

BERBAGAI KELUHAN FISIK YANG DIALAMI PASIEN OSTEOARTRITIS AKIBAT TERAPI NATRIUM DIKLOFENAK DIBANDINGKAN KURKUMINOID EKSTRAK RIMPANG KUNYIT

Nyoman Kertia', Ahmad Husain Asdie', Wasilah Rochmah', Marsetyawarr'

¹ Bagian Penyakit Dalam FK Univ. Gadjah Mada / RSVP Dr. Sardjito, Yogyakarta ² Bagian Histologi dan Biologi Sel, FK Univ. Gadjah Mada, Yogyakarta

SOME PHYSICAL COMPLAINTS OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN TREATMENT USING DICLOFANAC SODIUM COMPARED TO CURCUMINOID FROM CURCUMA DOMESTICA VAL. RHYZOME EXTRACT

Abstract

Background: The prevalence of osteoarthritis (OA) in the community is high and this disease is the second largest cause of physical disability in the world. Degeneration and joint inflammation occurred in OA. Curcuminoid is a secondary metabolite present in the rhizome of turmeric and ginger. Curcuminoid could be used to treat rheumatic diseases. Diclofenac sodium is able to inhibit the production of prostaglandin-E2 (PG-E2) by inhibition the cyclooxygenase-2 (COX-2) activity. On the other hand diclofenac sodium also inhibit the physiologic enzyme cyclooxygenase-1 (COX-1) activity, this inhibition may produce some complaints to the patients since the COX-1 is important in body equilibrium. Objective: To assess some complaints of patients with osteoarthritis in treatment using curcuminoid from Curcuma domestica Val. rhizome extract compared to diclofenac sodium. Method: This study was conducted with the prospective randomized open end blinded evaluation (PROBE) design. A total of 80 patients with knee osteoarthritis were included in this study (39 patients received 3x30 mg daily of curcuminoid from Curcuma domestica Val. rhizome extract for 28 days treatment and 41 patients received 3x25 mg daily of diclofenac sodium for 28 days). The number needed to harm analysis was conducted in comparing the symptoms of head, chest, gastrointestinal and urinary tract complaints. Results: The number needed to harm (NNH) for headache was 500, palpitation was 42, shortness of breath was 42, nausea was 21, diarrhea was 42 and micturition complaints was 500. Conclusion: Although the number of patient who have chest and gastrointestinal complaints was higher in using diclofenac sodium, but no statistically significant difference either of head, chest, gastrointestinal and urinary tract complaints between the curcuminoid and diclofenac sodium treatment groups.

Keywords: Curcuminoid, Diclofenac sodium, Osteoarthritis, Number needed to harm.

Abstrak

Latar Belakang: Prevalensi osteoartritis (OA) di masyarakat tinggi dan penyakit ini merupakan penyebab terbesar kedua cacat fisik di dunia. Degenerasi dan inflamasi sendi terjadi pada OA. Kurkuminoid adalah metabolis sekunder yang ada dalam rizoma kunyit dan jahe. Kurkuminoid dapat digunakan untuk mengobati penyakit rematik. Natrium

