.E., Ibrahim, B.M.M., 2010, Study of The Hepatoprotective Effect of Ginger Aqueous Infusion in Rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* .2(4) :476-488