

PENGARUH TERAPI KURKUMINOID EKSTRAK RIMPANG KUNYIT DIBANDINGKAN DENGAN NATRIUM DIKLOFENAK TERHADAP FUNGSI GINJAL PENDERITA OSTEOARTRITIS

Nyoman Kertia,* Ahmad Husain Asdie,* Wasilah Rochmah,* Marsetyawan**

THERAPEUTIC EFFECT OF TURMERIC CURCUMINOID EXTRACT RIMPAK COMPARED WITH DICLOFENAK SODIUM ON RENAL FUNCTION OF PATIENTS WITH OSTEOARTRITIS

Abstract

Background: Osteoarthritis is a joint disease most often found in the community. Patients with osteoarthritis are frequently drink non steroidal anti inflammatory drugs such diclofenac sodium. Data has shown too many side effects of diclofenac sodium especially to the kidney function. A research data in Malang shows that people who use herbs were 476 persons in city area and 580 persons in distric area per thousand patients with arthritis. *Curcuma domestica* Val. is one of Asia's native plants used to make herbal medicine mainly used to reduce inflammation. The purpose of this study was to assess the safety of curcuminoid from *Curcuma domestica* Val. rhizome extract compared to diclofenac sodium to the kidney function of patients with osteoarthritis. **Methods:** This was a prospective randomized open and blinded evaluation (PROBE) study. Subjects with knee osteoarthritis were divided randomly into two groups: the group who received 30 mg 3 times daily of curcuminoid from *Curcuma domestica* Val rhizome extrac (curcuminoid group) and group who received 25 mg 3 times daily of diclofenac sodium (diclofenac group). Assessment of results including serum blood urea nitrogen (BUN) and creatinine level was performed before and after 4 weeks period of treatment. Data analysis compared the change of those levels in each group during the treatment period by student t test analysis. **Results:** In the curcuminoid group there was no significant decrease of serum BUN level ($p=0.52$) and there was a significant decrease of serum creatinine level ($p=0.03$). In the diclofenac group there was a significant increase of serum BUN level ($p<0.01$) and no significant increase of serum creatinine level ($p=0.39$). Increasing the serum level of BUN and creatinine in diclofenac group were significantly different compared to decreasing of those level in the curcuminoid group with $p=0.01$ and $p=0.03$ respectively. **Conclusion:** Treatment with Curcuminoid from *Curcuma domestica* Val. rhizome extract was significantly decreased the serum BUN and creatinin level compared to those increased level in diclofenac sodium treatment.

Keywords: osteoarthritis, curcuminoid, diclofenac sodium, kidney function

Abstrak

Latar belakang: Osteoarthritis merupakan penyakit sendi yang paling banyak dijumpai di masyarakat. Pasien osteoarthritis sering menggunakan obat anti inflamasi non steroid seperti natrium diklofenak. Data menunjukkan banyaknya efek samping natrium diklofenak khususnya terhadap fungsi ginjal. Data penelitian di Kotamadya dan Kabupaten Malang menunjukkan bahwa penduduk yang menggunakan jamu masing-masing adalah 476 orang dan 580 orang per seribu pasien. Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) adalah salah satu tumbuhan asli Asia yang biasa dibuat jamu yang