Submit: 26-7-2011 Review: 3 -8-2011 Review: 10-8-2011 revisi : 16-8-2011

diklofenak mampu menghambat produksi prostaglandin-E2 (PG-E2) dengan penghambatan aktivitas cyclooxygenase-2 (COX-2). Di sisi lain Natrium diklofenak juga menghalangi aktivitas fisiologis enzim cyclooxygenase-1 (COX-1), penghambatan ini dapat menyebabkan beberapa keluhan dari pasien mengingat COX-1 penting dalam keseimbangan tubuh. Tujuan: Untuk menilai beberapa keluhan dari pasien dengan osteoarthritis dalam pengobatan menggunakan kurkuminoid *Curcuma domestica* Val dari rhyzome ekstrak dibandingkan dengan natrium diklofenak. Metode: Penelitian ini dilakukan dengan Penelitian ini menggunakan desain uji klinik secara acak terbuka dan membuta (PROBE). Sebanyak 80 pasien dengan osteoarthritis lutut dilibatkan dalam penelitian ini (39 pasien menerima 3x30 mg sehari dari kurkuminoid dari ekstrak *Curcuma domestica* Val. Rhyzome selama 28 hari pengobatan dan 41 pasien menerima 3x25 mg sehari natrium diklofenak selama 28 hari). Jumlah yang diperlukan untuk analisis bahaya dilakukan dalam membandingkan gejala kepala, dada, keluhan gastrointestinal dan saluran kemih. Hasil: The number needed to harm (NNH) untuk sakit kepala adalah 500, palpitasi adalah 42, sesak napas adalah 42, mual adalah 21, diare adalah 42 dan keluhan berkemih adalah 500. Kesimpulan: Meskipun jumlah pasien yang memiliki dada dan keluhan gastrointestinal lebih tinggi pada menggunakan natrium diklofenak, tetapi tidak ada perbedaan statistik yang signifikan baik dari kepala, dada, keluhan gastrointestinal dan saluran kemih antara kelompok natrium diklofenak kurkuminoid dan pengobatan.

Kata kunci : kurkuminoid, natrium Diklofenak, Osteoarthritis, Nomor diperlukan untuk menyakit

PENDAHULUAN

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 diatas 50 tahun. Penyakit ini menyebabkan hilangnya jam kerja yang besar serta biaya pengobatan yang tinggi. (1,2) *World Health Organization* (WHO) 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. (3)

Patofisiologi penyakit OA adalah campuran antara proses degenerasi dan inflamasi, hal tersebut dibuktikan dengan adanya degenerasi tulang rawan yang

disertai dengan peningkatan angka leukosit dan sitokin pro inflamasi di dalam cairan sinovia sendi yang terserang OA. (4) Pada OA terjadi ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi rawan sendi, matrik ekstraselular dan tulang subkondral. Pada awalnya osteoarthritis dianggap sebagai penyakit karena proses menua (*wear and tear theory*). Degradasi rawan sendi diduga diawali oleh beban mekanik yang mengakibatkan gangguan metabolisme kondrosit, produksi enzim proteolitik seperti *matrix metalloproteinase* (MMP) dan kerusakan matrik rawan sendi. Terjadinya mikrofraktur multipel mengakibatkan degradasi dan penipisan rawan sendi, perubahan arsitektur sendi dan pem-bentukan osteofit. Jika sudah terjadi, maka perjalanan penyakit osteoarthritis akan berlanjut terus. Perubahan arsitektur rawan sendi mengakibatkan perubahan mekanika sendi yang menyebabkan bertambahnya tekanan terhadap sendi, kerusakan sendi lebih lanjut, pelepasan enzim yang

merusak dan terjadi inflamasi sendi. (5, 6) Tujuan dari pengobatan osteoarthritis mengurangi nyeri dan memperbaiki status fungsional. (7)

Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) adalah tumbuhan asli Asia yang utamanya digunakan untuk mengurangi peradangan. Pada penderita arthritis reumatoid kurkumin mengurangi kaku, pembengkakan sendi dan *walking time*. Selain untuk mengurangi peradangan juga digunakan untuk mempertahankan kesegaran tubuh, untuk bumbu, sebagai pewarna makanan pada kari dan untuk pewarna kulit pada upacara adat. (8)

Penelitian aktivitas anti-inflamasi kurkumin sudah banyak dilakukan. Jika komponen kurkuminoid dibandingkan maka terbukti bahwa kurkumin mempunyai aktivitas anti-inflamasi yang lebih kuat dibandingkan dengan komponen yang lainnya. (9)

Secara *in vitro* kurkumin menghambat aktivitas fosfolipase, lipoksigenase, sikloksigenase-2, leukotrin, prostaglandin, tromboksan, oksida nitrit, kolagenase, elastase, hyaluronidase, interferon, TNF- α dan IL-12. (10)

