



Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi

(Journal of Management and Pharmacy Practice)



Kerjasama dengan :



Direktorat
Bina Pelayanan Kefarmasian



Ikatan Apoteker Indonesia



Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (JMPF)

Journal of Management and Pharmacy Practice

DAFTAR ISI

Daftar Isi	i
Formulir untuk berlangganan Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi	iii
Komparasi Biaya Riil dengan Tarif INA-CBG's dan Analisis Faktor yang Mempengaruhi Biaya Riil pada Pasien Thalasemia Rawat Inap Jamkesmas di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta <i>Aditya Maulana Perdana Putra, I Dewa Putu Pramantara S., Fita Rahmawati</i>	1-7
Perbandingan Biaya Riil dengan Tarif Paket INA-CBG's dan Analisis Faktor yang Mempengaruhi Biaya Riil pada Pasien Diabetes Melitus Rawat Inap Jamkesmas di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta <i>Ratih Pratiwi Sari, Fita Rahmawati Dan I Dewa Putu Pramantara</i>	8-17
Pengelolaan Kekayaan Intelektual Sebagai Strategi Keunggulan Perusahaan: Studi Kasus PT. Cipta Sarana Kenayu Lestari <i>Septilina Melati Sirait, Gede Bayu Suparta, Achmad Fudholi</i>	18-23
Analisis Kepuasan Pasien Farmasi Rawat Jalan Menggunakan Metode <i>SERVQUAL</i> : Studi di Rumah Sakit Swasta X Jakarta <i>Daniar Pratiwi, Djoko Wahyono, Sampurno</i>	24-29
Monitoring Efek Samping Pemberian Kombinasi Ekstrak Rimpang Temulawak, Jahe, Kedelai dan Kulit Udang Dibandingkan dengan Natrium Diklofenak pada Pasien Osteoarthritis <i>Haslinda, Nyoman Kertia, Arif Nurrochmad</i>	30-38
Evaluasi Masalah Terkait Obat pada Pasien Rawat Inap Penyakit Ginjal Kronik di RSUP Fatmawati Jakarta <i>Lusi Indriani, Anton Bahtiar, Retnosari Andrajati</i>	39-45
Peran Media Massa dalam Mempengaruhi Sikap Terhadap Keikutsertaan Ber"Keluarga Berencana" : Analisis Data Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia Tahun 2007 <i>Rohdhiana Sumariati, Dewi H. Susilastuti, Agus Heruanto Hadna</i>	46-57
Analisis Kualitas Layanan Sistem Informasi Manajemen Farmasi Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada <i>Arifin Santoso, Hari Kusnanto, M. Lutfan Lazuardi</i>	58-63
Profil Farmakokinetika Bupivakain Setelah Pemberian Epidural Lumbal pada Pasien Preeklampsia yang Menjalani <i>Sectio Caesarea</i> : Studi Kasus di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta <i>Helmina Wati, Djoko Wahyono, Farida Hayati, Yusmein Uyun</i>	64-69
Analisis Efektivitas Produksi Obat Kaplet Floxad dan Sirup Lafidril : Studi Kasus di Lembaga Farmasi Direktorat Kesehatan Angkatan Darat Bandung <i>Andika Purnama Devi, Achmad Fudholi, Samsubar Saleh</i>	70-79

MONITORING EFEK SAMPING PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK RIMPANG TEMULAWAK, JAHE, KEDELAI DAN KULIT UDANG DIBANDINGKAN DENGAN NATRIUM DIKLOFENAK PADA PASIEN OSTEOARTRITIS

SIDE EFFECTS MONITORING OF TEMULAWAK RHIZOME, GINGER, SOYBEAN AND SHRIMP SHELL EXTRACTS IN COMBINATION COMPARED TO DICLOFENAC SODIUM IN OSTEOARTHRITIS PATIENTS

Haslinda¹⁾, Nyoman Kertia²⁾, Arif Nurrochmad¹⁾

1) Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

2) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Pasien osteoarthritis sering menggunakan obat antiinflamasi non steroid seperti natrium diklofenak untuk mengatasi nyeri sendi. Penggunaan natrium diklofenak jangka panjang menimbulkan efek samping pada fungsi hati, ginjal, sistem organ gastrointestinal dan organ tubuh lainnya. Hasil penelitian menunjukkan efektivitas kombinasi ekstrak rimpang temulawak, jahe, kedelai dan kulit udang pada pasien osteoarthritis, tetapi keamanannya dibanding natrium diklofenak belum banyak diteliti pada pasien osteoarthritis. Penelitian ini adalah uji klinik fase III yang bertujuan untuk monitoring efek samping pemberian kombinasi ekstrak rimpang temulawak, jahe, kedelai dan kulit udang dibandingkan dengan natrium diklofenak pada pasien osteoarthritis.