utamanya digunakan untuk mengurangi peradangan. Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai keamanan terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit dibandingkan dengan natrium diklofenak terhadap fungsi ginjal penderita osteoarthritis. **Metode:** Penelitian ini dirancang sebagai *prospective randomized open and blinded evaluation (PROBE)*. Subjek dengan osteoarthritis lutut yang memenuhi syarat dan bersedia ikut dalam penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok secara random yaitu kelompok yang mendapatkan terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit 30 mg diminum 3 kali sehari (kelompok kurkuminoid) dan kelompok yang mendapatkan terapi natrium diklofenak 25 mg diminum 3 kali sehari (kelompok diklofenak). Penilaian hasil terapi yang meliputi kadar blood urea nitrogen (BUN) dan kreatinin serum dilakukan sebelum dan setelah 4 minggu terapi. Analisis data untuk membandingkan perubahan kadar BUN dan kreatinin pada masing-masing kelompok perlakuan dilakukan dengan *student t test*. **Hasil:** Pada kelompok yang mendapat terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit terjadi penurunan kadar BUN serum yang tidak bermakna ($p=0,52$) dan penurunan kadar kreatinin serum secara bermakna ($p=0,03$). Pada kelompok yang mendapat terapi natrium diklofenak terjadi peningkatan kadar BUN serum secara bermakna ($p<0,01$) dan peningkatan kadar kreatinin serum yang tidak bermakna ($p=0,39$). Peningkatan kadar BUN dan kreatinin serum pada terapi natrium diklofenak berbeda bermakna dengan penurunan kadarnya pada terapi kurkuminoid ($p=0,01$ dan $p=0,03$). **Kesimpulan:** Terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit menurunkan kadar BUN dan kreatinin serum penderita osteoarthritis secara bermakna dibandingkan dengan peningkatan kadarnya pada terapi dengan natrium diklofenak.

Kata kunci: osteoarthritis, kurkuminoid, natrium diklofenak, fungsi ginjal

Submit: 23 November 2011, Review 1: 24 November 2011, Review 2: 24 November 2011 Eligible articles: 5 Desember 2011

Pendahuluan

Osteoarthritis adalah penyakit sendi yang terjadi akibat degenerasi tulang rawan sendi, perubahan pada tulang subkondral dan peradangan di dalam sendi. Penyakit ini merupakan salah satu kondisi yang berhubungan dengan proses menua. Penyakit ini sering mengenai beberapa sendi besar penyangga berat badan meskipun kadang-kadang terjadi osteoarthritis generalisata. Trauma sendi terbukti meningkatkan insidensi penyakit osteoarthritis.¹ Keluhan reumatik pada usia lanjut lebih sering dihubungkan dengan proses degeneratif yaitu osteoarthritis.²

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi yang paling banyak dijumpai di masyarakat. Penyakit ini merupakan penyebab utama gangguan muskuloskeletal di seluruh dunia dan menjadi penyebab ketidakmampuan fisik terbesar kedua setelah penyakit jantung iskemik untuk usia di atas 50 tahun. Penyakit ini menyebabkan hilangnya jam kerja yang besar serta biaya pengobatan yang tinggi.³ *World Health Organization (WHO)* pada tahun 2004 memperkirakan 400 per seribu populasi dunia yang berusia di atas 70 tahun menderita OA dan 800 per seribu pasien OA

mempunyai keterbatasan gerak derajat ringan sampai berat yang mengurangi kualitas hidup mereka. Prevalensi OA meningkat dengan meningkatnya umur.⁴ Osteoarthritis terdapat di seluruh dunia dengan prevalensi kurang dari 50 orang per seribu penduduk pada populasi berumur di bawah 45 tahun dan meningkat tajam pada dekade keenam, ketujuh dan kedelapan. Di Amerika Serikat pada tahun 2005 sebagian besar populasi di atas umur 65 tahun menunjukkan tanda osteoarthritis secara radiologis.⁽³⁾ Prevalensi OA pada populasi di atas 75 tahun di Amerika Serikat pada tahun 2000 mencapai 800 orang per seribu penduduk.⁵

Pada zaman dahulu maka penyakit infeksi dan kurang gizi mendominasi berbagai penyakit lain di masyarakat, namun dalam perkembangan selanjutnya dan sampai saat ini maka penyakit degeneratif, metabolik dan psikosomatis mendominasi penyakit-penyakit lainnya. Masyarakat percaya bahwa untuk mencegah penyakit degeneratif dapat dipergunakan ramuan-ramuan tradisional, sebagai contohnya ramuan yang terdiri dari daun gundarasa, batang brotowali, rimpang temu lawak dan rimpang kunyit.⁶

*Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada / RSUP. Dr. Sardjito – Yogyakarta.