Pada kondrosit manusia kurkumin secara signifikan menghambat ekspresi gen beberapa *matrix metalloproteinase* (MMP) yaitu MMP-3 dan MMP-13. Kurkumin juga menghambat sintesis prostaglandin E2, leukotrin B4, leukotrin C4, sekresi kolagenase, elastase dan hyaluronidase. Aktivitas IL-1 ~ yang menginduksi sintesis MMP-3 dan menghambat sintesis kolagen tipe II juga dihambat oleh kurkumin berdasarkan waktu. Hasil-hasil penelitian di atas menunjukkan bahwa kurkumin menghambat proses terjadinya penyakit osteoarthritis. (11)

Natrium diklofenak dengan kadar terapeutik mampu menghambat produksi PG-E2 baik dalam keadaan basal maupun

dirangsang oleh IL-1~. Selain itu natrium diklofenak juga mampu menurunkan produksi IL-6 baik dalam keadaan basal maupun dirangsang oleh IL-1~, tetapi sama sekali tidak mempengaruhi produksi IL-8. Penekanan natrium diklofenak terhadap aktivitas enzim sikloksigenase-2 menjadi awal hambatan proses inflamasi, namun penekannya terhadap aktivitas enzim sikloksigenase-1 akan mengganggu keseimbangan tubuh sebab Cox-1 adalah enzim fisiologis. (12) Gangguan terhadap kondisi fisiologis diduga akan menimbulkan berbagai keluhan.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui keluhan-keluhan yang dialami penderita osteoarthritis akibat pemberian kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit dibandingkan dengan natrium diklofenak.

Penulisan ini bertujuan untuk menjelaskan kepada masyarakat tentang berbagai keluhan yang bisa terjadi jika menggunakan kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit atau natrium diklofenak dalam pengobatan osteoarthritis.

BAHAN DAN CARA

Bahan penelitian

Bahan Penelitian antara lain bahan untuk formulasi kapsul kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit yang terdiri dari: kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit, cangkang kapsul dan bahan pengisi. Perbandingan kadar relatif komponen kurkuminoid yang terkandung di dalam kapsul bahan uji adalah 52,93 % kurkumin, 21,63 % desmetoksi kurkumin dan 25,43 % bisdesmetoksi kurkumin. Bahan untuk formulasi kapsul natrium diklofenak yang terdiri dari: serbuk natrium diklofenak, cangkang kapsul, bahan pengisi.

Subyek penelitian

Subjek penelitian adalah penderita OA lutut berumur lebih dari 50 tahun, tidak mempunyai penyakit artritis selain osteoartritis, tidak mempunyai kelainan fungsi hati, ginjal atau sumsum tulang, tidak mempunyai riwayat penyakit gastritis, ulkus

peptikum atau ulkus duodenum, tidak hipersensitif terhadap kurkuma atau natrium diklofenak, tidak menggunakan obat anti koagulan atau obat anti-inflamasi lain, dan setuju mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Tabell: Karakteristik Data Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Kurkuminoid (n=39)		Diklofenak (n=41)		Nilai p	IK95%	
	Kurkuminoid (n=39)	Diklofenak (n=41)	Kurkuminoid (n=39)	Diklofenak (n=41)		Bawah	Atas
Jenis kelamin (%)					0,39 χ^2		
Pria	15 (38,5)	12 (29,3)					
Wanita	24 (61,5)	29 (70,7)					
Usia (tahun)			64,05±8,83	64,56±8,86	0,79*	-4,45	3,43
Pendidikan (%)					0,34 χ^2		
Tdk sekolah SD	3 (7,7)	2 (4,9)					
SMP	(23,1) 10	(4,9) 12					
SMA	(25,6) 10	(29,3) 14					
Sarjana	(25,6) 7	(34,1) 11					
Sarjana Lama OA (bln)	(17,9)	(26,8)	41,23±32,60	40,37±30,87	0,90#	-13,28	15,01
IMT (kg/m ²)			26,28± 3,62	26,44± 4,79	0,87*	-2,05	1,74
Hipertensi (%)	17 (43,6)	14 (34,1)			0,26 χ^2		
DM (%)	7 (17,9)	6 (14,6)			0,46 χ^2		
Dislipidemia (%)	(2,6) 2	(2,4) 0			0,74 χ^2		
Gagal jantung (%)	(5,1) 1	(0,0) 0			0,23 χ^2		