Empat puluh tujuh subyek dengan diagnosa osteoarthritis lutut dengan kriteria *American College of Rheumatology* terbagi menjadi dua kelompok secara random yaitu kelompok uji (n=23) yang mendapat kombinasi ekstrak rimpang temulawak 100 mg, jahe 100 mg, kedelai 50 mg dan kulit udang 50 mg dan kelompok yang mendapat terapi natrium diklofenak 25 mg (n=24) 3 kali sehari peroral selama 14 hari. Monitoring efek samping meliputi efek samping yang muncul pada organ gastrointestinal, kardiovaskuler, susunan syaraf pusat dan organ lain selama 14 hari dan pemeriksaan laboratorium SGOT, SGPT, kreatinin serum, ureum serum, hemoglobin, leukosit dan trombosit yang dilakukan sebelum dan sesudah 14 hari. Analisis statistik efek samping dilakukan dengan uji Chi-Square dan analisis statistik perubahan kadar SGOT, SGPT, kreatinin serum, ureum serum, hemoglobin, leukosit dan trombosit yang dilakukan dengan *t independent test*, atau *Mann Whitney-Wilcoxon test*.

Persentase munculnya efek samping pada organ gastrointestinal, kardiovaskuler, susunan syaraf pusat, dan organ lain pada pemberian kombinasi ekstrak rimpang temulawak 100 mg, jahe 100 mg, kedelai 50 mg dan kulit udang 50 mg tidak berbeda bermakna dibandingkan natrium diklofenak 25 mg. Pemberian kapsul uji menurunkan aktivitas SGPT secara bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan dengan natrium diklofenak 25 mg tetapi tidak berbeda bermakna pada fungsi hati (SGOT), fungsi ginjal (kreatinin dan ureum), dan fungsi sumsum tulang (hemoglobin, leukosit, dan trombosit).

Kata kunci: Osteoarthritis, kombinasi temulawak, jahe, kedelai dan kulit udang, natrium diklofenak, efek samping, fungsi hati, fungsi ginjal dan sumsum tulang.

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs such as diclofenac sodium were common drug given worldwide to reduce pain in osteoarthritis. The long-term used of diclofenac sodium side effects was on liver, kidney, gastrointestinal and other organs. The earlier study result have shown the effectiveness of the combination of temulawak rhizome extract, ginger, soy and shrimp shells in osteoarthritis patients. This third phase of clinical study purpose was to monitor the side effects of temulawak rhizome, ginger, soybean and shrimp shells extract in combination compared to diclofenac sodium in patients with osteoarthritis.

Forty seven patients with knee osteoarthritis diagnosed by American College of rheumatology criteria were included in this study. This subject were divided randomly into two groups to receive either the combination of temulawak rhizome 100 mg, ginger 100 mg, soy 50 mg and shrimp shells 50 mg extract (n=23) or diclofenac sodium 25 mg (n = 24) three times a day orally for 14 days. The side effect that were monitored were side effect that appear in the gastrointestinal organs, cardiovascular, central nervous system and other organs for 14 days therapy and laboratory tests of SGOT, SGPT, creatinin serum, urea, hemoglobin, leukocytes and platelets were performed before and after 14 days. Chi-Square test were used to evaluate the side effects and independent t test or Mann-Whitney tests were used to evaluate changes of levels of SGOT, SGPT, serum creatinine, serum urea, hemoglobin, leukocytes and platelets before and after intervention.

Percentage of side effects on the gastrointestinal organs, cardiovascular, central nervous system and other organs in combination of ginger rhizome 100 mg, 100 mg of ginger, 50 mg of soy and 50 mg of shrimp shell extract group was not significantly different compared to diclofenac sodium 25 mg. SGPT activity in trial group was decrease significantly ($p < 0.05$) compared to diclofenac sodium 25 mg but no significant difference in liver function (SGOT), kidney function (creatinine and urea), and bone marrow function (hemoglobin, leukocytes, and platelets).

Keywords: Osteoarthritis, combination of temulawak rhizome, ginger, soy and shrimp shells, diclofenac sodium, side effects, liver function, kidney function and bone marrow.

Penulis Korespondensi :

Haslinda

Mekarsari 51 Kali Gentong Ampel Boyolali

Email: linda.nugroho@gmail.com

PENDAHULUAN

Pasien osteoarthritis sering menggunakan obat antiinflamasi non steroid untuk mengatasi nyeri sendi (Psaty dan Furberg, 2005). Penggunaan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) jangka

panjang menimbulkan efek samping pada fungsi hati, ginjal, sistem organ gastrointestinal dan organ tubuh lainnya (Nugroho, 2012).

Penelitian pada bahan alam menunjukkan banyak manfaat pada penyakit osteoarthritis dan diharapkan lebih aman. Jahe mempunyai aktivitas antiinflamasi (Rehman dkk., 2011) dan dapat menurunkan simpton pada pasien osteoarthritis (Altman dan Marcussen, 2001). Hasil studi juga menunjukkan ekstrak air jahe dapat melindungi mukosa lambung dan menghambat keluarnya asam lambung (Nanjudaiah dkk., 2011). Temulawak bermanfaat menghambat aktivitas inflamasi (Ahmed dkk., 2005) dan memiliki aktivitas hepatoprotektif (Devaraj dkk., 2010). Kedelai mengandung isoflavone yang mampu menghambat kerusakan tulang rawan pada osteoarthritis (Kertia dkk., 2011a). Pemberian ekstrak fenolik kedelai juga menurunkan kerusakan tubular ginjal (Ekor dkk., 2006). Kulit udang mengandung glukosamin, kondroitin, dan kitosan yang merupakan bahan untuk pembentukan tulang rawan, diharapkan mampu berperan dalam memperbaiki kondisi kerusakan tulang rawan pada penyakit osteoarthritis (Kertia dkk., 2011).