**Bagian Histologi dan Biologi Sel Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada – Yogyakarta.

Pada penelitian terdahulu dengan melakukan analisis klinis serta pemeriksaan darah dan cairan sinovia penderita osteoarthritis, didapatkan bahwa kombinasi 15 mg kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit dan 100 mg minyak atsiri rimpang temulawak diminum 2 kali sehari selama 2 minggu ternyata mampu mengimbangi obat anti-inflamasi piroksikam untuk pengobatan osteoarthritis dengan menurunkan kadar MDA cairan sinovia dan memperbaiki gejala klinis penderita osteoarthritis.⁷

Penelitian ini bertujuan untuk menilai sejauh mana keamanan terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit dibandingkan dengan natrium diklofenak terhadap fungsi ginjal penderita osteoarthritis.

Bahan dan Cara Kerja

Penelitian ini adalah suatu uji klinik secara acak terbuka dan membuta dalam evaluasi (*prospective randomized open end blinded evaluation* = PROBE). Jika tidak ada kendala dalam penelitian maka desain penelitian *cross-over* adalah sesuai untuk dipergunakan dalam penelitian ini, namun dengan kenyataan bahwa sangat sulit mendapatkan subjek yang mau dilakukan artrosintesis sebanyak empat kali dan juga volume cairan sinovia tidak akan cukup untuk analisis variabel penelitian jika artrosintesis dilakukan lebih dari dua kali; oleh karena itu maka desain *cross-over* tidak dipergunakan dalam penelitian ini.

Subjek penelitian adalah penderita OA lutut berumur lebih dari 50 tahun, diagnosis ditegakkan dengan kriteria dari *American College of Rheumatology* (ACR). Subjek setuju mengikuti penelitian dengan menanda tangani *informed consent*. Subjek yang mempunyai penyakit arthritis selain osteoarthritis, mempunyai kelainan fungsi hati, ginjal atau sumsum tulang, mempunyai riwayat penyakit gastritis, ulkus peptikum atau ulkus duodenum, hipersensitif terhadap kurkuma atau natrium diklofenak, menggunakan obat antikoagulan atau obat anti-inflamasi lain dikeluarkan dari penelitian.

Dilakukan *washed-out* selama 1 minggu, lalu dilanjutkan dengan *random assignment* sehingga subjek terbagi menjadi dua kelompok secara acak yaitu kelompok yang mendapatkan terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit 30 mg diminum 3 kali sehari (kelompok kurkuminoid) dan kelompok yang mendapatkan terapi natrium

diklofenak 25 mg diminum 3 kali sehari (kelompok diklofenak). Sebelum mulai terapi, dilakukan pengukuran kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin serum sebagai petunjuk kondisi fungsi ginjal. Terapi diberikan selama 4 minggu; penilaian hasil terapi dilakukan setelah 4 minggu terapi meliputi variabel-variabel yang sama dengan sebelum mulai terapi.

Tempat penelitian di Poliklinik Reumatologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada / Rumah Sakit Dr. Sardjito – Yogyakarta. Penelitian dilakukan mulai 1 Januari 2008 sampai dengan 31 Desember 2008. Analisis data dilakukan terhadap variabel-variabel yang dinilai pada saat sebelum dan setelah terapi.