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

χ^2 Chi-square test / Fisher's exact test, χ^2 Kolmogorov-Smirnov

Tabel2. Pengalaman subjek selama menjalani terapi

Hal yang dialami	Kurkuminoid	Diklofenak	Nilai p
Keluhan kepala (%)			
Tidakada	38 (97,4)	40 (97,6)	0,74 ϕ
Nyeri kepala	1 (2,6)	1 (2,4)	
Keluhan dada (%)			
Tidakada	39 (100,0)	39 (95,2)	1,00 $\phi\phi$
Berdebar -debar	0(0,0)	1 (2,4)	
Sesak napas	0(0,0)	1 (2,4)	
Nyeri dada	0(0,0)	0(0,0)	
Keluhan saluran cerna (%)			
Tidakada	39 (100,0)	38 (92,7)	1,00 $\phi\phi$
Mual	0(0,0)	2 (4,9)	
Diare	0(0,0)	1 (2,4)	
KeluhansalurankeIlih			
Tidakada	37 (94,9)	39 (95,1)	0,67 ϕ
Sering berkemih	2 (5,1)	2 (4,9)	

Keterangan: ϕ Fisher's exact test, $\phi\phi$ Kolmogorov-Smirnov test

Tabel3. Nilai *Number Needed to Harm* Pada Kedua Kelompok

Efek Samping	<i>Control Event Rate/CER</i> (Diklofenak)	<i>Experimental Event Rate/EEER</i> (Kurkuminoid)	RRI	ARI	NNH
Nyeri kepala	2,4%	2,6%	8,3%	0,2%	500
Berdebar -debar	2,4%	0,0%	100%	2,4%	42
Sesak napas	2,4%	0,0%	100%	2,4%	42
Mual	4,9%	0,0%	100%	4,9%	21
Diare	2,4%	0,0%	100%	2,4%	42
Sering berkemih	4,9%	5,1%	4,0%	0,2%	500

RRI = *Relative risk increase* = ICER-EEER/CER

ARI = *Absolute risk increase* = ICER-EEER

NNH = *Number needed to harm* = II ARI

Cara penelitian

Penelitian uji klinik secara acak terbuka dan membuta dalam evaluasi (*prospective randomized open end blinded evaluation* = PROBE) ini dilakukan di Poliklinik Reumatologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Dr. Sardjito Yogyakarta. Semua subjek menjalani washed-out selama 1 minggu, lalu dilanjutkan dengan random assignment sehingga subjek terbagi menjadi kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Sebelum mulai terapi, diyakinkan terlebih dahulu dengan wawancara bahwa semua subjek tidak mempunyai keluhan kepala, keluhan dada, keluhan saluran cerna dan keluhan saluran kemih. Terapi diberikan selama 4 minggu, kelompok perlakuan diberikan 3 x 30 mg kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) sedangkan kelompok kontrol diberikan 3 x 25 mg natrium diklofenak. Penilaian hasil terapi dilakukan setelah 4 minggu terapi.

Untuk menguji perbedaan keluhan dari kedua kelompok perlakuan dipergunakan Fisher's exact test dan Kolmogorov-Smirnov test. Analisis *number needed to harm* dipergunakan untuk memprediksi jumlah sampel yang diperlukan sampai terjadinya satu subjek yang mengalami keluhan kepala, keluhan dada, keluhan saluran cerna atau keluhan saluran kemih.

