

616.7233

Kun
E a



**EFIKASI DAN KEAMANAN EKSTRAK JAHE - KENCUR
DIBANDINGKAN DENGAN ASETAMINOFEN DALAM
MENGURANGI PERADANGAN DAN NYERI
PADA PENDERITA OSTEOARTRITIS LUTUT
DI POLIKLINIK REUMATIK RS. Dr. KARIADI SEMARANG**

APRIYANTO ARIES KUNCORO

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

**BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT DOKTER KARIADI SEMARANG**

2004

HALAMAN PENGESAHAN

- I. JUDUL PENELITIAN :
EFIKASI DAN KEAMANAN EKSTRAK JAHE - KENCUR DIBANDINGKAN
DENGAN ASETAMINOFEN DALAM MENGURANGI PERADANGAN DAN
NYERI PADA PENDERITA OSTEOARTRITIS LUTUT DI POLIKLINIK
REUMATIK RS. Dr. KARIADI SEMARANG
- II. SUBYEK YANG DITELITI : PENDERITA OSTEOARTRITIS LUTUT
- III. TEMPAT PENELITIAN : POLIKLINIK REUMATIK RS.Dr.KARIADI SEMARANG
- IV. WAKTU PENELITIAN : OKTOBER 2003 SAMPAI JANUARI 2004
- V. PENELITI : Dr. APRIYANTO ARIES KUNCORO
- VI. PEMBIMBING : Dr. SUYANTO HADI, SpPD-KR
- VII. KONSULTAN : Prof. Dr. SOENARTO, SpPD-KR-KHOM

Semarang, 31 Maret 2004

Peneliti

Dr. Apriyanto Aries Kuncoro

Mengetahui / menyetujui :

Pembimbing



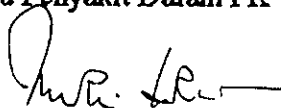
Dr. Suryanto Hadi, SpPD-KR

Konsultan



Prof. Dr. SOENARTO, SpPD-KR-KHOM

Ketua Program Studi PPDS I
Ilmu Penyakit Dalam FK Undip



Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH

Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK/Undip Semarang



DR. Dr. Darmono, SpPD-KE

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	3182/T/PK/ej
Tgl.	29/12/04

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkatNya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini.

Penelitian ini disusun sebagai salah satu syarat dalam menempuh spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Fakultas Kedokteran Universitas Kedokteran Diponegoro Semarang.

Saya sangat berterima kasih kepada semua pasien yang telah bersedia untuk berpartisipasi dan mengikuti semua prosedur dalam penelitian ini.

Saya juga menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu saya selama pendidikan maupun dalam menyelesaikan penelitian ini :

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, atas perkenannya sehingga saya dapat menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS I) Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. Direktur RS Dr. Kariadi, atas perkenannya sehingga saya dapat menempuh studi Ilmu Penyakit Dalam dan mengadakan penelitian di Poliklinik Penyakit Dalam RS Dr. Kariadi.
3. DR.Dr. Darmono, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/RS Dr. Kariadi atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS I
4. Para guru besar : Prof. Dr. KRT Boedhi Darmojo SpPD, SpJP, KGer, Prof DR.Dr. R. Djokomoeljanto SpPD, KE. Prof. Dr. Soenarto SpPD, KR, KHOM. Prof DR. Dr. Soeharyo Hadisaputro SpPD, KTI , atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berharga selama mengikuti PPDS I.
5. Dr. Suyanto Hadi SpPD, KR, sebagai pembimbing saya dalam penelitian ini yang telah memberikan bimbing, dorongan dan nasihat dalam penyusunan penelitian ini.
6. Dr. F. Soemanto PM SpPD, KGEH, beserta seluruh tim seminar proposal penelitian, atas semua bimbingan dan koreksi yang diperlukan untuk perbaikan tesis ini.
7. Semua Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/RS Dr. Kariadi, yang dengan tulus ikhlas telah mendidik dan membimbing saya, selama mengikuti pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip/ RS Kariadi Semarang.

8. Dr. Suhartono Mkes. Staf Pengajar Bagian Kedokteran Masyarakat, selaku pembimbing statistik, atas segala bimbingan selama pengolahan data dan penyusunan tesis ini.
9. Kepada semua rekan sejawat residen Ilmu Penyakit Dalam FK Undip, atas kerjasama selama saya mengikuti PPDS I.
10. Semua paramedik dibangsal maupun di poliklinik Ilmu Penyakit Dalam RS Dr Kariadi, atas segala bantuan dan kerjasama yang baik selama mengikuti PPDS I.
11. Kepada PT Sidomuncul Semarang, atas bantuan sarana dan pengadaan obat untuk keperluan penelitian ini.
12. Kepada ayahanda Sutono MS dan ibunda Sustinah tercinta, yang dengan sepenuh hati dan kasih sayang telah mengasuh dan mendidik saya untuk disiplin, jujur dan bersungguh-sungguh dalam belajar dan bekerja.
13. Kepada Istriku tercinta Widhiati Ssos, terima kasih tak terhingga atas pengorbanan, kesetiaan dan dorongan semangat yang diberikan dengan penuh pengertian, kesabaran dan cinta kasih. Kepada anakku Evan dan Ivon, aku bangga dan amat menyayangimu, berjuanglah mencapai cita-citamu dan jadilah anak yang saleh, Tuhan senantiasa menyertai dan memberkatimu.

Akhirnya kepada berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu, saya mengucapkan terima kasih. Semoga apa yang telah saya kerjakan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan kesejahteraan sesama. Untuk itu saya mengharapkan saran-saran demi penyempurnaan tesis ini.

Semarang, Maret 2004

Dr. Apriyanto Aries Kumcoro
Peneliti

DAFTAR ISI

	<i>Halaman</i>
Halaman pengesahan	ii
Kata pengantar	iii
Daftar Isi	v
Daftar tabel	vii
Daftar gambar	viii
Abstrak	ix
I. PENDAHULUAN	
1. Latar belakang penelitian	1
2. Rumusan masalah	2
3. Hipotesis	2
4. Tujuan penelitian	
Tujuan Umum	3
Tujuan Khusus	3
5. Manfaat penelitian	3
II. TINJAUAN PUSTAKA	
1. Patogenesis osteoarthritis	4
2. Gambaran klinik	5
3. Gambaran radiologik	6
4. Kriteria diagnosis	7
5. Penatalaksanaan	8
6. Terapi alternatif dengan ekstrak jahe-kencur	9
7. Cara pembuatan ekstrak jahe-kencur	10
8. Uji toksisitas ekstrak jahe-kencur	10
9. Kerangka teori	11
10. Kerangka konsep	12
III. METODOLOGI PENELITIAN	
1. Ruang lingkup penelitian	13
2. Desain penelitian	13
3. Populasi penelitian	13
4. Sampel penelitian	
a. Kriteria inklusi	13
b. Kriteria eksklusi	13
c. Estimasi sampel	14
d. Teknik pengambilan sampel	14
e. Teknik perlakuan sampel	15
5. Dosis dan cara pemberian obat	15

6. Pemeriksaan klinik, laboratorium, radiologi	16
7. Evaluasi respon terapi	16
8. Skala pengukuran nyeri	17
9. Parameter peradangan	17
10. Evaluasi efek samping	18
11. Alur penelitian	18
12. Desain studi	19
13. Analisa hasil penelitian	19
14. Etika penelitian	19
IV. HASIL PENELITIAN	
1. Data dasar populasi penelitian	20
2. Efikasi pengurangan nyeri	23
4. Hasil terapi terhadap parameter peradangan OA lutut	25
5. Efek samping klinis	27
6. Efek samping laboratorium setelah terapi	28
V. PEMBAHASAN	
1. Karakteristik populasi penelitian	29
2. Perbandingan efikasi terapi terhadap pengurangan nyeri	30
3. Perbandingan hasil terapi terhadap parameter peradangan	30
4. Efek samping	31
VI. PENUTUP	
1. Kesimpulan	32
2. Saran	32
VII. DAFTAR PUSTAKA	33

- Lampiran** :
- Persetujuan komisi etika penelitian FK Undip / RS Dr. Kariadi.
 - Surat ijin penelitian Direktur RS Dr. Kariadi Semarang.
 - Hasil pemeriksaan Balai POM terhadap obat Remago
 - *Informed consent* dan kuesioner penelitian.
 - Rekapitulasi data penelitian.

DAFTAR TABEL

	<i>Halaman</i>
Tabel 1. Index berat ringannya OA lutut menurut Lequesne	8
Tabel 2. Data klinik dan laboratorium populasi penelitian	20
Tabel 3. Efek samping klinis	27
Tabel 4. Nilai Laboratorium setelah terapi hari ke 14	28

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Titik tangkap ekstrak jahe-kencur dan asetaminofen dalam mengatasi nyeri.	11
Gambar 2. Kerangka konsep	12
Gambar 3. Alur kerja penelitian	18
Gambar 4. Desain studi paralel	19
Gambar 5. Pengurangan nyeri istirahat	23
Gambar 6. Pengurangan nyeri tekan	23
Gambar 7. Pengurangan nyeri duduk-berdiri	24
Gambar 8. Pengurangan nyeri berjalan	24
Gambar 9. Pengurangan nyeri turun-naik tangga	25
Gambar 10. Pengurangan kaku sendi	25
Gambar 11. Pengurangan lingkaran lutut	26
Gambar 12. Penambahan lingkup gerak sendi	26
Gambar 13. Perbaikan index Lequesne	27

Efficacy and safety of a ginger extract (*Zingiber officinale* plus *Kaempferia galanga*) compare with acetaminophen on knee pain in the patients with osteoarthritis of the knee at Rheumatic polyclinic Dr. Kariadi hospital Semarang.

Kuncoro A. A, Hadi S, Soenarto

Departement of medicine Medical Faculty Diponegoro University / Dr. Kariadi Hospital Semarang

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy and safety of two ginger species extract, *Zingiber officinale* and *Kaempferia galanga* compare to acetaminophen, in osteoarthritis (OA) of the knee patients.

Methods. Forty-six patients with OA of the knee by the Altman 1991 criteria and grade 1, grade 2, and grade 3 by the Kellgren-Lawrence criteria were enrolled in a randomized, double-blind, controlled study for 14-days. After washout period, the patients were received ginger extract or acetaminophen three times daily. The outcome variable were reduction in knee pain (on a visual analog scale / VAS) on resting, walking (10 m), sitting to standing, climbing up and down the stairs, pressing on the knee, and the improvement stiffness of the joint, the range of motion (ROM), diameter of the knee, Lequesne index. Statistic evaluated by student's t test. The adverse event were evaluated include symptoms and change of laboratory value. Efficacy and safety assessments were performed at baseline and after days 7 and 14 of treatment.

Results. After 7 days of treatment, the parameters of the pain and the inflammation were not significant difference between two groups, except in the improvement of pain of climbing up and down the stairs, the acetaminophen group was superior ($P=0,003$). After 14 days of treatment the ginger extract group was superior to improve the parameters of the inflammation ; stiffness of the joint ($P=0,018$), ROM ($P=0,002$), diameter of the knee ($P=0,002$) and Lequesne index ($P=0,006$). There was only one patient in the ginger extract group who complained nausea. No change significant the laboratory value on two groups.

Conclusion. The ginger extract group was superior to improve the inflammation after 14 days of treatment. There was not significant difference in reducing of the knee pain between the ginger extract and the acetaminophen group. There was a safety profile, with mostly mild gastrointestinal adverse event in the ginger extract group.