Pada penelitian Kertia dkk. (2011) telah dilakukan analisis klinis terhadap kombinasi ekstrak temulawak 50 mg, jahe 100 mg, kedelai 50 mg dan kulit udang 100 mg pada pasien osteoarthritis, didapatkan bahwa kapsul kombinasi ini mampu mengimbangi obat anti-inflamasi natrium diklofenak dengan mengurangi rasa nyeri setara dengan natrium diklofenak 25 mg pada pemberian 3 kali sehari selama 14 hari.

Meskipun pada banyak penelitian pendahuluan baik pada studi hewan maupun pada manusia menunjukkan keamanan pada penggunaan temulawak, jahe, kedelai, dan kulit udang, tetapi monitoring efek samping perlu dilakukan untuk mengetahui tingkat keamanannya pada lebih banyak pasien. Menurut Syamsudin (2011) informasi tentang efek samping obat tidak pernah sempurna ketika obat pertama kali diperkenalkan pada praktek klinis. Monitoring efek samping obat salah satunya bertujuan untuk mendeteksi sifat dan frekuensi efek samping obat sehingga informasi tentang keamanan obat tersebut dapat selalu diperbaharui.

Penelitian ini bertujuan untuk monitoring efek samping pemberian kombinasi ekstrak

rimpang temulawak 100 mg, jahe 100 mg, kedelai 50 mg dan kulit udang 50 mg sehingga dapat diketahui potensi keamanannya dibandingkan pemberian natrium diklofenak 25 mg pada pasien osteoarthritis.

METODE

Penelitian dilakukan menggunakan uji klinik secara acak terbuka dan membuta dalam evaluasi (*A prospective, randomized, open label, blinded end-point study evaluation = PROBE*). Populasi terjangkau yaitu pasien rawat jalan yang telah didiagnosis menderita osteoarthritis lutut berdasar kriteria *American College of Rheumatology* (ACR) 1986 yang berdomisili di Yogyakarta dan Bali. Untuk mengurangi terjadi risiko yang berpotensi timbul akibat pengobatan dan juga kondisi atau penyakit yang dapat mengganggu pengukuran dan interpretasi penelitian, maka dalam pemilihan sampel dibuat kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi: penderita osteoarthritis lutut, warga negara Indonesia, pria dan wanita, didiagnosis berdasar kriteria ACR 1986, Setuju mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi mempunyai penyakit artritis selain osteoarthritis, mempunyai kelainan fungsi hati, fungsi ginjal atau sumsum tulang, mempunyai riwayat penyakit gastritis atau tukak peptik, hipersensitif terhadap komponen ekstrak temulawak, jahe, kedelai dan kulit udang atau natrium diklofenak, riwayat gangguan perdarahan atau menggunakan obat-obatan antikoagulan atau obat anti inflamasi selain natrium diklofenak, wanita hamil atau menyusui. Subyek peneliti dibagi secara acak dengan metodologi blok 4 menjadi kelompok A yang akan mendapat kapsul diklofenak dan kelompok B yang akan mendapat kapsul uji yang berisi ekstrak rimpang temulawak 100 mg, jahe 100 mg, kedelai 50 mg dan kulit udang 50 mg.

Alat Dan Bahan

Alat yang digunakan adalah kuesioner untuk mengidentifikasi data dasar subyek, lembar monitoring minum obat, kuesioner monitoring efek samping, serta alat untuk memeriksa kadar SGOT, SGPT, ureum, kreatinin, hemoglobin, leukosit, dan trombosit. Bahan untuk formulasi kapsul kombinasi: Ekstrak rimpang temulawak 100 mg, rimpang jahe 100 mg, biji

kedelai 50 mg, kulit udang 50 mg, cangkang kapsul. Bahan untuk formulasi kapsul natrium diklofenak: Tablet natrium diklofenak 25 mg dan cangkang kapsul. Sampel darah subyek untuk pemeriksaan laboratorium.

Cara Penelitian

Satu minggu sebelum penelitian dimulai, subyek diberi penjelasan tentang penyakitnya, obat yang akan diberikan beserta kegunaan dan efek samping yang dapat timbul, serta prosedur jalannya penelitian. Subyek diminta untuk tidak melakukan aktifitas berat selama penelitian berlangsung serta tidak mengkonsumsi obat anti inflamasi lain dan obat atau bahan makanan/minuman yang mengandung ekstrak temulawak, jahe, kedelai dan kulit udang sejak satu minggu sebelum pemberian bahan kapsul hingga penelitian berakhir.

Setelah subyek menyetujui dan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian, subyek dikelompokkan menjadi kelompok terapi A atau terapi B berdasar hasil randomisasi menggunakan teknik blok 4. Selanjutnya dilakukan pengamatan data dasar subyek seperti jenis kelamin, usia, indeks masa tubuh, pendidikan, penyakit yang menyertai dan lainnya, mengisi kuesioner dan pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar SGOT, SGPT, ureum, kreatinin, hemoglobin, leukosit, dan trombosit subyek oleh petugas Laboratorium Prodia. Tiap subyek mendapat 42 kapsul sesuai dengan kelompoknya yang diminum 3 kali sehari dan dihabiskan dalam 2 minggu. Subyek diberi lembar kontrol minum obat.