HASIL PENELITIAN

Sebanyak 80 penderita osteoarthritis lutut memenuhi syarat dan bersedia ikut dalam penelitian ini. Subjek 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). Karakteristik data dasar subjek penelitian ditampilkan dalam Tabel 1.

Tidak ada perbedaan bermakna pada semua variabel antara kelompok yang mendapat terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit dan kelompok yang mendapat terapi natrium diklofenak (Tabel 1)

Begitu pula halnya mengenai pengalaman subjek, dari Tabel 2 tampak tidak ada perbedaan yang bermakna baik pada variabel keluhan kepala, keluhan dada, keluhan saluran cerna dan keluhan saluran kemih antara kelompok yang mendapat terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit dan kelompok yang mendapat terapi natrium diklofenak

Sedang pada Tabel 3 dapat dilihat bahwa keluhan nyeri kepala, berdebardebar, sesak nafas, mual, diare dan sering berkemih terjadi pada beberapa subjek yang mendapat terapi natrium diklofenak. Pada kelompok yang mendapat terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit beberapa subjek mengeluh nyeri kepala dan sering berkemih. Secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna baik pada variabel keluhan kepala, keluhan dada, keluhan saluran cerna dan keluhan saluran kemih antara kedua kelompok (Tabel 2), namun dengan analisis *number needed to harm* tampak jumlah subjek yang diperlukan sampai adanya perbedaan keluhan tersebut (Tabel 3)

PEMBAHASAN

Kebanyakan subjek adalah wanita, hal ini sesuai data epidemiologi penyakit osteoarthritis yang menunjukkan bahwa prevalensi osteoarthritis lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria. (13) Jika dibandingkan antara kelompok kurkuminoid dan kelompok diklofenak maka terlihat tidak ada perbedaan bermakna frekuensi

jenis kelamin pada kedua kelompok. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 400 per seribu populasi dunia yang berusia diatas 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. (3)

Nilai number needed to harm pada kedua kelompok

Obat anti inflamasi yang diberikan pada pasien OA sering menimbulkan efek samping. Efek samping natrium diklofenak berupa hambatan terhadap aktivitas enzim Cox-1 akan mengganggu keseimbangan

tubuh sebab Cox-1 adalah enzim fisiologis. Enzim Cox-1 berfungsi secara fisiologis pada berbagai organ seperti saluran cerna, ginjal dan sistem koagulasi. Dampak dari penekanan enzim Cox-1 akan menimbulkan berbagai keluhan pada pasien (14)

Pada Tabel 13 tampak bahwa sampai terjadinya satu subjek yang mengalami nyeri kepala akibat terapi natrium diklofenak dibandingkan dengan terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit maka jumlah subjek yang perlu diterapi adalah 500 orang.

Perasaan berdebar-debar kadang terjadi pada terapi dengan natrium diklofenak. Sampai terjadinya satu subjek yang mengalami perasaan berdebar-debar akibat terapi natrium diklofenak dibandingkan dengan terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit maka jumlah subjek yang perlu diterapi adalah 42 orang.

Sesak nafas bisa diakibatkan oleh gangguan pada paru-paru, jantung atau keadaan lain yang menyebabkan saturasi oksigen di dalam darah kurang dari normal. Dari hasil analisis diketahui bahwa sampai terjadinya satu subjek yang mengalami sesak nafas akibat terapi natrium diklofenak

dibandingkan dengan terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit maka jumlah subjek yang perlu diterapi adalah 42 orang.