Hasil

Sebanyak 80 penderita osteoarthritis lutut memenuhi syarat dan bersedia ikut dalam penelitian. Pada kelompok kurkuminoid jumlah subjek yang ikut dalam penelitian adalah 39 orang terdiri dari 15 pria dan 24 wanita. Rerata umur subjek $64,05 \pm 8,83$ tahun. Rerata lama menderita osteoarthritis adalah $41,23 \pm 32,60$ bulan. Rerata indeks masa tubuh adalah $26,28 \pm 3,62$ kg/m². Sebanyak 17 (43,6%) subjek menderita hipertensi, 7 (17,9%) subjek menderita diabetes melitus, 2 (5,1%) subjek menderita gagal jantung dan 1 (2,6%) subjek menderita dislipidemia. Sebanyak 5 subjek dikeluarkan dari penelitian dengan alasan: 1 subjek minum piroksikam, 1 subjek mengalami kolik ureter akibat batu saluran kencing, 1 subjek mengalami hematuria akibat tumor vesika urinaria, 1 subjek menghentikan sendiri terapi kurkuminoid atas permintaan keluarganya dan 1 subjek mengalami penyakit paru obstruktif menahun eksaserbasi akut dan menghentikan terapi kurkuminoid. Jumlah subjek pada kelompok kurkuminoid yang mengikuti penelitian ini sampai selesai adalah 34 orang, terdiri dari 11 pria dan 23 wanita.

Pada kelompok diklofenak jumlah subjek yang ikut dalam penelitian adalah 41 orang terdiri dari 12 pria dan 29 wanita. Rerata umur subjek $64,56 \pm 8,86$ tahun. Rerata lama menderita osteoarthritis adalah $40,37 \pm 30,87$ bulan. Rerata indeks masa tubuh adalah $26,44 \pm 4,79$ kg/m². Sebanyak 14 (34,1%) subjek menderita hipertensi, 6 (14,6%) subjek menderita diabetes melitus dan 1 (2,4%) subjek menderita dislipidemia. Sebanyak 2

subjek dikeluarkan dari penelitian dengan alasan: 1 subjek mengalami dispepsia pada hari ketujuh terapi yang tidak membaik dengan pemberian omeprazol 10 mg 1 tablet per hari dan 1 subjek menghentikan terapi karena merasa sakit sendinya sudah berkurang. Jadi jumlah subjek pada kelompok diklofenak yang mengikuti penelitian ini sampai selesai adalah 39 orang, terdiri dari 11 pria dan 28 wanita.

Kebanyakan subjek adalah wanita, hal ini sesuai data epidemiologi penyakit osteoarthritis yang menunjukkan bahwa prevalensi osteoarthritis lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria.⁸ Jika dibandingkan antara kelompok kurkuminoid dan kelompok diklofenak maka terlihat tidak ada perbedaan bermakna frekuensi jenis kelamin pada kedua kelompok.

Rerata usia subjek penelitian adalah $64,05 \pm 8,83$ tahun pada kelompok kurkuminoid dan $64,56 \pm 8,86$ tahun pada kelompok diklofenak, data ini menunjukkan bahwa osteoarthritis lebih banyak menyerang lansia. Hal ini sesuai dengan data epidemiologi osteoarthritis yang merupakan penyakit degeneratif yang disertai oleh inflamasi.⁹ Jika dibandingkan antara kelompok kurkuminoid dan kelompok diklofenak maka terlihat tidak ada perbedaan bermakna rerata usia pada kedua kelompok.

Dilihat dari tingkat pendidikan, frekuensi terbanyak adalah tingkat sekolah menengah, sehingga dalam pengisian kuesioner diprediksi tidak terjadi bias yang besar.¹⁰ Jika dibandingkan antara kelompok kurkuminoid dan kelompok diklofenak maka terlihat tidak ada perbedaan bermakna tingkat pendidikan pada kedua kelompok.

Rerata lama menderita osteoarthritis adalah $41,23 \pm 32,60$ bulan pada kelompok kurkuminoid dan $40,37 \pm 30,87$ bulan pada kelompok diklofenak. Data ini menunjukkan bahwa osteoarthritis adalah penyakit kronik. Osteoarthritis adalah penyakit degeneratif, sehingga bersifat kronik.¹¹ Jika dibandingkan antara kelompok kurkuminoid dan kelompok diklofenak maka terlihat tidak ada perbedaan bermakna lamanya menderita osteoarthritis pada kedua kelompok.