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1. Latar belakang penelitian

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi yang paling banyak dijumpai (60%) dibanding dengan penyakit sendi lainnya seperti gout atau artritis reumatoid. OA genu (sendi lutut) merupakan jenis OA yang paling sering ditemukan (60-70%) sehingga pada penelitian ini dipilih penderita OA genu. OA akan menyebabkan nyeri yang bersifat kronik serta menimbulkan gangguan pada aktivitas sehari-hari.^{1,3}

Penatalaksanaan nyeri pada OA dapat dilakukan dengan obat konvensional yang sudah ada, dimulai dengan obat analgetik sederhana sampai obat antiinflamasi non steroid (OAINS). Beberapa OAINS dilaporkan cukup efektif dalam mengatasi nyeri kronis penderita OA lutut, akan tetapi OAINS dapat menyebabkan efek samping misalnya perdarahan gastrointestinal atau gangguan pada ginjal. Asetaminofen merupakan obat analgetik yang relatif aman. Asetaminofen sering dipakai untuk mengatasi nyeri pada penderita OA. Efektivitas asetaminofen dilaporkan cukup baik untuk nyeri derajat ringan sampai sedang, namun tidak memiliki efek antiinflamasi.¹

Penggunaan fitofarmaka (tanaman obat) untuk pengobatan telah lama dipraktikkan, misalnya *wedang jahe* atau beras kencur untuk pegal-limu. Penggunaan tanaman obat akhir-akhir ini kembali menjadi perhatian. Namun efektivitas maupun keamanannya belum banyak diteliti.

Krisis moneter yang berkepanjangan menyebabkan harga obat membumbung tinggi karena sebagian besar obat tersebut berasal dari obat impor. Untuk itulah diperlukan pengembangan obat fitofarmaka dimana bahannya dapat diperoleh dengan mudah di dalam negeri sehingga harganya pun akan lebih terjangkau.

Jahe (*Zingiber officinale*) termasuk dalam famili *Zingiberaceae*, merupakan salah satu sumber daya tanaman obat. Jahe mengandung minyak atsiri yang berisi senyawa yang sangat kompleks. Beberapa senyawa yang diketahui misalnya : *gingerole*, *shogaole* dan *zingerone* dapat berkhasiat mengurangi rasa sakit dan mempunyai efek antiinflamasi melalui penghambatan sintesa prostaglandin dan leukotrien.^{2,3} Altman R.D dan Marcusen melaporkan tentang efek analgetik dan keamanan ekstrak jahe dibanding plasebo dalam

pengobatan selama 6 minggu pada penderita OA lutut. Dalam penelitian tersebut dilaporkan adanya gangguan ringan saluran cerna (nausea, bersendawa) pada sebagian kecil kelompok yang mendapat ekstrak jahe.⁴

Kencur (*Kaempferia galanga*) juga termasuk dalam famili *Zingiberaceae*, mengandung minyak atsiri yang dapat memberikan efek analgesik. Dilaporkan bahwa efek analgesik dari kencur hampir sama dengan metampiron. Kandungan utama minyak atsiri kencur adalah *trans-p-metoksi sinamat etil ester* dan *borneol*. Dari penetapan toksisitas akut (LD_{50}) dengan cara Karber dan Wilcoxon diperoleh nilai LD_{50} sebesar 23,4 mg / 10 g bb mencit. Harga ini setelah diekstrapolasikan untuk mendapatkan hubungan dosis antar spesies pada tikus putih diperoleh harga 163.800 mg/1.000 g bb, yang berarti jauh lebih besar dari 15.000 mg/kgbb secara oral, sehingga bahan tersebut termasuk *practically non toxic*.⁵ Kencur juga dilaporkan memiliki efek sitoprotektif pada mukosa lambung.⁶

Dalam kapsul ramuan yang menggunakan ekstrak jahe dan ekstrak kencur, terjadi penggabungan senyawa yang terkandung dalam minyak atsiri dari kedua ekstrak famili *Zingiberaceae* tersebut. Diharapkan akan saling memperkuat efek analgesik dan anti inflamasi yang dimiliki. Atas dasar ini peneliti bermaksud meneliti efek analgesik dan keamanan dari kapsul ramuan tersebut dibandingkan dengan asetaminofen.

I.2. RUMUSAN MASALAH

1. Apakah ekstrak jahe - kencur mempunyai efek analgetik dan antiinflamasi pada penderita OA lutut?
2. Bagaimanakah keamanan penggunaan ekstrak jahe - kencur?

I.3. HIPOTESIS

1. Efikasi ekstrak jahe-kencur berbeda bermakna dengan obat analgetik standar (asetaminofen) dalam mengurangi nyeri pada OA lutut, yaitu : nyeri istirahat, nyeri tekan, nyeri duduk-berdiri, nyeri berjalan dan nyeri turun naik tangga.
2. Efikasi ekstrak jahe-kencur berbeda bermakna dibanding dengan asetaminofen dalam mengurangi tanda inflamasi OA lutut yang meliputi: kaku sendi, pembesaran ukuran lingkaran lutut (pembengkakan lutut), dan keterbatasan lingkup gerak sendi.

3. Efikasi ekstrak jahe-kencur berbeda bermakna dalam memperbaiki derajat klinis menurut index Lequesne dibanding asetaminofen.
4. Efek samping ekstrak jahe-kencur relatif aman.

I.4. TUJUAN PENELITIAN

TUJUAN UMUM :

1. Mengetahui efek analgetik dan antiinflamasi ekstrak jahe - kencur dibandingkan dengan analgetik standar asetaminofen.
2. Mengetahui efek samping penggunaan ekstrak jahe – kencur.

TUJUAN KHUSUS :

1. Mengetahui efek pengurangan nyeri (nyeri istirahat, nyeri tekan, nyeri duduk-berdiri, nyeri berjalan, dan nyeri naik-turun tangga) kelompok terapi (jahe-kencur) dibandingkan dengan kelompok kontrol (asetaminofen), berdasarkan skala VAS (*visual analogue scale*).
2. Mengetahui efek pengurangan tanda inflamasi (kaku sendi, lingkup gerak sendi, dan ukuran lingkaran lutut) kelompok jahe-kencur dibandingkan kelompok asetaminofen.
3. Mengetahui efek ekstrak jahe-kencur dalam memperbaiki derajat klinis OA lutut menurut index Lequesne dibandingkan analgetik standar asetaminofen.
4. Mengetahui efek samping secara klinis dan laboratorium ekstrak jahe-kencur.

I.5. MANFAAT PENELITIAN

1. Ilmu Pengetahuan : Menambah wawasan tentang efikasi ekstrak jahe kencur dalam mengatasi nyeri penderita OA lutut.
2. Penelitian : Sebagai titik tolak penelitian lanjutan.
3. Pelayanan Kesehatan : Pengelolaan lebih baik dalam mengatasi keluhan nyeri penderita OA lutut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1. Patogenesis Osteoarthritis

Saat ini terdapat 2 teori patogenesis Osteoarthritis, yaitu :

1. Teori Faktor Mekanik.

Awal kerusakan osteoarthritis berupa *micro fracture* pada *bone plate* rawan sendi akibat tekanan biomekanik. Rawan sendi akan mengalami erosi diikuti proses sklerosis subkondral yang berjalan progresif, sehingga terjadi kekakuan jaringan tulang subkondral.

2. Teori Faktor Endogen.

Rawan sendi normal akan mengalami perubahan selular dan biokimia secara seimbang. Perubahan tersebut berupa proses yang seimbang antara degradasi oleh sitokin inflamasi dan proses *repair* oleh *growth factors*. Pada OA proses degradasi lebih besar daripada proses *repair*.^{7,8}

Perubahan rawan sendi akan memacu kondrosit memproduksi sitokin pro inflamasi IL-1 β dan TNF- α serta mediator inflamasi yang lain seperti leukotrien, prostaglandin, IL-6, enzim proteolitik (*matrix metallo protease*) dan radikal bebas NO (nitrik oksida). Sitokin-sitokin tersebut menyebabkan degradasi rawan sendi.^{8,9}

Komponen degradasi rawan sendi berupa sitokin, prostaglandin dan leukotrien masuk ke cairan sendi. Akibatnya memacu membrana sinovia memproduksi sitokin pro inflamasi, *transforming growth factor* (TGF- β) dan substansi P. TGF- β menginduksi terbentuknya osteofit oleh tulang subkondral, sedangkan substansi P menyebabkan timbulnya nyeri dan juga dapat memacu pembentukan IL-1 β .⁹

Penyebab nyeri pada osteoarthritis terbagi 2 :

- Penyebab nyeri indirek (tidak langsung)

Rawan sendi, meniskus dan cairan sendi tidak mempunyai serabut saraf, nyeri yang terjadi bukan berasal dari rawan sendi, tetapi akibat tekanan pada kapsula sendi. Bertambahnya cairan sendi akibat proses inflamasi akan menyebabkan pembengkakan dan menekan kapsula sendi sehingga menyebabkan nyeri.⁹

- Penyebab nyeri direk (langsung)

Sinovia mengandung serabut saraf A delta besar yang bertanggung jawab terhadap rangsang mekanik (mekanoseptor). Sedangkan serabut saraf A delta kecil dan c tergolong nosiseptor yang dapat mengeluarkan substansi P dan *calcitonin gen related peptide* (CGRP) yang dapat menstimuli nyeri dan inflamasi. Bila terjadi iskemik subkondral atau hipertensi intraartikuler, kedua peptida tersebut akan dilepas oleh ujung serabut saraf yang berada di tulang.⁹

Osteofit menyebabkan nyeri akibat penekanan pada periosteum. Bursa periartikular yang mengalami inflamasi dapat merupakan sumber nyeri.⁹

Stres mekanik dan kelainan biokimia yang terjadi pada sinovial sendi mempunyai penyebab yang multifaktorial, antara lain : faktor umur, penggunaan sendi yang berlebihan, defek anatomik, obesitas, genetik, humoral dan faktor kebudayaan.^{10,11}

II. 2. Gambaran Klinik

Keluhan khas penderita OA adalah rasa sakit dan kaku pada persendian dan jaringan sekitarnya disertai dengan keterbatasan gerak sendi. Ada tiga tempat yang dapat menjadi sumber nyeri, yaitu : sinovium, jaringan lunak sekitar sendi, dan tulang. Nyeri sinovium terjadi akibat reaksi radang yang timbul akibat adanya debris dan kristal dalam cairan sendi. Selain itu juga dapat terjadi akibat kontak dengan rawan sendi pada waktu sendi bergerak.¹²

Kerusakan pada jaringan lunak sendi dapat menimbulkan nyeri, misalnya robekan ligamen dan kapsul sendi, peradangan pada bursa atau kerusakan meniskus. Nyeri yang berasal dari tulang akibat rangsangan pada periosteum karena periosteum kaya akan serabut-serabut penerima nyeri.¹²

Nyeri sendi pada osteoarthritis genu (OA lutut), biasanya mempunyai irama diurnal, dimana nyeri akan menghebat pada waktu bangun tidur dan malam hari menjelang tidur. Nyeri bertambah bila banyak berjalan, naik turun tangga atau bergerak tiba-tiba. Nyeri yang belum lanjut biasanya akan hilang dengan istirahat, akan tetapi pada keadaan lanjut, nyeri akan menetap walaupun penderita sudah istirahat.¹²

Krepitus dapat ditemukan tanpa disertai nyeri, tetapi kadang-kadang menyebabkan nyeri yang tumpul. Pembengkakan sendi akibat efusi cairan sendi kadang dapat ditemukan.