Kemudian subyek diminta datang kembali ke laboratorium untuk diperiksa perubahan fungsi hati (dengan parameter aktivitas SGOT dan SGPT), fungsi ginjal (dengan parameter kadar ureum dan kreatinin), dan fungsi sumsum tulang (dengan parameter angka hemoglobin, leukosit, dan trombosit), dan pengisian kuesioner monitoring efek samping. Apabila ada permasalahan selama jalannya penelitian, subyek diperkenankan untuk menghubungi peneliti.

Analisa Statistik

Setelah semua data terkumpul, data yang didapat dianalisis menggunakan software SPSS

16.0. Analisis data kategorik karakteristik dasar subyek dan Analisis data hasil kuesioner efek samping obat yang terjadi digunakan analisa Chi-Square atau uji Fisher. Perbandingan nilai aktivitas SGOT dan SGPT, ureum dan kreatinin, hemoglobin, leukosit dan trombosit sebelum dan sesudah terapi pada masing-masing kelompok, dilakukan analisis data dengan menggunakan uji beda rerata *paired t-test* apabila data terdistribusi normal dan *Wilcoxon Signed Rank Test* apabila data tidak terdistribusi normal. Sedangkan untuk menganalisa perbandingan nilai aktivitas SGOT dan SGPT, ureum dan kreatinin, hemoglobin, leukosit dan trombosit antara kelompok diklofenak dan kelompok uji dilakukan dengan menggunakan metode *independent t-test* apabila data terdistribusi normal dan *Mann Withney U test* apabila data tidak terdistribusi normal. Dengan derajat kemaknaan yang diterima bila $p < 0.05$ dan interval kepercayaan sebesar 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 51 orang subyek yang bersedia mengikuti penelitian, pada pengambilan data laboratorium awal dua orang subyek tidak memenuhi kriteria inklusi karena mengalami gangguan fungsi hati dan gangguan fungsi ginjal sehingga tidak diikuti dalam penelitian ini. Satu orang subyek lagi tidak melengkapi data awal dan tidak menandatangani *informed consent* sehingga tidak diikuti dalam penelitian. Kemudian pada hari ke tiga penelitian, 1 orang subyek *drop out* karena tidak bisa melanjutkan proses penelitian selanjutnya atas kemauan sendiri. Subyek yang mengikuti penelitian sampai akhir 14 hari penelitian berjumlah 47 orang subyek yang terdiri dari 24 subyek kelompok A dan 23 subyek kelompok B (tabel I).

Pada penelitian ini rerata usia subyek penelitian adalah 59,47 tahun, sesuai dengan teori yang ada bahwa faktor usia merupakan salah satu faktor resiko untuk terjadinya osteoarthritis (Imbawan dkk., 2011). Subyek penelitian wanita lebih banyak secara signifikan. Rerata *Body mass Index* (IMT) tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok uji. Menurut WHO (2013) BMI ≥ 25 kg/m² dikategorikan sebagai kelebihan berat badan. Ada kolerasi linear antara umur, jenis kelamin wanita dan indeks masa tubuh pada disabiliti

osteoarthritis. Kelebihan berat badan merupakan faktor resiko yang berpengaruh besar pada osteoarthritis (Mannine dkk., 1996).

Pengamatan efek samping terhadap subyek dilakukan selama 14 hari. Setiap subyek mendapat blangko minum obat yang diisi setiap hari dan untuk mencatat efek samping yang muncul selama perlakuan dan diserahkan pada akhir penelitian. Monitoring efek samping juga dilakukan lewat telepon dan pesan singkat lewat

telepon seluler. Data dari blangko monitoring efek samping selama pemantauan 14 hari dianalisis dengan uji *Chi-Square* atau uji Fisher bila tidak memenuhi syarat uji *Chi-Square* (tabel II).

Kejadian efek samping pada organ gastrointestinal pada penelitian ini meliputi gejala nyeri ulu hati, mual, muntah, sembelit, diare dan sariawan. Pada penelitian ini, persentase efek samping yang muncul pada kelompok kapsul uji pada organ gastrointestinal khususnya

Tabel I. Karakteristik dasar subyek penelitian

Variabel	Jumlah (%)		Rerata ± SB		Nilai P	IK 95%	
	Diklofenak (n=24)	Kapsul Uji (n=23)	Diklofenak (n=24)	Kapsul Uji (n=23)		Atas	Bawah
Jenis kelamin					1,000 §		
Pria	9 (37,5%)	8(34,8%)					
Wanita	15 (62,5%)	15 (65,2%)					
Pendidikan					0,775\$		
Tidak sekolah	1 (4%)	0 (0%)					
SD	2 (8%)	2 (9%)					
SMP	2 (8%)	4 (17%)					
SMA	8 (33%)	10 (43%)					
Sarjana Muda	5 (21%)	4 (17%)					
Sarjana	5 (21%)	2 (9%)					
Pascasarjana	1 (4,%)	1 (4%)					
Usia (Tahun)			60,75±7,70	9,47±9,15	0,608*	-3,69	6,23
IMT (kg/m²)			28,20±4,64	28,40±4,43	0,949#		

Keterangan : § Uji Pearson Chi-Square; \$Uji Fisher; *t-independent tes; #Mann Withney test