Penyakit penyerta seperti hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia dan gagal jantung didapat pada beberapa subjek penelitian. Hipertensi adalah penyakit penyerta terbanyak, disusul oleh diabetes mellitus. Pada seorang lansia

sering terdapat lebih dari satu penyakit di dalam tubuhnya,¹² hal ini sesuai dengan data di atas bahwa ada beberapa penyakit penyerta yang terjadi pada beberapa pasien OA. Jika dibandingkan antara kelompok kurkuminoid dan kelompok diklofenak maka terlihat tidak ada perbedaan bermakna prosentase penyakit penyerta pada kedua kelompok.

Pada Tabel 1 tampak bahwa pada kelompok yang mendapat terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit terjadi penurunan kadar BUN namun tidak bermakna ($p=0,52$) dan terjadi penurunan kadar kreatinin yang bermakna ($p=0,03$). Pada kelompok diklofenak terjadi peningkatan kadar BUN yang bermakna ($p<0,01$) dan peningkatan kadar kreatinin yang tidak bermakna ($p=0,39$).

Distribusi perubahan kadar BUN selama terapi tersebar mengikuti kurva normal dengan $p = 0,173$, maka sesuai aturan penggunaan metode statistik untuk menguji perbedaan kadar BUN dari kedua kelompok perlakuan dipergunakan *independent t-test*, sebab subjek pada kelompok kurkuminoid tidak sama dengan subjek pada kelompok diklofenak. Distribusi kadar kreatinin sebelum terapi tersebar tidak mengikuti kurva normal dengan $p < 0,031$ maka sesuai aturan penggunaan metode statistik untuk menguji perbedaan kadar kreatinin dari kedua kelompok perlakuan dipergunakan *Mann-Whitney U test*, sebab subjek pada kelompok kurkuminoid tidak sama dengan subjek pada kelompok diklofenak.

Pada Tabel 2 tampak perbedaan yang bermakna antara penurunan kadar BUN dan kreatinin pada kelompok yang mendapat terapi kurkuminoid dibandingkan dengan peningkatan kadar BUN dan kreatinin pada kelompok yang mendapat terapi natrium diklofenak dengan p masing-masing 0,01 dan 0,03. Hal ini menunjukkan bahwa kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit aman bahkan bersifat protektif terhadap fungsi ginjal, sedangkan natrium diklofenak mengganggu fungsi ginjal.

Pembahasan

Pada kelompok yang mendapat terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit kadar BUN menurun meskipun secara statistik tidak bermakna dan kadar kreatinin menurun secara bermakna, sedangkan pada kelompok yang mendapat terapi natrium diklofenak terjadi peningkatan kadar BUN

secara bermakna dan peningkatan kadar kreatinin

yang secara statistik tidak bermakna (Tabel 1).

Tabel 1 : Kadar *Blood Urea Nitrogen* dan Kreatinin Serum Sebelum dan Sesudah Terapi

Variabel	Kurkuminoid (Rerata±SB)		Nilai p	IK 95%		Diklofenak (Rerata±SB)		Nilai p	IK 95%	
	Sebelum	Sesudah		Bawah	Atas	Sebelum	Sesudah		Bawah	Atas
BUN (mg/dL)	14,52± 4,63	14,06±4,23	0,52#	-0,92	1,78	13,24± 3,53	15,36±5,05	<0,01#	-3,47	-0,77
Kreatinin (mg/dL)	0,97±0,21	0,90±0,23	0,03#	0,01	0,13	0,89±0,21	0,92±0,30	0,39#	- 0,08	0,03

Keterangan: #Wilcoxon Signed Ranks test, BUN = *Blood Urea Nitrogen*

Tabel 2: Perubahan Kadar *Blood Urea Nitrogen* dan Kreatinin Serum Selama Terapi

Variabel	Rerata±SB		Nilai p	IK 95%	
	Kurkuminoid (n=34)	Diklofenak (n=39)		Bawah	Atas
BUN	0,43± 3,87	-2,12± 4,21	0,01*	0,66	4,44
Kreatinin	0,07±0,17	- 0,03±0,18	0,03#	0,01	0,18