Pemberian OAINS pada pasien lansia dengan osteoarthritis dan gagal jantung kongestif harus berhati-hati. Obat anti-inflamasi nonsteroid dapat sebagai pencetus timbulnya gejala edema paru karena OAINS mengganggu ekskresi natrium dan air sehingga menambah volume cairan intravaskular. Obat anti-inflamasi nonsteroid juga mempunyai efek antagonis terhadap obat golongan *angiotensin converting enzyme inhibitor*. Penelitian terkini menemukan bahwa OAINS bertanggung jawab sekitar 19 % sebagai penyebab gagal jantung kongestif pada lansia yang dirawat di rumah sakit (15)

Gangguan saluran cerna kadang terjadi pada terapi dengan natrium diklofenak. Dispepsia bisa ditandai dengan rasa mual, ulu hati terasa perih atau kembung sering terjadi pada terapi dengan natrium diklofenak, sedangkan bukti-bukti penelitian menunjukkan bahwa kurkuminoid bisa mengurangi rasa mual. Sampai terjadinya satu subjek yang mengalami mual akibat terapi natrium diklofenak dibandingkan dengan terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit maka jumlah subjek yang perlu diterapi adalah 21 orang.

Diare adalah salah satu gangguan saluran cerna yang bisa terjadi pada terapi dengan natrium diklofenak. Sampai terjadinya satu subjek yang mengalami diare akibat terapi natrium diklofenak dibandingkan dengan terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit maka jumlah subjek yang perlu diterapi adalah 42 orang.

Obat anti-inflamasi non-steroid sebagian besar bersifat asam dan bekerja menghambat sintesis prostaglandin dengan cara menghambat kerja enzim siklooksigenase. Berbagai macam usaha telah

dicoba untuk mengurangi terjadinya efek samping terutama pada saluran cerna antara lain melalui cara pemberian (parenteral, supositoria, topikal) dan penggunaan obat salut enterik. Melalui caracara tersebut ternyata efek samping pada lambung masih saja terjadi walaupun jumlahnya berkurang. Sampai saat ini telah ditemukan 2 jenis isoenzim sikloksigenase (COX) yaitu sikloksigenase-1 (COX-1) dan sikloksigenase-2 (COX-2). Sikloksigenase-1 adalah enzim yang diperlukan tubuh untuk menjaga homeostasis fisiologis. Dengan dihambatnya enzim ini homeostasis fisiologis akan terganggu dan timbul efek samping obat. Sikloksigenase-2 timbul pada keadaan patologis, misalnya inflamasi. Obat anti-inflamasi nonsteroid yang bekerja lebih selektif menekan COX-2 dibanding COX-1 menjanjikan efek samping saluran cerna yang lebih sedikit (16)

Keluhan berkemih kadang terjadi baik pada terapi dengan natrium diklofenak maupun dengan kurkuminoid. Hasil analisis mendapatkan bahwa sampai terjadinya satu subjek yang mengalami keluhan berkemih akibat terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit dibandingkan dengan terapi natrium diklofenak maka jumlah subjek yang perlu diterapi adalah 500 orang.

Obat anti-inflamasi nonsteroid menghambat baik COX-1 maupun COX-2 dalam imbang yang berbeda-beda, ada yang lebih kuat menekan COX-1 (selektif COX-1), ada yang lebih kuat menekan COX-2 (selektif COX-2) dan ada pula menekan COX-1 dan COX-2 secara seimbang (*preferentially*). Sikloksigenase-1 adalah isoenzim yang terutama terdapat pada trombosit dan mukosa lambung dari orang normal dan berfungsi untuk melindungi lambung terhadap terjadinya erosi dan ulserasi. Pemberian OAINS jangka lama dapat mempengaruhi mukosa

lambung dan mengakibatkan ulserasi, perdarahan dan perforasi. Selain itu sebagai akibat dari hambatan aktivitas COX-1 pada trombosit maka kemungkinan terjadinya perdarahan menjadi lebih besar. Enzim COX-1 juga 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 adalah mengakibatkan peningkatan risiko terjadinya iskemia dan kerusakan ginjal. Pada ginjal, COX-2 yang bersifat konstitutif terdapat pada lapisan korteks ginjal terutama pada bagian *ascending* dari pembuluh Henle. Fungsi COX-2 disini adalah untuk menjaga keseimbangan natrium, sehingga hambatan COX-2 akan mengakibatkan terjadinya retensi natrium. (16) Terapi dengan obat penghambat COX-2 harus mempertimbangkan efek sampingnya yaitu peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler seperti penyakit jantung iskemik, stroke dan trombotik, sehingga harus digunakan dengan dosis serendah mungkin dan jangka waktu sependek mungkin (17)

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna baik pada variabel keluhan kepala, keluhan dada, keluhan saluran cerna dan keluhan saluran kemih akibat terapi kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit dibandingkan dengan natrium diklofenak pada penderita osteoarthritis.