Tabel II. Hasil monitoring efek samping

Efek samping	Kelompok A (n=24) Natrium Diklofenak		Kelompok B (n=23) Kapsul Uji		Nilai P
	Jumlah (orang)	Prosentase (%)	Jumlah (orang)	Prosentase (%)	
Gastrointestinal					
Nyeri ulu hati	6	25%	2	9%	0,245 \$
Mual	3	13%	5	22%	0,461 \$
Muntah	1	4%	0	0%	1,000 \$
Sembelit	4	17%	1	4%	0,348 \$
Diare	4	17%	0	0%	0,109 \$
Sariawan	2	8%	1	4%	1,000 \$
Kardiovaskuler					
Jantung berdebar	0	0%	0	0%	
Sistem syaraf pusat					
Pusing	2	8%	3	13%	0,666 \$
Mengantuk	0	0%	1	4%	0,489 \$
Pernafasan					
Sesak nafas	0	0%	1	4%	0,489 \$
Organ lain					
Ruam kulit	2	8%	4	17%	0,416 \$
Mulut gatal	0	0%	0	0%	
Nafsu makan meningkat	0	0%	2	9%	0,234 \$
Berdahak lebih kental	0	0%	2	9%	0,234 \$
Buang angin	0	0%	2	9%	0,234 \$

Keterangan: \$ uji Fisher

gejala nyeri ulu hati, muntah, sembelit, diare, dan sariawan lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok diklofenak, meskipun secara statistik tidak bermakna, sedangkan persentase munculnya mual lebih banyak pada kelompok kapsul uji dibandingkan kelompok diklofenak meskipun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik.

Natrium diklofenak adalah OAINS yang tidak selektif, bisa menghambat COX-1 dan COX-2 sekaligus. Selain menghambat prostaglandin pada proses peradangan juga menghambat prostaglandin yang dibutuhkan untuk melindungi mukosa lambung, hal ini mengakibatkan fungsi lambung menjadi terganggu (Ikawati, 2010). Sebuah studi di Jepang mengungkapkan penggunaan OAINS pada pasien osteoarthritis menunjukkan 10,9% pasien mengalami simptom seperti nyeri abdominal, mual/muntah, dan dispepsia. Dari semua OAINS tersebut diklofenak dan indometasin dilaporkan memiliki insiden kejadian efek samping yang paling tinggi (Uemura dkk., 2003).

Beberapa penelitian menunjukkan manfaat komponen kapsul uji pada organ gastrointestinal. Penelitian Kertia dkk., (2000) menunjukkan kurkumin mampu mencegah dan mengobati ulkus lambung. Jahe memiliki daya gastroprotektif dengan kandungan aktif phenolik menurunkan aktivitas H⁺, K⁺, -ATPase, invasi bakteri *H. Pylori* serta stres oksidatif (Nanjundiah dkk., 2011). Studi random paralel (RCT) pemberian kedelai pada anak-anak yang mengalami diare yang diinduksi antibiotik terbukti menurunkan durasi diare (Burk dkk., 2001). Pada beberapa

penelitian menunjukkan khasiat anti mual dan mencegah muntah (Smith dkk., 2004; Apariman dkk., 2009).

Secara statistik pengaruh pemberian kombinasi ekstrak rimpang temulawak 100 mg, jahe 100 mg, kedelai 50 mg, dan kulit udang 50 mg jika dibandingkan dengan natrium diklofenak 25 mg terhadap persentase munculnya efek samping pada organ gastrointestinal, kardiovaskuler, susunan syaraf pusat dan organ lain pada pasien osteoarthritis selama pengobatan 14 hari berdasarkan wawancara monitoring efek samping menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna (p>0,05).

Hasil pemeriksaan laboratorium sangat membantu dalam penegakan diagnosa, pengobatan, dan kemajuan dari kondisi suatu penyakit atau status kesehatan atau keduanya (Kee, 1997). Hasil pemeriksaan pengaruh sebelum dan sesudah pemberian natrium diklofenak 25 mg (Kelompok A) dan kombinasi ekstrak rimpang temulawak 100 mg, jahe 100 mg, kedelai 50 mg dan kulit udang 50 mg (Kelompok B) terhadap fungsi hati dengan parameter aktivitas SGOT dan SGPT, fungsi ginjal dengan parameter nilai kreatinin dan ureum serum, dan fungsi sumsum tulang dengan parameter angka hemoglobin, leukosit dan trombosit selama pengobatan 14 hari dapat dilihat pada tabel III dan IV

Aktivitas diklofenak dalam menekan kedua enzim siklooksigenase tidak hanya menghambat proses inflamasi, namun juga menghambat fungsi prostaglandin dalam menjaga fungsi fisiologis sehingga dapat menimbulkan efek samping. Efek samping dapat berupa perdarahan saluran cerna,