Pada keadaan lanjut, dapat terjadi deformitas sendi lutut, misalnya genu varum maupun genu valgus. Bila sudah ditemukan instabilitas ligamentum, akan menyebabkan kerusakan yang progresif dan prognosis yang buruk.¹²

Pada awalnya rasa sakit timbul secara intermiten dan sembuh dengan sendirinya. Pada stadium yang lebih lanjut rasa sakit dapat menetap baik pada waktu aktivitas maupun istirahat terutama malam hari. Rasa sakit karena mekanisme yang berbeda akan memberikan perbedaan rasa sakit yang khas, misalnya : sakit waktu bergerak berasal dari entesopati dan faktor mekanis, sakit saat istirahat berasal dari inflamasi sinovial, sakit malam hari karena hipertensi intraosseus.¹³

Kaku sendi pagi hari merupakan keluhan yang sering terjadi pada osteoartritis, biasanya berlangsung kurang dari 30 menit. Fenomena gel, yaitu kekakuan setelah periode istirahat, merupakan hal yang sering terjadi pada osteoartritis dan akan berakhir dalam beberapa menit saja. Kebanyakan penderita mengeluh nyeri dan kaku berhubungan dengan cuaca khususnya keadaan lembab, dingin atau hujan. Perasaan nyeri ini tentu akan sangat mengganggu bagi penderita dalam beraktivitas sehari-hari dan dapat pula menyebabkan penurunan produktivitas kerja bagi penderita tersebut. Penderita osteoartritis sendi lutut seringkali mengeluh sendi tidak stabil atau timpang pada waktu turun tangga.¹³

II. 3. Gambaran radiologik

Gambaran radiologik osteoartritis pertama kali diperkenalkan oleh Kellgren dan Lawrence pada tahun 1957 dan akhirnya ditetapkan oleh WHO pada tahun 1961. Berdasarkan kriteria tersebut, maka gambaran radiologik osteoartritis dapat berupa bentuk osteofit pada tepi sendi, periarticular ossicles terutama pada sendi interfalang distal dan proksimal, penyempitan celah sendi akibat penipisan rawan sendi, pseudokista subkondral dengan dinding yang sklerotik, dan perubahan bentuk ujung tulang.¹⁴

Dari lima kriteria radiologi di atas, dibuat klasifikasi radiologi yaitu :

- derajat 0 : tidak ada osteoartritis
- derajat 1 : meragukan (1 kriteria)
- derajat 2 : minimal (2 kriteria)
- derajat 3 : sedang (3 kriteria)
- derajat 4 : berat (4-5 kriteria).¹⁵

Ada hubungan yang positif antara gambaran klinik OA sendi lutut dengan gambaran radiologinya. Tetapi penelitian lain mendapatkan bahwa pada evaluasi setelah 1 tahun pengobatan walaupun secara klinik terdapat perbaikan, namun secara radiologi didapatkan perburukan. Juga didapatkan bahwa obesitas ternyata berhubungan dengan perburukan gambaran radiologis.¹⁶

II. 4. Kriteria Diagnosis

Diagnosis klinis OA lutut ditetapkan bila pada seorang penderita ditemukan nyeri lutut ditambah 3 kriteria dari 6 kriteria berikut :

- Umur > 50 tahun
- kaku sendi < 30 menit
- nyeri tekan pada tulang
- terdengar krepitus pada gerakan sendi lutut
- pembesaran tulang
- perabaan sendi lutut tidak panas

Kriteria klinik ini memiliki sensitivitas 89 % dan spesifisitas 88 %. Kriteria klinik tidak dianjurkan sebagai kriteria baku dalam penelitian. Untuk suatu penelitian dianjurkan menggunakan kriteria klinik dan radiologik (Altman 1991) , yaitu :

1. Nyeri lutut dan
2. Gambaran osteofit pada foto Ro sendi lutut, atau
3. Jika gambaran osteofit tidak ada, minimal terdapat 2 dari 3 tanda berikut:
 - Cairan sendi jernih, viskous
 - Lekosit PMN cairan sendi < 2000 / mm³
 - Umur \geq 40 tahun
4. Kaku sendi lutut pagi hari < 30 menit
5. Krepitus pada gerak aktif

Kriteria ini memiliki sensitivitas 94% dan spesifisitas 88%.¹⁷

Untuk menilai beratnya OA lutut secara klinis sering menggunakan metoda atau cara tertentu, yaitu dengan menilai skor index menurut *Lequesne*. seperti yang terlihat pada tabel 1.¹⁸

Tabel.1.Index berat ringannya osteoarthritis sendi lutut menurut *Lequesne*.

	Skor
1. Nyeri	
A. Nyeri selama tidur malam	
- tidak ada	0
- hanya bila bergerak / posisi tertentu	1
- tanpa bergerak	2
B. Kaku sendi pada pagi hari / setelah bangkit dari berbaring	
- ≤ 1 menit	0
- 1 – 15 menit	1
- ≥ 15 menit	0 atau 1
C. Selama berjalan	
- tidak ada	0
- setelah berjalan beberapa langkah	1
- segera setelah berjalan dan makin sakit	2
D. Ketika berdiri dari posisi duduk tanpa bantuan lengan	0 atau 1
2. Jarak maksimum yang dapat ditempuh dengan berjalan (dengan nyeri)	
- tidak terbatas	0
- > 1 km, tapi terbatas	1
- sampai dengan 1 km (kira-kira 15 menit)	2
- 500-900 m (kira-kira 8-15 menit)	3
- 300-500 m	4
- 100-300 m	5
- < 100 m	6
- dengan 1 tongkat / penyangga	1
- dengan 2 tongkat / penyangga	2
3. Aktifitas sehari-hari	
- Apakah anda dapat menaiki tangga yang tegak	0 atau 2
- Apakah anda dapat menuruni tangga yang tegak	0 atau 2
- Apakah anda dapat jongkok	0 atau 2
- Apakah anda dapat berjalan di jalan yang tidak rata	0 atau 2

bila indexnya ≥ 14 , maka derajat osteoarthritisnya ekstrim berat.

11-13 : sangat berat , 8-10 : berat, 5-7 : sedang, dan 1-4 : ringan. ¹⁸

II. 5. Penatalaksanaan

Sampai saat ini pengobatan pada penderita OA lutut ditujukan pada simptomatis saja, yaitu : untuk mengurangi nyeri dan peradangan. Belum ada obat yang dapat menyembuhkan gejala klinik dan radiologik OA lutut . Obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) dapat menghilangkan rasa nyeri dan inflamasi dengan menekan produksi

prostaglandin pada metabolisme asam arakidonat dengan cara penghambatan siklooksigenase dan lipoksigenase pada kaskade inflamasi. Namun penggunaan OAINS jangka panjang dapat menyebabkan efek samping yang kurang menguntungkan, seperti gangguan ginjal, perdarahan gastrointestinal. Asetaminofen termasuk OAINS dari golongan obat derivat para-aminofenol. Asetaminofen dalam menghilangkan rasa nyeri melalui penghambatan siklooksigenase dan efek sentral (talamus), sedangkan lipoksigenase tidak terpengaruh, sehingga asetaminofen tidak mempunyai efek antiinflamasi. Asetaminofen tidak menyebabkan erosi lambung, namun dosis besar bersifat hepatotoksik. Dosis toksik terjadi pada pemberian 10 gr sampai 15 gr sehari.^{1,19}

II. 6. Terapi alternatif dengan ekstrak jahe-kencur

Jahe (*Zingiber officinale*) suatu tanaman obat yang telah lama dikenal dan amat populer terutama sering digunakan untuk mengatasi gangguan muskuloskeletal, artritis, dan gangguan saluran cerna.^{2, 3, 20} Mekanisme aksi dari jahe dalam hal menanggulangi nyeri sendi dan peradangan masih belum banyak diketahui. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jahe terbukti dapat menghambat proses inflamasi dalam percobaan binatang. Diduga zat yang terkandung pada jahe (kurkumin, gingerole) dapat menghambat proses inflamasi dan nyeri melalui penekanan sintesa prostaglandin (enzim siklooksigenase) dan leukotrien (enzim lipoksigenase).^{3, 20}

Kencur (*Kaempferia galanga*) mengandung kurkumin dan minyak atsiri yang berisi beberapa senyawa terutama *trans-p- metoksi sinamat etil ester* dan *borneol*. Minyak atsiri kencur pada suatu percobaan dapat memberikan efek analgesik setara metampiron.^{5, 21} Borneol yang terkandung dalam kencur juga memiliki efek analgesik dan anti inflamasi.²¹ Disamping itu ekstrak metanol kencur menunjukkan efek sitoprotektif terhadap lambung, dimana kencur akan meningkatkan mekanisme pertahanan endogen untuk melindungi lambung.²²

Jahe dan kencur termasuk dalam keluarga *Zingiberaceae*. Keduanya diketahui mengandung kurkumin dan minyak atsiri yang dapat digunakan untuk mengatasi keluhan pada penderita rematik termasuk penderita osteoarthritis karena efek anti nyeri dan efek anti radangnya.²²

Kurkumin diduga mempunyai efek inhibisi terhadap :

- enzim siklooksigenase dan lipoksigenase
- interleukin-1
- NO
- produksi TNF- α .^{20, 21}

II. 7. Cara Pembuatan Ekstrak Jahe-Kencur

Ekstrak jahe-kencur yang digunakan merupakan ramuan yang dikemas dalam bentuk granul yang dimasukkan dalam kapsul. Ramuan tersebut berasal dari isi kapsul Remago produksi PT Sidomuncul-Semarang. Dalam 1 kapsul Remago 500 mg murni mengandung 300 mg ekstrak jahe merah dan 65 mg ekstrak kencur, serta tidak mengandung obat-obat OAINS seperti yang telah diuji oleh Balai POM Semarang.

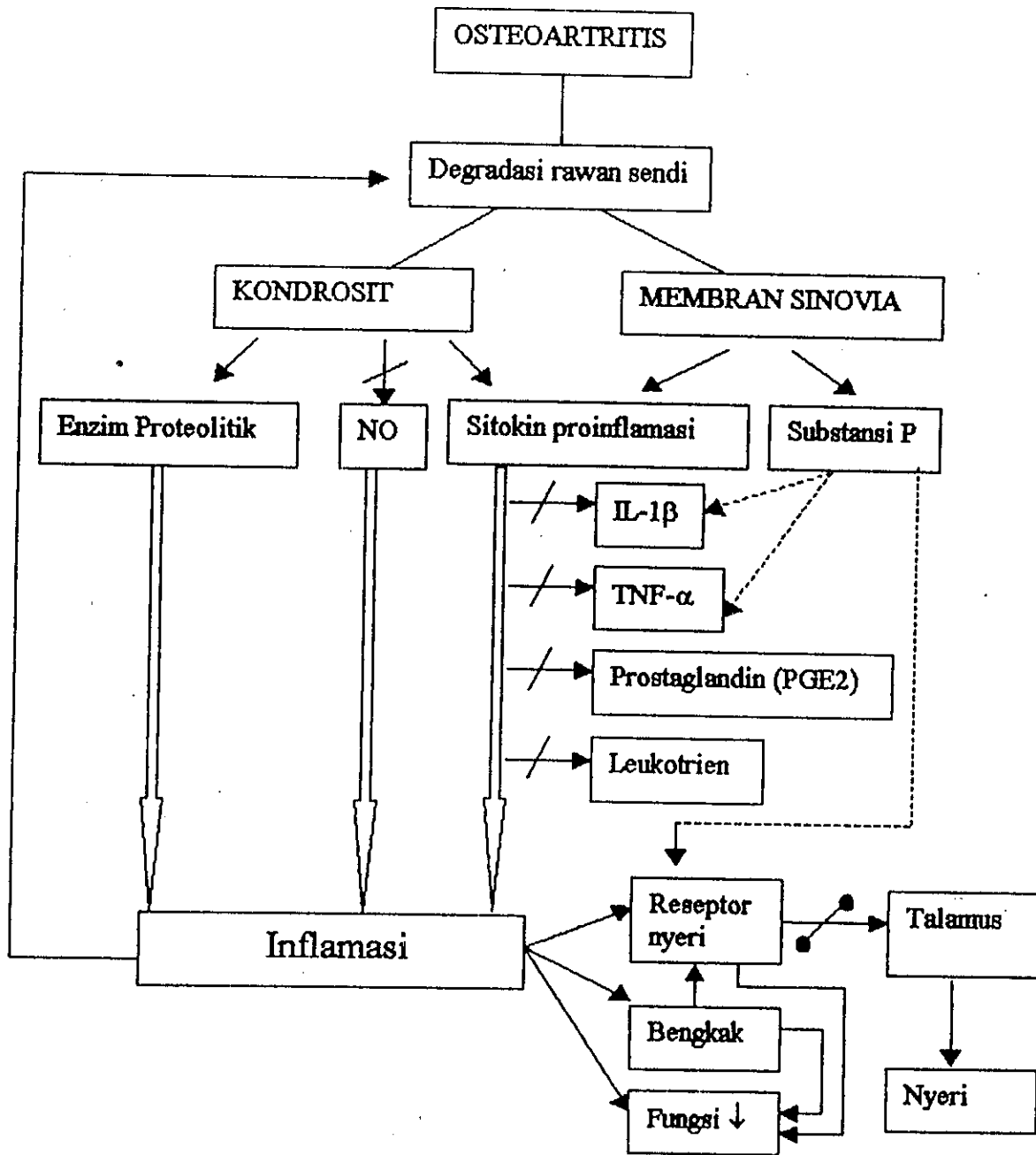
Proses Pembuatan Kapsul Remago :