Keterangan: * Independent t-test, #Mann-Whitney U test

BUN = *Blood Urea Nitrogen*

Obat anti inflamasi non steroid mempunyai risiko signifikan untuk menyebabkan gangguan fungsi ginjal setelah pemakaian beberapa waktu.¹³ Obat anti inflamasi non steroid konvensional seperti COX inhibitor non selektif memiliki efek nefrotoksik melalui inhibisi sintesis prostaglandin yang berasal dari siklus siklo oksigenase yang akan menyebabkan peningkatan proses patologis pada ginjal.¹⁴

Kurkuminoid merupakan zat yang penting dalam mengurangi toksisitas ginjal dan hematotoksitas melalui efek antioksidan yang dimilikinya.¹⁵ Pada penelitian lain menunjukkan bahwa curcuma dapat menekan terjadinya toksisitas pada ginjal dengan cara menghambat injuri oksidatif dan mengembalikan profil enzim antioksidan pada ginjal tikus yang disuntik gentamisin.¹⁶

Bukti penelitian menunjukkan bahwa diet kurkumin yang diberikan pada tikus mampu melindungi sel-sel ginjal terhadap stres oksidatif. Suatu penelitian membuktikan bahwa kombinasi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit dengan minyak atsiri rimpang temu lawak mampu memperbaiki fungsi ginjal sedangkan piroksikam memperburuk fungsinya.⁷ Enzim COX-1 pada ginjal menyebabkan vasodilatasi arteri renalis

yang akan mempertahankan aliran darah pada ginjal dan laju filtrasi glomerulus tetap baik. Terapi dengan obat anti inflamasi non steroid yang menekan COX-1 seperti natrium diklofenak akan mengganggu fungsi ginjal.¹⁷

Komplikasi yang terjadi pada ginjal berhubungan dengan menurunnya kadar prostaglandin ginjal sehingga terjadi vasokonstriksi pembuluh darah aferen. Insufisiensi fungsi ginjal dan hiperkalemia yang pada umumnya bersifat *reversible* bisa merupakan efek samping pada ginjal akibat terapi OAINS. Pada kelompok orang-orang usia lebih dari 60 tahun efek samping ini mudah terjadi.¹⁷ Pada penelitian ini rerata umur subjek penelitian pada kelompok yang mendapat terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit adalah 64.05±8.83 tahun dan pada kelompok yang mendapat terapi natrium diklofenak adalah 64.56±8.86 tahun, sehingga penderita osteoarthritis yang pada kenyataannya kebanyakan usia lanjut mempunyai risiko tinggi terjadinya gangguan fungsi ginjal akibat terapi natrium diklofenak.

Kesimpulan

Pemberian kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit menurunkan kadar BUN dan kreatinin

serum penderita osteoarthritis secara bermakna dibandingkan dengan peningkatan kadarnya pada terapi dengan natrium diklofenak.

Saran

Berhubung hasil penelitian ini menunjukkan penurunan fungsi ginjal akibat terapi natrium diklofenak dan sifat protektif kurkuminoid terhadap fungsi ginjal, maka lebih bijaksana menggunakan kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit dibandingkan dengan natrium diklofenak untuk terapi osteoarthritis khususnya pada usia lanjut.