Tabel III. Hasil Pemeriksaan laboratorium sebelum dan sesudah pengobatan

Variabel	Satuan	Kapsul Uji (n=23) rata-rata ± SB		Nilai P	IK 95%		Diklofenak (n=24) rata-rata ± SB		Nilai P	IK 95%		Rentang normal**
		Sebelum	Sesudah		Bawah	Atas	Sebelum	Sesudah		Bawah	Atas	
SGOT	U/L	19,78±4,33	22,13±4,30	0,014#			20,46±5,72	23,04±4,50	0,016*	-4,64	-0,53	L < 33 P < 27
SGPT	U/L	20,17±10,75	18,78±6,83	0,339#			19,00±11,90	20,38±7,66	0,019#			L < 50 P < 34
Kreatinin	Mg/dL	0,97±0,32	0,96±0,30	0,613 ^f			0,92±0,30	0,96±0,28	0,095*	-0,082	0,007	L 0,7-1,2 P 0,5-0,9
Ureum	Mg/dL	26,73±9,33	29,25±11,62	0,063*	-5,19	0,15	25,96±10,35	27,88±11,18	0,241 ^f			13-43
Hb	g/dL	13,71±1,22	13,70±1,26	0,891*	-0,18	0,20	13,94±1,46	13,67±1,38	0,018*	0,05	0,48	L 13,2-17,3 P 11,7-15,5
Leukosit	10 ³ /μL	7,28±1,48	7,35±1,70	0,753*	-0,472	0,346	7,18±1,24	6,80±1,33	0,026 ^f			L 3,8 - 10,6 P 3,6 - 11
Trombosit	10 ³ /μL	255,74±50,74	254,00±46,39	0,802*	-7,01	10,49	269,88±71,40	271,96±75,00	0,625*	-10,78	6,61	150 - 440

Keterangan : * Paired t test; # Wilcoxon signed rank test; L= Laki- laki; P= Perempuan; ** Rentang normal Laboratorium Prodia

Tabel IV. Selisih variabel pemeriksaan laboratorium

Variabel	Kapsul Uji (n=23)	Diklofenak (n=24)	Nilai P	IK 95%	
				Bawah	Atas
Δ SGOT	2,35±3,97	2,58±4,86	0,856*	-2,380	2,851
Δ SGPT	-1,39±7,19	1,38±6,82	0,026\$		
Δ Ureum	2,52±6,19	1,92±9,20	0,686\$		
Δ Kreatinin	-0,01±0,08	0,04±0,11	0,064*	-0,003	0,105
Δ Hb	-0,01±0,45	-0,27±0,51	0,145\$		
Δ AL	0,06±0,95	-0,39±0,80	0,086*	-0,966	0,066
Δ AT	-1,74±20,23	2,08±20,59	0,524*	-8,173	15,819

Keterangan : * independent t test; \$ Mann Whitney test

gangguan fungsi hati, ginjal, sumsum tulang, serangan jantung dan stroke (Psaty dan Furberg, 2005).

Pada penelitian ini terdapat perbedaan signifikan pada aktivitas SGPT dimana pemberian kapsul uji menunjukkan penurunan aktivitas SGPT secara signifikan dibandingkan dengan kelompok diklofenak, sedangkan aktivitas SGOT pada kedua kelompok tidak ada perbedaan. Hal ini mungkin dikarenakan peranan komponen dalam kapsul uji yang memiliki khasiat hepatoprotektif. Pemberian temulawak dapat mencegah kerusakan hati akut (Lin dkk., 1995). Hepatoprotektif jahe melalui aktivitas antioksidannya secara langsung maupun melalui inhibisi penurunan antioksidan hati (Ajith dkk., 2007). Pemberian ekstrak yang mengandung isoflavin mengatakan pada tikus wistar dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT (Hamden dkk., 2009). Kitosan menghambat *Hepatic Stellate Cell* (HSC) dan reseptor TGF-β yang berperan terhadap kerusakan hati (Song, 2010).

Diklofenak dan OAINS memiliki efek samping lainnya yaitu gangguan fungsi ginjal akut, namun bersifat reversibel karena menghambat prostaglandin yang berfungsi melindungi ginjal (Nugroho, 2012). Dalam penelitian ini pemberian diklofenak menyebabkan kenaikan nilai kreatinin dan ureum serum meskipun tidak signifikan. Pengaruh pemberian kapsul uji menyebabkan penurunan yang tidak signifikan pada kadar kreatinin serum sedangkan kadar ureum serum naik tidak signifikan. Menurut Kee (1997) kreatinin serum berguna untuk mengevaluasi fungsi glomerulus dimana kenaikan nilai kreatinin menunjukkan tanda awal kerusakan ginjal. Penelitian pada beberapa komponen kapsul uji menunjukkan

manfaatnya sebagai nefroprotektif. Penelitian pada hewan uji tikus oleh Venkatesan (1998) menunjukkan bahwa kurkumin melindungi cedera ginjal. Pemberian ekstrak fenolik kedelai (*Glycine max*) yang merupakan antioksidan dapat melindungi gentamisin *induced*-toksisitas ginjal dan menurunkan kerusakan tubular ginjal (Ekor dkk., 2006).

Natrium diklofenak juga menekan fungsi sumsum tulang yang berperan dalam proses pembuatan darah (Psaty dan Furberg, 2005). Penurunan angka hemoglobin dan leukosit secara signifikan pada kelompok diklofenak menunjukkan efek penekanan pada sumsum tulang, sedangkan pada angka trombosit terjadi kenaikan yang tidak bermakna. Pemberian kapsul uji menyebabkan penurunan angka hemoglobin, menaikkan angka leukosit dan menurunkan angka trombosit secara tidak bermakna. Nilai hemoglobin dalam darah sangat menentukan fungsinya sebagai pembawa oksigen dalam jumlah cukup ke jaringan perifer (Bakta, 2009). Kekurangan hemoglobin menyebabkan kelemahan/kerapuhan (Chaves dkk., 2005). Pasien osteoarthritis kehilangan kemampuan fisik dan kekuatan otot menurun sehingga dengan penurunan kadar hemoglobin beresiko terjadinya kelemahan/kerapuhan sehingga akan memperburuk kondisi umum pasien osteoarthritis.