Saran

Perlu diteliti lebih lanjut sejauh mana dampak dari keluhan nyeri kepala, berdebar-debar, sesak nafas, mual, diare dan

sering berkemih yang terjadi akibat dari terapi tersebut.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Direktur Utaman RSVP Dr. S ardj ito Yogyakarta beserta seluruh jajarannya, dan semua pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

1. Berenbaum, F. Osteoarthritis: Pathology and Pathogenesis in Klippel, J. H., Stone, J. H., Crofford, L. J., White, P. H. (eds) Primer on The Rheumatic Diseases, 13th ed., pp. 229-34. Arthritis Foundation, New York, 2008.
2. Dieppe, P. A. Towards a Better Understanding of Osteoarthritis of the Knee Joint. *Knee*, 2000; 7:135-37.
3. 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.
4. Pelletier, J. P., Pelletier, M., Abramson, S. B. Pro-inflammatory Catabolic Cytokine Play a Key Role in the Process of Cartilage Breakdown in Osteoarthritis *Arthritis Rheum*. 2001; 44(6):1237-47.
5. Felson, D. T., Lawrence, R. C., Dieppe, P. A. Osteoarthritis: New Insights. Part 1. The Disease and Its Risk Factors. *Ann. Intern. Med.* 133:635-46.
6. Kalunian, K. C., Brion, P. H., Concoff, A. L., Wollaston, S. J., 2006 Pathogenesis of Osteoarthritis. *Up To Date*; 2000; 14.1
7. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. Feb 2008; 16(2):137-62.
8. Funk, J. L., Oyarzo, J. N., Frye, J. B., Chen, G., Lantz, R. C., Jolad, S. D., S6lyom, A. M., Timmermann, B. N. Turmeric Extracts Containing Curcuminoids Prevent Experimental Rheumatoid Arthritis. *J. Nat. Prod.* 2006; 69(3): 351-55
9. Joe, B., Vijaykumar, M., Lokesh, B. R. Biological Properties of Curcumin, Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Critic. Rev. Food Science Nut.* 2004; 44:97-111.
10. Chainani, N. Safety and Anti-inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Turmeric (*Curcuma longa*). *J. Compl. Med.* 2003; 9(1):161-68.
11. Ahmed, S., Anuntiyo, J., Malemud, C. J., Haqqi, T. M. Biological Basis for the Use of Botanicals in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Review. *Compo Alt. Med.* 2005; 2:301-08.
12. Henrotin, Y. E., Labasse, A. H, Simonis, P. E, Zheng, S. X., Deby, G. P., Famaey, J. P., Crielaard, J. M., Reginster, J. Y. Effects of Nimesulide and Sodium Diclofenac on Interleukin-6, Interleukin-8, Proteoglycans and Prostaglandin-E2 Production by Human Articular Chondrocytes invitro. *Clin. Exp. Rheum.* 1999; 17(2):151-60.
13. 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.
14. Breedveld, F. C. Osteoarthritis the Impact of a Serious Disease. *Rheumatol.* 2004; 43(Suppl.1): 14-18
15. Abdelhafiz, A. H. Heart Failure in Older People: Causes, Diagnosis and Treatment. *Age and Ageing*, 2002; 31:29-36.
16. Tseng, C. C., Wolfe, M. M. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Med. Clin. North. Am.* 2000; 84: 1329-44. Psaty, B., Furberg, C. COX-2 Inhibitors - Lessons in Drug Safety. *N. Engl. J. Med.* 2005 ; 352:11-17.