Rimpang Jahe merah dan kencur yang telah disortasi, dicuci dan dikeringkan kemudian digiling. Lalu dilakukan ekstraksi maserasi alkohol 70% terhadap bahan gilingan tersebut. Setelah itu dilakukan proses evaporasi sehingga dihasilkan suatu ekstrak yang kental. Kemudian ditambahkan amylum, lactose, starch, aerosil untuk proses granulasi sehingga akan berbentuk granul. Granul-granul ini kemudian dimasukkan ke dalam kapsul.²³

II. 8. Uji Toksisitas ekstrak jahe-kencur (Remago)

Telah dilakukan uji toksisitas terhadap ekstrak Jahe-kencur (Remago) yang akan digunakan dalam penelitian ini. Uji toksisitas dilakukan pada 50 ekor tikus putih yang dibagi dalam 5 kelompok. Kelompok I sebagai kontrol diberi CMC (*carboxy methyl cellulose*) 0,5%, kelompok II diberi 2520mg /kgbb Remago, kelompok III diberi 4030 mg/kgbb Remago, kelompok IV diberi 6450 mg/kgbb Remago, kelompok V diberi 10080 mg/kgbb Remago. Gejala keracunan diamati selama 24 jam sesudah pemberian bahan uji dan dilanjutkan sampai 7 hari kemudian. Selama pengamatan tidak dijumpai gejala keracunan dan kematian pada tikus putih tersebut. Sehingga hasil penelitian disimpulkan bahwa harga LD₅₀ yaitu 10080 mg/kgbb (setara 16 kapsul sekali minum).²⁴

II.9. KERANGKA TEORI



Gambar.1. Titik tangkap ekstrak jahe-kencur dan asetaminofen dalam mengatasi nyeri

Keterangan Gambar :

- / : Hambatan oleh ekstrak jahe-kencur
- : Hambatan oleh Asetaminofen

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

III. 1. Ruang lingkup Penelitian

Penelitian dilakukan pada pasien rawat jalan poliklinik Reumatologi bagian Ilmu Penyakit Dalam RS Dr. Kariadi Semarang, selama 4 bulan (Oktober 2003 – Januari 2004).

III. 2. Desain Penelitian

Desain penelitian adalah eksperimental, yaitu uji klinis acak terkontrol (*randomized controled trial*). Populasi akan dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, kemudian dibandingkan efek terapi kedua kelompok tersebut.

III. 3. Populasi penelitian.

Populasi penelitian adalah penderita osteoartritis lutut derajat 1, derajat 2 dan derajat 3 menurut kriteria Kellgren-Lawrence, yang rawat jalan di poliklinik Penyakit Dalam subbagian Reumatologi RS Dr. Kariadi Semarang.

III. 4. Sampel Penelitian

III. 4. a. Kriteria inklusi :

- Memenuhi kriteria klinik dan radiologik osteoartritis lutut menurut Altman 1991.
- Osteoartritis lutut derajat 1, derajat 2, atau derajat 3 menurut kriteria Kellgren-Lawrence.
- Tidak dalam masa pengobatan dengan analgetik dan anti inflamasi, minimal 7 hari terakhir.
- Bersedia menjadi peserta penelitian

III. 4. b. Kriteria eksklusi :

- Memenuhi kriteria klinik rematik lain, misalnya : artritis reumatoid, fibromialgia, gout, pseudogout.
- Osteoartritis lutut derajat 4 menurut kriteria Kellgren-Lawrence
- Terdapat tanda dan riwayat gagal hati atau gagal ginjal.

- Alergi terhadap jahe atau kencur .
- Alergi terhadap asetaminofen

III. 4. c. Estimasi Sampel :

$$\text{Rumus : } n_1 = n_2 = \frac{(Z\alpha \sqrt{2PQ} + Z\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$\alpha = 0,05 ; \beta = 0,15$$

$$Z\alpha = 1,645$$

$$Z\beta = 1,036$$

$$P_1 = \text{proporsi efek terapi obat asetaminofen} = 55\% .^1$$

$$P_2 = \text{proporsi efek terapi jahe-kencur} = 65\%$$

$$P = \frac{1}{2} (P_1 + P_2) = 0,423$$

$$Q = (1 - P) = 0,577$$

$$Q_1 = 1 - P_1 = 0,45 ; Q_2 = 1 - P_2 = 0,35$$

Dari perhitungan rumus tersebut diperoleh hasil 186,3 per kelompok.

Namun karena keterbatasan biaya, jumlah sampel total yang didapatkan 46 orang.

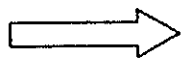
III. 4. d. Teknik Pengambilan Sampel (Randomisasi)

Teknik pengambilan sampel dengan metode *Random permuted block*, yaitu dengan memakai tabel nomer random. Nomer yang digunakan setengah dari jumlah sampel. Misal jumlah sampel adalah 40, maka digunakan nomer 1 sampai 20. Kemudian angka-angka tersebut kita cocokkan dengan digit yang telah kita sepakati, misalnya :

A B : untuk digit 1 – 10

B A : untuk digit 11 – 20

No.	Random	Perlakuan	No.urut perlakuan
1.	19	B A	1B 2A
2.	15	B A	3B 4A
3.	6	A B	5A 6B
4.	11	B A	7B 8A
5.	13	B A	9B 10A
6.	10	A B	11A 12B
7.	14	B A	13B 14A



8.	12	B	A		15B	16A
9.	7	A	B		17A	18B
10.	9	A	B		19A	20B
11.	3	A	B		21A	22B
12.	20	B	A		23B	24A
13.	1	A	B		25A	26B
14.	17	B	A		27B	28A
15.	18	B	A		29B	30A
16.	5	A	B	→	31A	32B
17.	2	A	B		33A	34B
18.	4	A	B		35A	36B
19.	16	B	A		37B	38A
20.	8	A	B		39A	40B

III. 4. e. Teknik Perlakuan Sampel

Jenis perlakuan sampel yang dilakukan secara *double blind*, sehingga baik peneliti, pembantu peneliti, maupun pasien tidak mengetahui termasuk kelompok manakah pasien tersebut (kelompok perlakuan atau kelompok kontrol). Untuk itu maka obat (ekstrak jahe-kencur) untuk kelompok perlakuan, dan obat (asetaminofen) untuk kelompok kontrol dimasukkan ke dalam kapsul yang ukuran, bentuk dan warnanya sama persis. Cara pemberiannya pun dibuat sama.

III. 5. Dosis dan cara pemberian obat

Untuk kelompok perlakuan diberikan obat ekstrak jahe kencur dengan dosis sesuai aturan yang dianjurkan dalam aturan pakai kapsul Remago, yaitu 2000 mg Remago per hari terbagi dalam dua kali pemberian. Untuk kelompok kontrol diberikan asetaminofen dengan dosis 1500 mg per hari terbagi dalam tiga kali pemberian. Supaya memenuhi aturan blinding, obat yang diberikan untuk kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol dimasukkan ke dalam kapsul dua macam warna yaitu : kapsul hijau dan kapsul kuning dengan bentuk dan ukuran yang sama (ukuran 500 mg) serta cara pemberian yang sama pula, yaitu :

Kelompok perlakuan :

- Pagi (jam 07.00) minum 2 kapsul hijau ukuran 500 mg masing-masing berisi 500 mg ekstrak jahe-kencur (isi Remago).
- Siang (jam 13.00) minum 1 kapsul kuning ukuran 500 mg berisi 500 mg tepung amilum.

- Malam (jam 19.00) minum 2 kapsul hijau ukuran 500 mg masing-masing berisi 500 mg ekstrak jahe-kencur (isi Remago).

Kelompok kontrol :

- Pagi (jam 07.00) minum 2 kapsul hijau ukuran 500 mg, masing-masing berisi 250 mg asetaminofen.
- Siang (jam 13.00) minum 1 kapsul kuning ukuran 500 mg berisi 500 mg asetaminofen.
- Malam (jam 19.00) minum 2 kapsul hijau ukuran 500 mg, masing-masing berisi 250 mg asetaminofen.

Kedua kelompok minum obat selama 14 hari berturut-turut.

III. 6. Pemeriksaan klinik, laboratorium dan pemeriksaan radiologi

Gejala klinik (subyektif) digali dengan pengisian kuesioner yang mencakup keluhan nyeri lutut (saat istirahat, duduk-berdiri, berjalan, naik-turun tangga), riwayat penyakit sekarang, riwayat penyakit dahulu, dan penilaian klinis OA lutut menurut *Index Lequesne*. Tanda klinik dengan memeriksa lutut dan dicatat dalam bentuk tabel, meliputi : tanda kemerahan, deformitas sendi lutut, perabaan panas, lutut bengkak, nyeri tekan, krepitus, ROM (*range of motion*), kestabilan sendi. Selain itu juga dicatat data dasar, yaitu : umur, jenis kelamin, indek massa tubuh, jenis pekerjaan, lama sakit, derajat OA lutut secara radiologis, dan penyakit lain yang diderita.

Pemeriksaan laboratorium meliputi : Hb, lekosit, trombosit, gula darah sewaktu, ureum, kreatinin, SGOT, SGPT, dan asam urat. Hasil pemeriksaan laboratorium dicatat dalam bentuk tabel. Pemeriksaan laboratorium dilakukan sebelum dan sesudah pengobatan.

Pemeriksaan radiologi yang dilakukan adalah foto genu 2 posisi (AP dan lateral). Pemeriksaan radiologis dilakukan dalam posisi berdiri.