Pemberian diklofenak menurunkan angka leukosit secara signifikan pada penelitian ini. Diklofenak merupakan anti inflamasi non steroid yang menghambat prostaglandin sehingga dapat menurunkan angka leukosit. Pemberian kapsul uji menaikkan angka leukosit secara tidak signifikan pada penelitian ini tetapi tidak berbeda bermakna jika dibandingkan dengan diklofenak 25 mg (p= 0,086).

Pada penelitian ini terjadi penurunan tidak signifikan angka trombosit pada kelompok yang diberi kapsul uji sedangkan pada kelompok diklofenak mengalami peningkatan angka trombosit secara tidak signifikan. Percobaan pada tikus wistar pemberian diklofenak 3 mg/kg hewan uji selama 14 hari menunjukkan kenaikan angka trombosit secara signifikan (Sanchez dkk., 2002). Diklofenak disamping menekan fungsi sumsum tulang juga mempengaruhi fungsi platelet karena menekan sintesis prostaglandin secara tidak selektif.

Trombosit berperan dalam hemostasis yaitu proses pembekuan darah membran fosfolipid trombosit maupun sel indotel diubah menjadi asam arakidonat oleh enzim fosfolipase A₂. Asam arakidonat dengan dikatalis oleh enzim siklooksigenase kemudian diubah menjadi PGG₂ dan PGH₂. Pada membran trombosit, tromboksan sintetase mengubah PGH₂ menjadi tromboksan A₂ yang merupakan agen agregasi dan vasokonstriksi yang poten (Suharti, 2009). Penghambatan sintesis prostaglandin dapat menyebabkan gangguan agregasi trombosit (Nugroho, 2012).

Srivastava (1984) menemukan bahwa ekstrak air jahe menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh ADP, epinefrin, kolagen dan asam arakidonat *in vitro*. Jahe menghambat sintesis tromboksan juga menghambat sintesis prostasiklin pada aorta tikus. Aksi antiplatelet dari 6-gingerol terutama disebabkan oleh penghambatan pembentukan tromboksan (Guh, 1995).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dari beberapa studi dapat dilihat adanya persamaan pengaruh kombinasi temulawak, jahe, kedelai dan kulit udang terhadap fungsi hati, ginjal, sumsum tulang dan beberapa organ lainnya dibandingkan dengan diklofenak. Namun, ada beberapa faktor yang berpengaruh terhadap variabel *dependent* pada penelitian ini, seperti variasi antar spesies yang dapat menghasilkan respon berbeda terhadap obat, dosis obat yang digunakan serta durasi penelitian yang dapat mempengaruhi hasil, terkait perbedaan lamanya waktu yang dibutuhkan masing masing zat aktif untuk dapat menimbulkan efek dan perbedaan karakteristik pada hewan dan manusia.

KESIMPULAN

Persentase munculnya efek samping pada organ gastrointestinal, kardiovaskuler, susunan syaraf pusat, dan organ lain pada pemberian kombinasi ekstrak rimpang temulawak 100 mg, jahe 100 mg, kedelai 50 mg dan kulit udang 50 mg tidak berbeda bermakna dibandingkan natrium diklofenak 25 mg. Pemberian kapsul uji menurunkan aktivitas SGPT secara bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan dengan natrium diklofenak 25 mg tetapi tidak berbeda bermakna pada fungsi hati (SGOT), fungsi ginjal (kreatinin dan ureum), dan fungsi sumsum tulang (hemoglobin, leukosit, dan trombosit).

DAFTAR PUSTAKA

- ACR Diagnostic Guidelines at the John Hopkins Divisions of Rheumatology, 1986 diakses 17 September 2012, <http://www.hopkinsarthritis.org/physician-corner/education/arthritis-education-diagnostic-guidelines/#class_knee>
- Ahmed, S., Anuntiyo, J., Malemud, C.J., and 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., and Aswaty M.S., 2007, *Zingiber officinale* Roscoe Prevents Acetaminophen – induced Hepatotoxicity by Enhancing Hepatic Antioxidant Status, *Food and Medical Toxicology*; 45:2267-72
- Altman, R.D., dan Marcussen, K.C., 2001, Effects of a Ginger Extract on Knee Pain in Patient With Osteoarthritis, *Arthritis & Rheumatism* 44 (11): pp 2531-2538
- Apariman, S., Ratchanon, S., dan Wiriyasirivej, B., 2009, Effectiveness of Ginger for Prevention of Nausea and Vomiting after Gynecological Laparoscopy, *J Med Assoc Thai*, Vol. 89 No. 12
- Bakta, I.M., 2009, Pendekatan Terhadap pasien Anemia, in Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata K.M., dan Setiati, S., (Ed) , *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Ed V, Interna Publishing, Jakarta