Ucapan Terimakasih

Penelitian ini terlaksana atas bantuan serta dukungan berbagai pihak. Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Direktur Utama RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta beserta seluruh jajaran beliau, dan semua pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Hasan R., Chowdhury F., Rahman M., The Role of Glucosamine Sulfate on Osteoarthritis: an Update. *J. Med.* 2006 7:32-35.
2. Isbagio, H., Arthritis Inflamasi pada Usia Lanjut *dalam* Setiyohadi, B., Kasjmir, Y. I. (eds) *Naskah Lengkap Temu Ilmiah Reumatologi*, hal.199-201. Pusat Informasi dan Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UI, Jakarta 2003
3. Dieppe, P.A., 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. Arthritis Foundation, New York 2008 .
4. Ranitya, R., Isbagio, H., Epidemiologi dan Faktor Risiko Osteoarthritis *dalam* Pramudiyo, R., Wachjudi, R. G., Hamijoyo, L. (eds). *Kursus Osteoarthritis*, hal. 9-13. Bandung 2005.
5. Ratiner, B., Gramas, D. A., Lane, N. E., Osteoarthritis *in* Weisman, M. H., Weintblatt, Louie, J. S. (eds) *Treatment of the Rheumatic Diseases*, pp. 461-71. W. B. Saunders Company, Philadelphia 2001.
6. Kertia, N., Herbal Medicine Dalam Bidang Reumatologi: Dari Jamu Menuju Fitofarmaka *dalam* Makalah *Simposium Pra Konas.* Kongres Nasional Ikatan Reumatologi Indonesia VI, Yogyakarta 2005.
7. Kertia, N., Savitri, K. E., Danang., Santoso, A., Sarvajeet, P., Broto, R., Asjari, S. R., Rahardjo, P., Asdie, A. H., How Rational is Using Piroxicam or Turmeric Extract for Osteoarthritis (A Serial Research) *in Abstract of 10th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress*, pp. 154. Bangkok 2002.
8. Breedveld, F. C., Osteoarthritis the Impact of a Serious Disease. *Rheumatol.* 2004 43(Suppl.1):14-18
9. Noormartany, Gambaran Petanda Biologi Cairan Tubuh pada Penyakit Osteoarthritis *dalam* Pramudiyo, R., Wachjudi, R. G., Hamijoyo, L. (eds). *Kursus Osteoarthritis*, hal. 32-43. Bandung 2005.
10. Ardyasih, Rahardjo, P., Kertia, N., Nilai Kesepakatan Dokter-Pasien dan Pasien-Pasien dari Kuesioner *Visual Analogue Scale* Untuk Pasien Osteoarthritis Lutut di Rumah Sakit Dr. Sardjito Yogyakarta *dalam* Setyohadi, B., Kasjmir, Y. I. (eds) *Naskah Lengkap Temu Ilmiah dan Kursus Nyeri IKatan Reumatologi Indonesia*, hal. 221-23. Jakarta 2004.
11. Tehupeior, E. S., Manifestasi Klinis dan Diagnosis Osteoarthritis *dalam* Pramudiyo, R., Wachjudi, R.G., Hamijoyo, L. (eds). *Kursus Osteoarthritis*, hal. 29-31. Bandung 2005.
12. Abdelhafiz, A. H., Heart Failure in Older People: Causes, Diagnosis and Treatment. *Age and Ageing* 2002 31:29-36.
13. Dixit M., Doan T., Kirschner R., Dixit N. Significant Acute Kidney Injury Due To Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs: Inpatient Setting. *Pharmaceuticals* 2010, 3, 1279-1285
14. Gambaro G., Perazella M. A. Adverse Renal Effects Of Anti-Inflammatory Agents: Evaluation Of Selective And Nonselective Cyclooxygenase Inhibitors 2. *Journal Of Internal Medicine* 2003; 253: 643-652
15. Sharma V., Sharma C., PaliwaR., Pracheta., Sharma S. Ameliorative Effects Of Curcuma Longa And Curcumin On Aflatoxin B1 Induced Serological And Biochemical Changes In Kidney Of Male Mice. *Asian Journal Of Biochemical And Pharmaceutical Research* 2011 *Issue 2 (Vol. 1)*

-
-
16. El-Zawahry B. H., El Kheir E. M. A. The Protective Effect Of Curcumin Against Gentamicin-Induced Renal Dysfunction And Oxidative Stress In Male Albino Rats. The Egyptian Journal Of Hospital Medicine 2007 Vol., 29: 546 – 556
 17. Tseng, C. C., Wolfe, M. M., Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Med. Clin. North. Am.* 2000 84:1329-44.