III. 7. Evaluasi respon terapi

Respon terapi dinilai berdasarkan pengurangan keluhan nyeri lutut, yaitu :

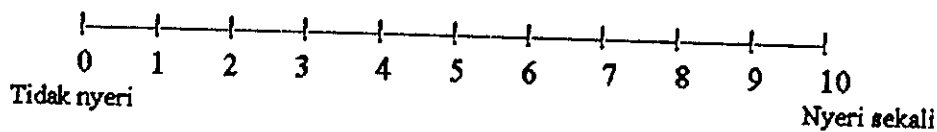
- nyeri istirahat / nyeri tekan
- nyeri duduk- berdiri, yaitu nyeri yang timbul bila penderita berubah posisi dari posisi duduk ke posisi berdiri.
- nyeri saat berjalan 10 m
- nyeri naik turun tangga

III. 8. Skala Pengukuran Nyeri

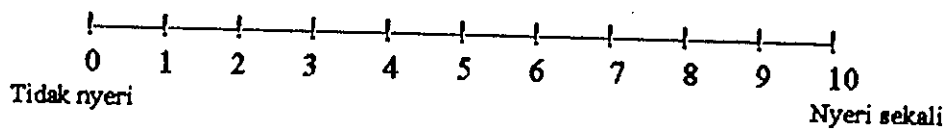
Pengukuran nyeri dengan metode *Visual Analogue Scale* (VAS). Untuk mencatat perkiraan intensitas nyeri yang bersifat subyektif dibuat obyektif dengan membuat angka skala. Skala ini berupa garis lurus sepanjang 100 mm (10 cm), kedua ujungnya menunjukkan perasaan tanpa nyeri dan rasa nyeri terhebat.

Pada penelitian ini pengukuran nyeri dengan metode VAS sebagai berikut :

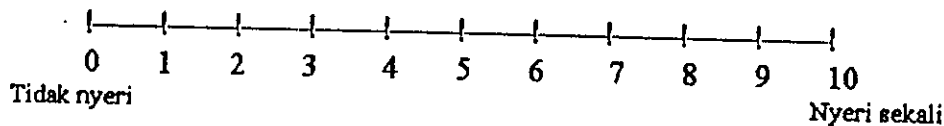
1. Nyeri istirahat / tekan



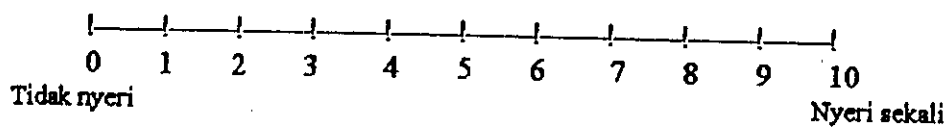
2. Duduk-berdiri



3. Berjalan 10 m



4. Naik turun-tangga



Penderita diminta menandai salah satu tempat pada garis tersebut sesuai derajat nyerinya.

III. 9. Parameter Peradangan

Selain itu juga dievaluasi perbaikan peradangan dengan mengukur lingkup gerak sendi, ukuran lingkaran lutut, dan lama kaku sendi. Juga dievaluasi indeks klinik Lequesne. Evaluasi dicatat pada hari ke-7 dan hari ke-14 pengobatan.

III. 10. Evaluasi efek samping

1. Efek Klinis :

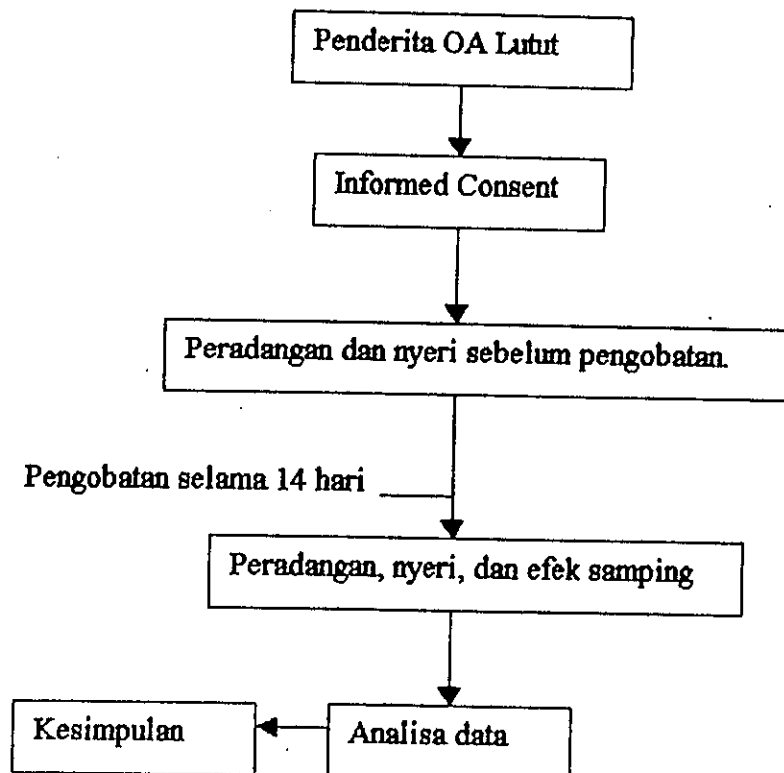
Kulit : gatal-gatal. Kepala : pusing, nyeri. Mata : ikterus. Kardiovaskuler : berdebar-debar, sesak nafas, keringat dingin. Pencernaan : mulut terasa kering, nafsu makan menurun, mual, muntah darah, nyeri perut, berak darah, diare, konstipasi. Saluran kemih : kencing seperti teh, kencing berdarah.

Efek samping klinis diamati dan dicatat setiap hari sampai penelitian selesai. Apabila terjadi efek samping yang membahayakan maka penelitian untuk penderita tersebut akan distop, dan akan mendapat perawatan akibat efek samping tersebut.

2. Laboratorium :

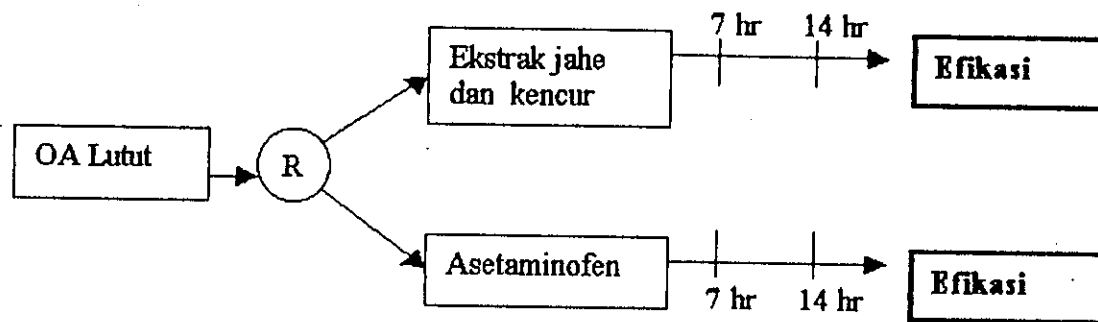
Nilai laboratorium sebelum pengobatan dibandingkan dengan nilai laboratorium pada hari ke-14 pengobatan, yaitu nilai dari : Hb, lekosit, trombosit, gula darah sewaktu, ureum, kreatinin, SGOT, SGPT, dan asam urat.

III. 11. Alur Penelitian



Gambar.3. Alur kerja penelitian

III. 12. Desain Studi



Gambar.4. Desain Studi Paralel

Keterangan : R = pemberian obat ; 7 hr = evaluasi hari ke 7 ; 14 hr = evaluasi hari ke 14

III. 13. Analisa hasil penelitian :

Data akan dimasukkan ke dalam program SPSS versi 10.05. Analisa statistik untuk uji beda data karakteristik pasien yang meliputi : umur, jenis kelamin, indek massa tubuh, jenis pekerjaan, lama sakit, derajat OA lutut, dan nilai laboratorium menggunakan *student's t test* atau *fisher's exact test*. Uji t berpasangan atau tak berpasangan digunakan untuk analisa beda respon terapi, dengan perkiraan *confidence interval* adalah 95 %.. Sedangkan gejala klinis yang dicurigai sebagai efek samping akan dicatat sebagai laporan.

III. 14. Etika Penelitian

Penelitian ini dijalankan setelah mendapatkan perijinan dari komisi etika penelitian fakultas kedokteran Undip / RS Dr Kariadi Semarang. Para relawan sebelum menjalani penelitian diminta untuk menandatangani *informed consent* setelah dijelaskan dan memahami mengenai tujuan dan prosedur penelitian serta kemungkinan efek samping yang terjadi.

Obat Remago (ekstrak jahe-kencur) yang digunakan dalam penelitian ini telah diuji oleh Balai POM dengan hasil : tidak mengandung jenis obat anti analgetik maupun obat anti inflamasi non stereroid (asetaminofen, asam mefenamat, fenilbutason, piroksikam, prednison, deksametason).

BAB IV HASIL PENELITIAN

Selama 4 bulan (Oktober 2003 s/d Januari 2004) diperoleh 46 penderita OA lutut yang memenuhi kriteria penelitian. Penderita didapat dari poliklinik Penyakit dalam. Penderita dibagi dalam kedua kelompok perlakuan melalui proses randomisasi. Kelompok pertama mendapat terapi dengan asetaminofen dosis 1500 mg perhari, sedangkan kelompok kedua mendapat ekstrak jahe-kencur (capsul Remago) dengan dosis 2000 mg perhari dalam tiga kali pemberian. Kedua kelompok minum obat selama 14 hari berturut-turut. Kemudian dibandingkan antara sebelum terapi, setelah pengobatan 7 hari, dan setelah pengobatan 14 hari. Semua penderita dapat menjalani penelitian sesuai aturan, tidak ada yang *drop out*.

IV. 1. Data dasar populasi penelitian

Tabel 2. Data dasar klinik dan laboratorium populasi penelitian

Variabel	Jahe-kencur (n=23)	Asetaminofen (n=23)	P
Umur (<i>mean</i> ± SD tahun)	49,6 ± 6,4	51,4 ± 6,8	0,38
Jenis kelamin :			
Wanita	23	23	1,00
Pria	-	-	
BMI (<i>mean</i> ± SD kg/m ²)	25,9 ± 3,2	27,1 ± 3,8	0,23
Pekerjaan :			
Ibu rumah tangga	6	8	0,75
Buruh pabrik	11	10	
Guru / dosen	4	2	
Pedagang	2	3	

Lama Sakit (<i>mean</i> ± SD)	3,26 ± 2,53	2,91 ± 2,35	0,63
Derajat OA radiologis :			
Derajat 1	4	2	0,75
Derajat 2	12	13	
Derajat 3	7	8	
Laboratorium (<i>mean</i> ± SD):			
Hemoglobin	11,93 ± 0,87	12,16 ± 1,13	0,45
Lekosit	7161,30 ± 1656,52	7773,91 ± 1664,02	0,22
Trombosit	287695,65 ± 70344,89	290347,83 ± 67169,80	0,89
Gula darah sewaktu	101,08 ± 10,34	99,13 ± 19,31	0,67
Ureum	27,13 ± 8,04	26,13 ± 7,31	0,66
Kreatinin	1,05 ± 0,27	1,03 ± 0,23	0,85
SGOT	23,08 ± 7,12	23,13 ± 5,61	0,98
SGPT	27,43 ± 7,64	25,00 ± 7,53	0,28
Asam urat	4,97 ± 0,89	5,09 ± 1,01	0,668

Keterangan : BMI = Body Mass Index, SD = Standar Deviasi.

Data karakteristik meliputi varian : umur, jenis kelamin, status gizi, jenis pekerjaan, lama menderita sakit OA lutut, dan derajat sakit OA lutut menurut radiologis. Dalam uji homogenitas kedua kelompok secara statistik homogen pada semua varian yang diuji dimana nilai P masing-masing adalah > 0,05. Usia terbanyak pada kelompok Jahe-kencur adalah 41-50 tahun yaitu sebanyak 13 orang (57%). sedangkan pada kelompok asetaminofen usia terbanyak adalah 51-60 tahun yaitu sebanyak 12 orang (52%). Pada kelompok jahe kencur usia termuda adalah 36 tahun, usia tertua 66 tahun. Kelompok asetaminofen usia termuda 39 tahun, usia tertua 67 tahun. Jenis kelamin pada kedua kelompok semuanya wanita. Status gizi, kelompok Jahe- kencur yang obesitas berjumlah 6 orang (26%) sedangkan pada asetaminofen yang obesitas berjumlah 12 orang. Dengan demikian kelompok asetaminofen jumlah yang obesitas 2 kali lebih banyak dari kelompok jahe-kencur yang obesitas.