- Burks, A.W., Vanderhoof, J.A., Mehra, S., Ostrom, K.M., and Baggs, G., 2001, Randomized Clinical Trial of Soy Formula With and Without Added Fiber in Antibiotic-Induced Diarrhea, *J Pediatr.*,139(4):578-82
- Chaves, P.H., Semba, R.D., Leng, S.X., Woodman, R.C., Ferrucci, L., Guralnik, J.M., dkk., 2005, **Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II**, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 60(6):729-735
- Devaraj, S, Ismail, S, Ramanathan, S, marimuthu, S, dan Fei, Y.M., 2010, Evaluation of the Hepatoprotective activity of Standarized Ethanolic Extract of *Curcuma Xanthorrhiza* Roxb, *Journal of Medicinal Plants Reseach*, 4 (23): pp 2512-2514
- Ekor, M., Farombi, E.O., dan Emerole, G.O., 2006, Modulation of Gentamicin-Induced Renal Dysfunction and Injury by The Phenolic Extract of Soybean (*Glycine Max*), *Fundam Clin Pharmacol*, 20(3):263-71
- Guh, J.H., 1995, Antiplatelet Effect of Gingerol Isolated from *Zingiber officinale*, *J. Pharm. Pharmacol*, 47: 329-332
- Hamden, K., Carreau, S., Ayadi, F., Masmoudi, H., And El Feki, A., 2009, Inhibitory Effect Of Estrogens, Phytoestrogens, And Caloric Restriction On Oxidative Stress And Hepato-Toxicity In Aged Rats, *Biomedical And Environmental Sciences*, 22, 381-387
- Ikawati, Z., 2010, *Cerdas Mengenal Obat, Kenali Obat-Obatan Disektar Kita- Awas Efek Samping Obat, Hindari Penyalahgunaan Obat*, Penerbit Kanisius, Yogyakarta; 25-27
- Imbawan, E.I.G.N., Putra, T.R., dan Kambayana, G., 2011, Korelasi Kadar Matrix Metalloproteinases 3 (MMP-3) Dengan Derajat Beratnya Osteoarthritis Lutut, *Journal Penyakit Dalam*, Vol 12 (3)
- Kee, J.L., 1997, *Buku Saku Pemeriksaan Laboratorium & Diagnostik Dengan Implikasi Keperawatan*, Edisi 2, Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta
- Kertia, N., Achadiona, D.N., Paramaiswari, A., Fadlilah, A.S., Harinawantara, H., 2011, Anti-inflamantory Activities of Temulawak, Ginger, Soybean and Shrimp Shell Extracts in Combination Compared to Diclofenac Sodium (Ability in Reducing the Pain and Synovial Fluid Leucocyte Count of Osteoarthritis), *Acta Interna the Journal of Internal Medicine*, I(1) :3-9
- 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
- Lin, S.C., Lin, C.C., Lin, Y.H., Supriyatna, S., dan Teng, C.W., 1995, Protective and Therapeutic Effects of *Curcuma Xanthorrhiza* on Hepatotoxin-Induced Liver Damage, *Am J Chin Med* ;23(3-4):243-54
- Mannine, P., Riihimaki, H., Heliovaara, M., dan Makela, P., 1996, Overweight, Gender and Knee Osteoarthritis, *Int J Obes relat Metab Disor* 20: 595-597
- Nanjundaiah, SM, Annaiah HNM, dan Dharmesh, SM, 2011, Gastroprotective Effect of Ginger Rhizome (*Zingiber officinale*) Extract : Role of Gallic Acid and Cinnamic Acid in H⁺, K⁺-ATPase/*H.pylory* Inhibition and Anti-Oxidative Mechanism, Hindawi Publishing Corporation Evidence-Base *Complementary and Alternative Medicine*, Article ID 249287
- Nugroho, A.E., 2012, *Farmakologi Obat-obat Penting dalam Pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta
- Psaty, B., dan Furberg, C., 2005, COX-2 Inhibitors - Lessons in Drug Safety, *N. Engl. J. Med*, 352:11-17
- Rehman, R., Akram, M., Akhtar, N., Jabeen, Q., Saeed, T., Ali Shah, S.M. , dkk, 2011, *Zingiber officinale* Roscoe (Pharmacological activity), *Journal of Medicinal Plan Reseach* Vol 5(3): pp 344-348 ,

- Sanchez, S., Alarcon de la Lastra, C., Ortiz, P., Motilva, V., dan Martin, M.J., 2002, Gastrointestinal Tolerability of Metamizol, Acetaminophen, and Diclofenac in Subchronic Treatment in Rats, *Dig Dis Sci*;47(12):2791-8
- Smith, C., Crowther, C., Willson, K., Hotham, N., and McMillian, V., 2004, A Randomized Controlled Trial of Ginger to Treat Nausea and Vomiting in Pregnancy, *The American College of Obstetricians and Gynecologists* VOL. 103, No. 4, Published by Lippincott Williams & Wilkins
- 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
- Srivastava, K.C., 1984, Effects Of Aqueous Extracts Of Onion, Garlic And Ginger On Platelet Aggregation And Metabolism Of Arachidonic Acid In The Blood Vascular System: *In Vitro* Study, *Prostaglandins, Leukotrienes Med.*, 13(2): 227-235
- Suharti, C., 2009, Dasar-dasar Homeostatis in Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata K.M., dan Setiati, S., (Ed), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Ed V, Interna Publishing, Jakarta
- Syamsudin, 2011, *Buku Ajar Farmakologi Efek Samping Obat*, Salemba Medika, Jakarta
- Uemura, S, Ochi, T, Sugano, K dan Makuch, RW, 2003, Systemic Evaluation of Tolerability of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Osteoarthritis, *J Orthop Sci*, 8:279–287
- World Health Organisation, 2013, Obesity and Overweight, diakses online pada 31 Januari 2013 <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>