Jenis pekerjaan yang terbanyak pada kedua kelompok adalah buruh pabrik, masing-masing 11 orang pada kelompok jahe-kencur dan 10 orang pada kelompok asetaminofen. Lama sakit yang diderita pada kedua kelompok terbanyak 1-5 tahun, masing-masing 20 orang pada kelompok jahe kencur dan 22 orang pada kelompok asetaminofen. OA lutut derajat 2 terbanyak pada kelompok jahe-kencur maupun kelompok asetaminofen yaitu 12 orang pada kelompok jahe-kencur dan 13 orang pada kelompok asetaminofen.

Penyakit lain yang ditemukan pada kedua kelompok adalah :

- hipertensi : 1 orang pada kelompok jahe-kencur dan 3 orang pada kelompok asetaminofen.
- dislipidemi : 1 orang pada kelompok jahe-kencur dan 1 orang pada kelompok asetaminofen
- anemia : 2 orang pada kelompok jahe-kencur dan 3 orang pada kelompok asetaminofen.
- asma bronkial : 2 orang pada kelompok jahe-kencur dan tidak ditemukan pada kelompok asetaminofen.
- gastritis : 5 orang pada kelompok jahe-kencur dan 2 orang pada kelompok asetaminofen.
- vertigo : 1 orang pada kelompok jahe-kencur dan tidak ditemukan pada kelompok asetaminofen.

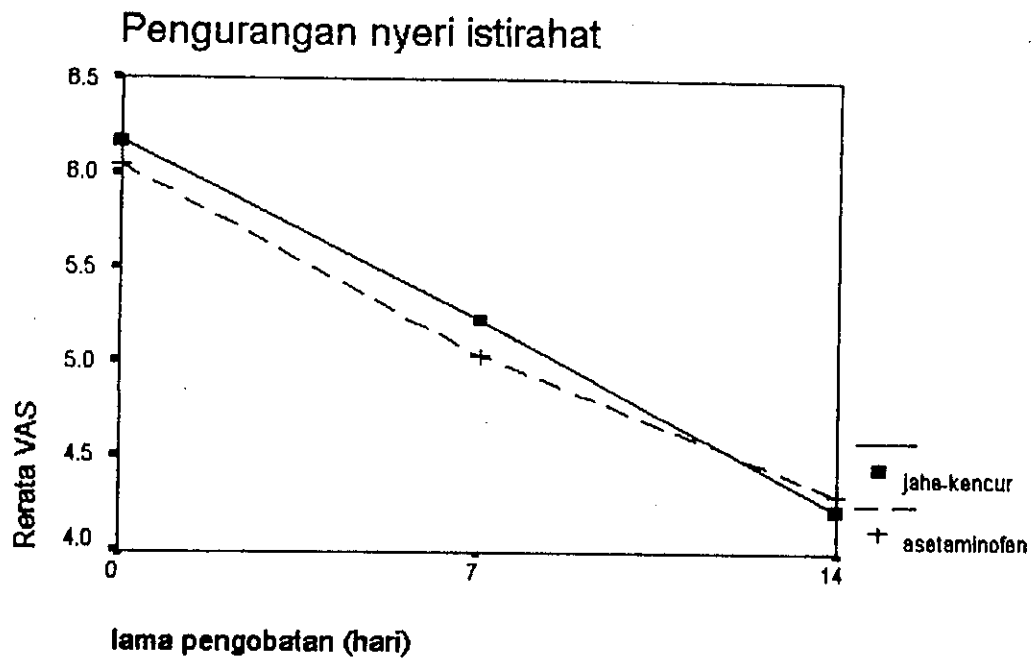
Sedangkan yang tidak ditemukan penyakit lain 11 orang pada kelompok jahe-kencur dan 14 orang pada kelompok asetaminofen. Dalam uji homogenitas berdasarkan penyakit lain yang diderita pada kedua kelompok, nilai P yang diperoleh adalah 0,44.

Data dasar pemeriksaan laboratorium pada kedua kelompok meliputi pemeriksaan kadar hemoglobin, leukosit, trombosit, gula darah sewaktu, ureum, kreatinin, SGOT, SGPT, dan asam urat. Semua penderita telah diperiksa oleh suatu metode pemeriksaan yang sama dan oleh laboratorium klinik yang sama pula.

Pemeriksaan laboratorium ini dilaksanakan sesaat sebelum diberikan terapi. Semua pemeriksaan laboratorium dilaksanakan di lokasi penelitian (poliklinik penyakit dalam). Darah penderita yang akan diperiksa diambil dari darah vena.

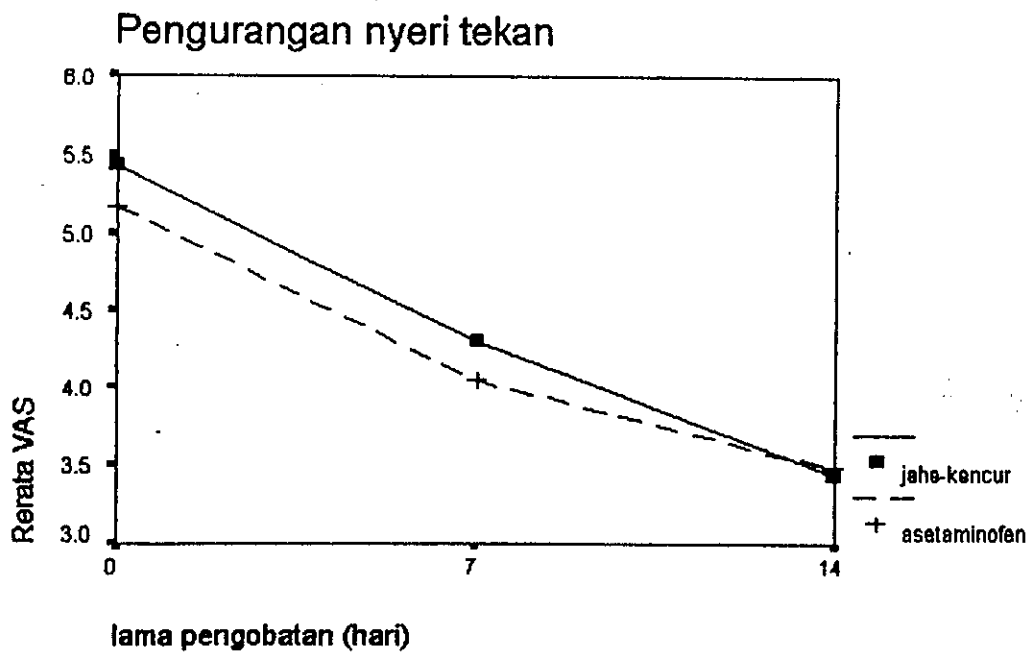
Hasil uji homogenitas data laboratorium menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara dua kelompok. Masing-masing mempunyai nilai $P > 0,05$.

IV. 2. Efikasi pengurangan nyeri



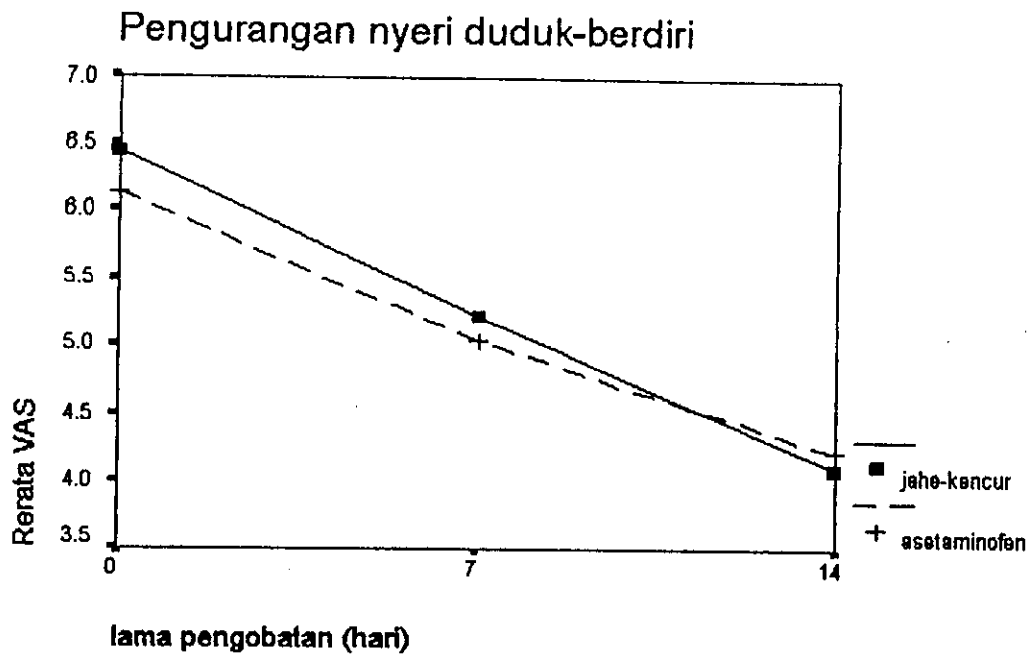
Gambar.5. Pengurangan nyeri istirahat

Keterangan : Pengurangan nyeri istirahat hari ke 7 : $P= 0,843$; hari ke 14 : $P= 0,372$



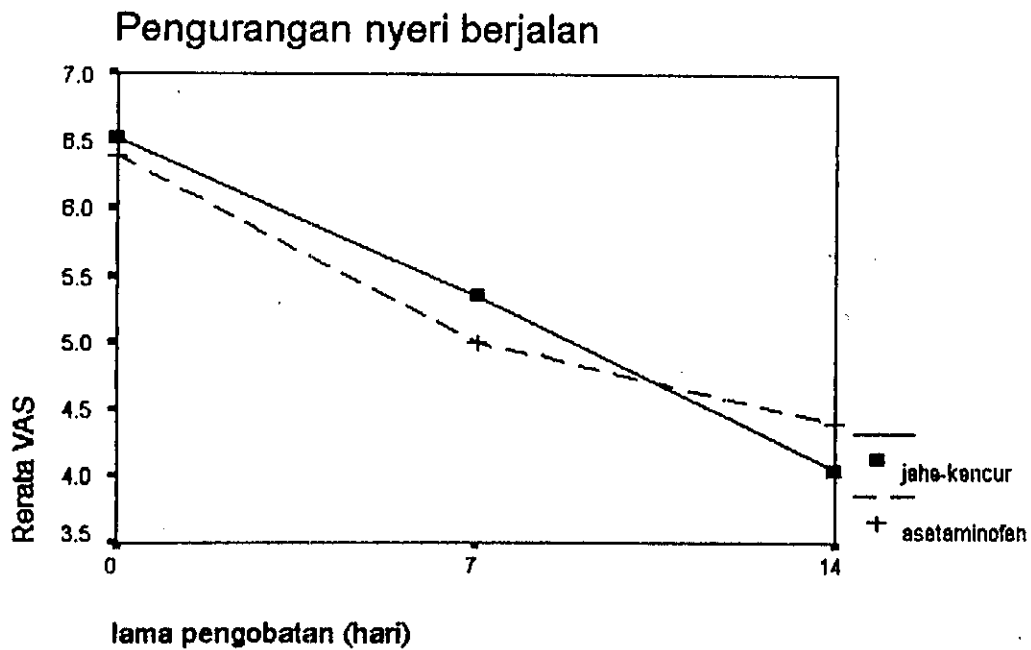
Gambar.6. Pengurangan nyeri tekan

Keterangan : Pengurangan nyeri tekan hari ke 7 : $P=0,623$; hari ke 14 : $P= 0,424$



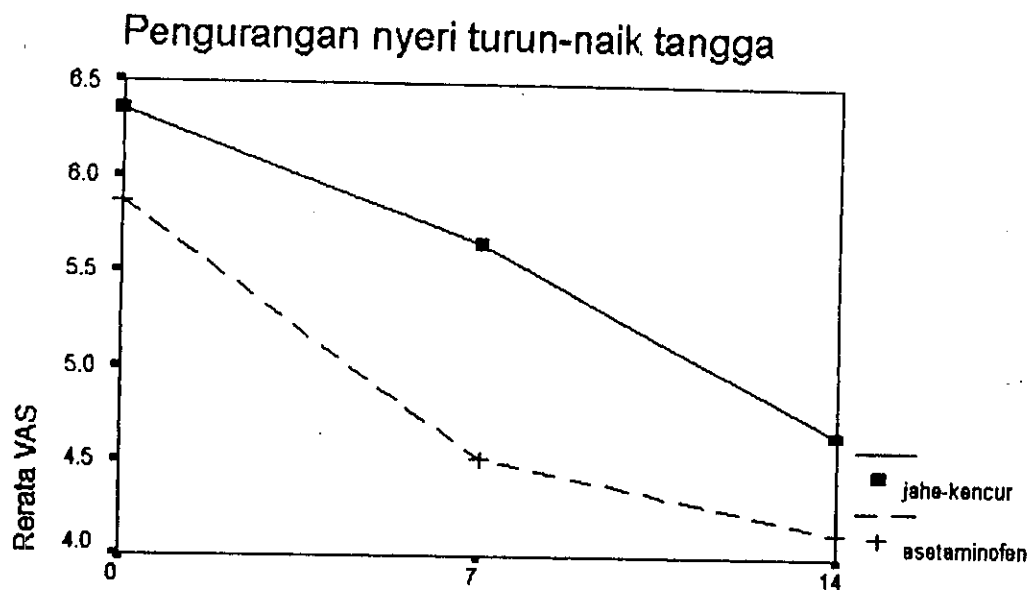
Gambar.7. Pengurangan nyeri duduk-berdiri

Keterangan : Pengurangan nyeri duduk-berdiri hari ke 7 : $P = 0,512$; hari ke 14 : $P = 0,170$



Gambar.8. Pengurangan nyeri berjalan

Keterangan : Pengurangan nyeri berjalan hari ke 7 : $P = 0,311$; hari ke 14 : $P = 0,157$

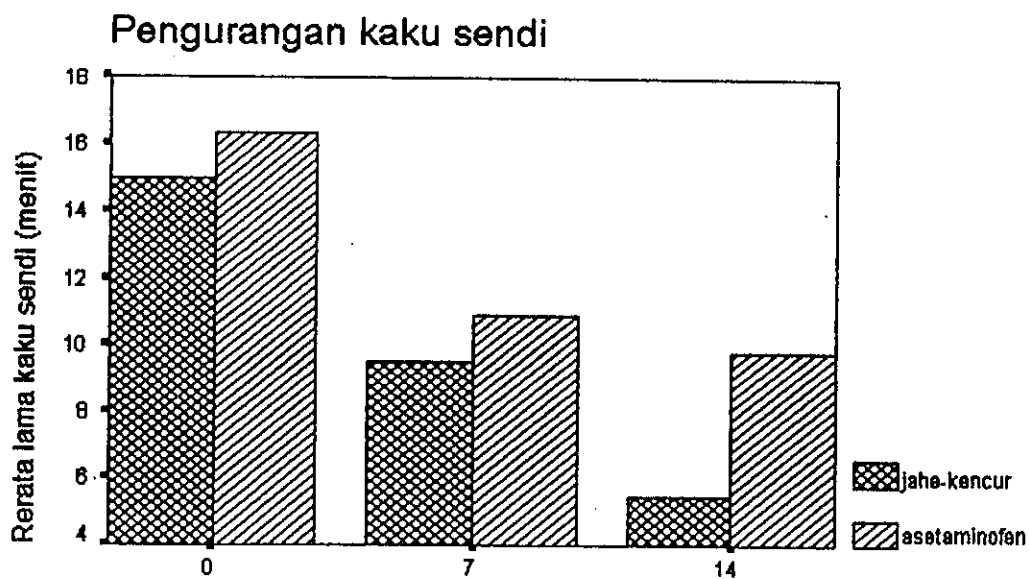


lama pengobatan (hari)

Gambar.9. Pengurangan nyeri turun-naik tangga

Keterangan : Pengurangan nyeri turun-naik tangga hari ke 7 : $P = 0,003$; hari ke 14 : $P = 0,874$

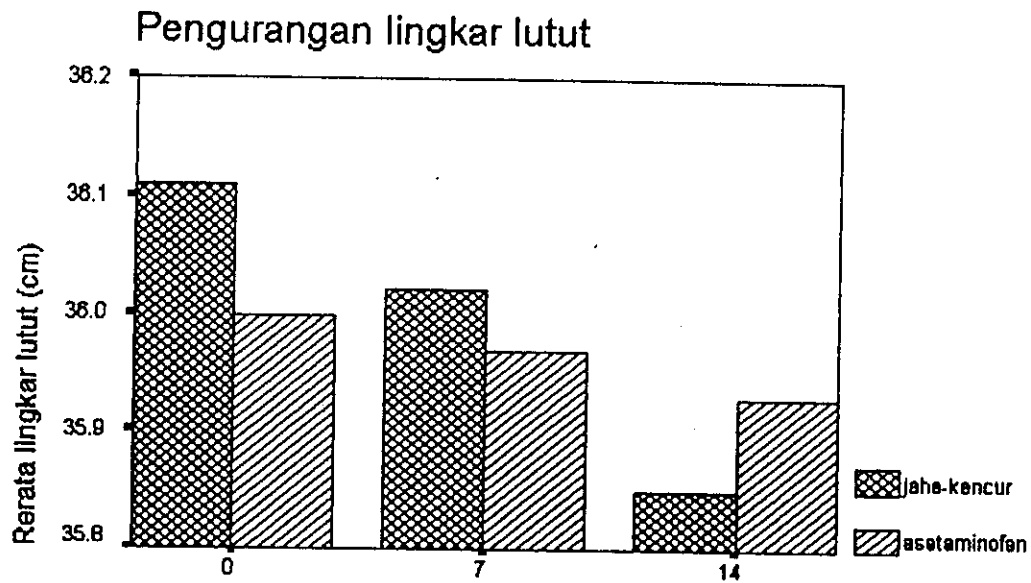
IV. 3. Hasil terapi terhadap parameter peradangan penderita OA lutut



Lama Pengobatan (hari)

Gambar.10. Pengurangan kaku sendi

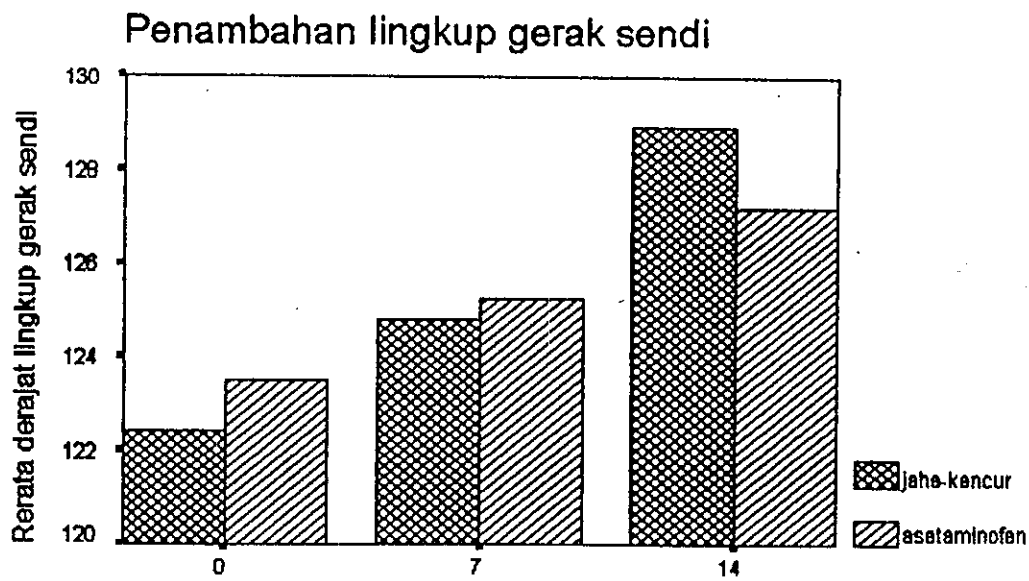
Keaterangan : Pengurangan kaku sendi hari ke 7 : $P = 0,691$; hari ke 14 : $P = 0,018$



lama pengobatan (hari)

Gambar.11. Pengurangan lingkaran lutut

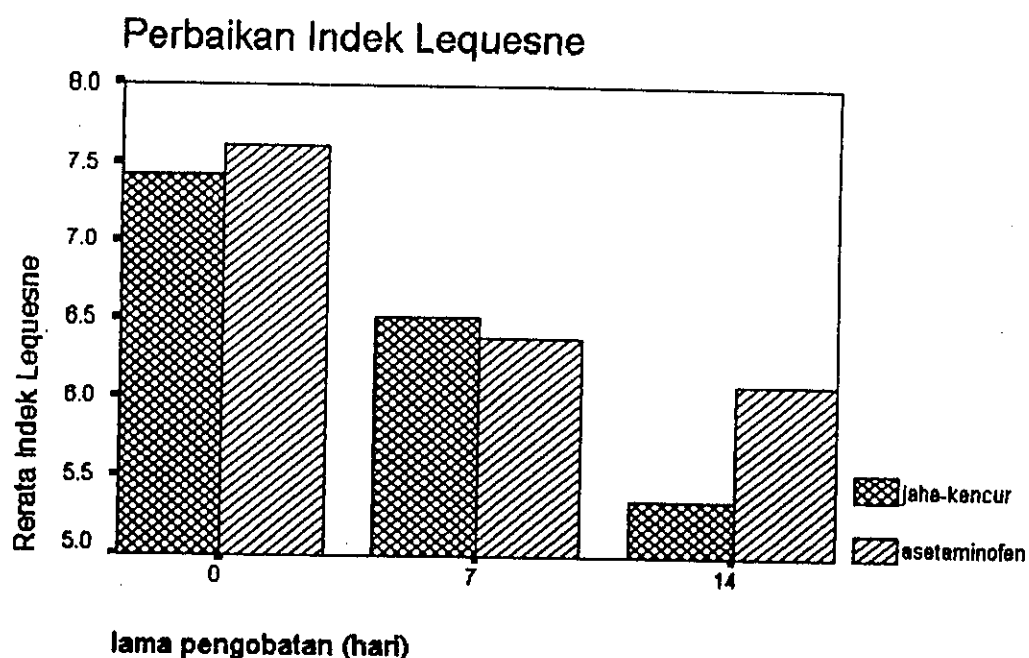
Keterangan : Pengurangan lingkaran lutut hari ke 7 : $P = 0,164$; hari ke 14 : $P = 0,002$



lama pengobatan (hari)

Gambar.12. Penambahan lingkup gerak sendi

Keterangan : Penambahan lingkup gerak sendi hari ke 7 : $P = 0,419$; hari ke 14 : $P = 0,002$



Gambar.13. Perbaikan Indek Lequesne

Keterangan : Perbaikan Indek Lequesne hari ke 7 : $P = 0,111$; hari ke 14 : $P = 0,006$

IV.4. Efek samping klinis

Tabel.3. Efek samping klinis yang timbul pada hari ke 14

Efek samping	Jahe – kencur (n=23)	Asetaminofen (n=23)
Gatal-gatal	-	-
Pusing berputar	-	-
Nyeri kepala	-	-
Mata kekuningan	-	-
Mulut kering	-	-
Berdebar-debar	-	-
Sesak nafas	-	-
Keringat dingin	-	-
Nafsu makan menurun	-	-
Mual	1	-
Muntah darah	-	-
Nyeri perut	-	-
Kencing seperti teh	-	-
Kencing berdarah	-	-
Diare	-	-
konstipasi	-	-

Pada kelompok jahe-kencur dijumpai 1 orang yang mengeluh mual setelah menjalani pengobatan hari ke 2 dan ke 3, namun gejala mual menghilang dengan sendirinya setelah pengobatan diteruskan hari ke 4 sampai hari ke 14. Pada kelompok asetaminofen tidak dijumpai efek samping klinis selama pengobatan.

IV.5. Efek samping laboratorium setelah terapi

Tabel 4. Nilai laboratorium setelah terapi hari ke 14

Laboratorium setelah terapi	Jahe – kencur (mean ± SD)	Asetaminofen (mean ± SD)	P
- Hemoglobin	11,89 ± 1,07	12,06 ± 0,98	0,580
- Lekosit	7071,30 ± 1735,10	7559,57 ± 1564,69	0,322
- Trombosit	299130,43 ± 61580,92	267004,35 ± 49675,59	0,058
- Gula darah sewaktu	101,17 ± 15,61	101,26 ± 13,93	0,984
- Ureum	25,82 ± 5,81	27,21 ± 8,52	0,521
- Kreatinin	0,92 ± 0,21	0,92 ± 0,24	0,917
- SGOT	20,78 ± 5,24	21,04 ± 6,87	0,885
- SGPT	24,08 ± 8,30	25,78 ± 9,22	0,516
- Asam urat	4,79 ± 0,97	4,69 ± 1,27	0,756

Sehari setelah selesai pengobatan, dilakukan pemeriksaan laboratorium. Ternyata pada kelompok jahe-kencur maupun kelompok asetaminofen nilai rata-rata jenis laboratorium yang diperiksa semuanya masih dalam batas normal dan tidak berbeda bermakna.

BAB V PEMBAHASAN

V.1. Karakteristik populasi penelitian.

Rerata umur populasi penelitian pada kelompok jahe-kencur adalah 49,9 tahun simpang baku 6,4, kelompok asetaminofen rerata umur 51,4 tahun simpang baku 6,8, dalam uji homogenitas tidak berbeda bermakna ($P = 0,38$). Secara proporsional, umur kelompok asetaminofen lebih banyak yang berusia di atas 50 tahun yaitu berjumlah 12 orang (52%), dibanding kelompok jahe-kencur berjumlah 7 orang (30%). Populasi penelitian, baik kelompok jahe-kencur maupun kelompok asetaminofen semuanya berjenis kelamin wanita.

Status gizi pada kedua kelompok secara statistik rerata BMI (*body mass index*) tidak beda bermakna, dengan uji homogenitas nilai $P = 0,23$. Secara proporsi, kelompok asetaminofen yang obesitas jumlahnya dua kali lebih banyak dibandingkan kelompok jahe-kencur. Kelompok asetaminofen jumlah yang obesitas 12 orang (52%), sedangkan kelompok jahe-kencur yang obesitas berjumlah 6 orang (26%).

Jenis pekerjaan pada kedua kelompok yang terbanyak berprofesi sebagai buruh pabrik, 11 orang (48%) pada kelompok jahe-kencur dan 10 orang (43%) pada kelompok asetaminofen. Buruh pabrik banyak aktivitas angkat junjung dan berjalan kaki, sehingga sendi lutut sebagai sendi penunpu akan mendapat tekanan yang besar, dengan demikian faktor mekanik berperan sebagai predisposisi terjadinya OA lutut.

Lama sakit OA lutut pada populasi penelitian, kelompok asetaminofen terbanyak 1-5 tahun yaitu 20 orang (87%), kelompok jahe-kencur terbanyak juga 1-5 tahun yaitu 22 orang (97%).

Stadium penyakit secara radiologis, pada kedua kelompok yang terbanyak menderita OA lutut derajat II, masing-masing 12 orang (52%) pada kelompok jahe-kencur dan 13 orang (57%) pada kelompok asetaminofen.

Semua populasi penelitian yang didapatkan mampu mengikuti penelitian sampai selesai, tidak ada yang *drop out*.

V.2. Perbandingan efikasi terapi terhadap pengurangan nyeri.

Hasil terapi terhadap pengurangan nyeri pada evaluasi hari ke 7, tidak berbeda bermakna ($P > 0,05$) antara kelompok jahe-kencur dengan kelompok asetaminofen untuk nyeri istirahat ($P = 0,813$), nyeri tekan ($P = 0,623$) nyeri duduk-berdiri ($P = 0,512$), dan nyeri berjalan ($P = 0,311$). Namun pada nyeri turun-naik tangga didapatkan beda yang bermakna ($P = 0,03$), dimana kelompok asetaminofen lebih unggul dibandingkan dengan kelompok jahe-kencur. (lihat gambar 5, 6, 7, 8, dan 9).

Pada evaluasi hari ke 14, tidak didapatkan beda yang bermakna antara kelompok jahe-kencur dengan kelompok asetaminofen untuk nyeri istirahat ($P = 0,372$), nyeri tekan ($P = 0,424$), nyeri duduk-berdiri ($P = 0,170$), nyeri berjalan ($P = 0,311$), maupun nyeri turun-naik tangga ($P = 0,874$), seperti yang terlihat pada gambar 5, 6, 7, 8, dan 9.

Dari hasil tersebut di atas, dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pengurangan parameter nyeri OA lutut antara kelompok jahe-kencur dibandingkan dengan kelompok asetaminofen.

V.3. Perbandingan hasil terapi terhadap parameter peradangan OA lutut

Evaluasi pada hari ke 7 terhadap parameter peradangan pada OA lutut tidak didapatkan perbedaan yang bermakna untuk pengurangan kaku sendi ($P = 0,691$), pengurangan ukuran lingkaran lutut ($P = 0,164$), maupun perbaikan lingkup gerak sendi ($P = 0,419$). Untuk perbaikan derajat OA lutut secara klinis menurut index Lequesne juga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($P = 0,111$). (lihat gambar 10, 11, 12, dan 13).

Evaluasi pada minggu kedua, diperoleh perbedaan yang bermakna pada pengurangan kaku sendi ($P = 0,018$), pengurangan ukuran lingkaran lutut ($P = 0,002$), perbaikan lingkup gerak sendi ($P = 0,002$). Perbaikan derajat OA lutut secara klinis menurut index Lequesne juga terdapat perbedaan yang bermakna ($P = 0,006$). (lihat gambar 10, 11, 12, dan 13).

Dengan demikian, ternyata kelompok jahe-kencur lebih unggul dalam mengurangi gejala peradangan pada penderita OA lutut dibandingkan kelompok asetaminofen setelah menjalani terapi hari ke 14.

V.4. Efek samping

Secara klinis pada kelompok asetaminofen tidak dijumpai keluhan. Pada kelompok jahe-kencur didapatkan 1 orang yang mengeluh mual setelah minum obat hari kedua dan ketiga, namun hari keempat sampai hari ke empatbelas mual menghilang dan tidak dijumpai keluhan lain. Pada orang yang mengeluh mual tersebut mempunyai riwayat gangguan sakit maag ringan.

Hasil perbandingan nilai laboratorium sebelum maupun sesudah terapi hari ke 14, antara kelompok jahe-kencur dibanding kelompok asetaminofen tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik untuk pemeriksaan hemoglobin, lekosit, trombosit, gula darah sewaktu, ureum, kreatinin, SGOT, SGPT, dan asam Urat.

BAB VI PENUTUP

VI.1. Kesimpulan

1. Untuk pengurangan nyeri penderita OA lutut:
 - Evaluasi pengobatan hari ke 7:
 - ~ untuk nyeri turun-naik tangga kelompok asetaminofen lebih baik dibanding kelompok jahe-kencur.
 - ~ untuk nyeri istirahat, nyeri tekan, nyeri duduk-berdiri dan nyeri berjalan kelompok jahe-kencur tidak beda bermakna dengan kelompok asetaminofen.
 - Evaluasi pengobatan hari ke 14, kelompok jahe-kencur tidak beda bermakna dengan kelompok asetaminofen.
2. Untuk pengurangan gejala peradangan penderita OA lutut
 - Evaluasi pengobatan hari ke 7 pada kedua kelompok tidak ada perbedaan yang bermakna.
 - Evaluasi pengobatan hari ke 14, kelompok jahe-kencur lebih baik dibanding kelompok asetaminofen.
3. Terdapat efek pada sistem saluran pencernaan berupa mual pada kelompok jahe-kencur (1 orang), namun efek tersebut dapat ditoleransi dengan baik.
4. Pada kelompok asetaminofen tidak ditemukan efek samping.
5. Pada kedua kelompok, hasil pemeriksaan laboratorium hemoglobin, leukosit, trombosit, gula darah sewaktu, ureum, kreatinin, SGOT, SGPT, dan asam urat menunjukkan nilai yang normal setelah menjalani pengobatan.

VI.2. Saran

1. Perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak dan dilakukan di beberapa tempat sehingga diharapkan kesimpulan yang diperoleh lebih dapat digeneralisasikan.
2. Waktu pengobatan lebih lama lagi, sehingga efek terapi dan efek samping dapat diamati lebih lanjut.
3. Dosis dan cara pemberian ekstrak jahe yang lebih variatif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Paul AI. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents ; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In : Goodman, Gilman, eds. The Pharmacological basic of therapeutics. 8th edition. Toronto : Mc Graw Hill, 1991: (1) : 638 - 59
2. Robbers JE, Tyler VE. Tyler's Herbs of choice: the therapeutic use of phytomedicinals. New York: Haworth Press ; 1999.
3. Srivastava K, Mustafa T. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. Hypotheses. 1992 Dec ; 39 (4) : 342-8.
4. R.D. Altman, K.C. Marcusen. Effect of a Ginger on Knee Pain in Patients With Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. Nov 2001 : (44) : (11) : 2531-8.
5. Yun Astuti, Dian S, M W Winarno. Tanaman Kencur (*Kaempferia galanga L*) ; Informasi tentang Fitofarmaka dan Efek Farmakologi. Dalam : *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*, Jakarta 1996 : 26-7.
6. Wanajak K. Anti Gastric Ulcer Activity of *Kaempferia galanga* Linn. [http: // www.grad.cmu.ac.th/abstract/1999/med/abstract/med_990009.html](http://www.grad.cmu.ac.th/abstract/1999/med/abstract/med_990009.html).
7. Pelletier JP, Pelletier JM, Howell D. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. In : Koopman WJ, *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia : Lippincot Williams & Wilkins. 2001 : (2) : 2105-209
8. Suyanto H. Patogenesis Osteoarthritis. Dalam : Soemanto P, Suharti C, Hussein G, eds. PIT VI 2002. Semarang : BP Undip. 2002 : 277-89
9. Suyanto H. Management osteoarthritis with obesity patients. Dalam : Hadi M, Hirnan, Hussein G, eds. PIT VII 2003. Semarang : BP Undip. 2003 : 21-32.
10. Moskowitz RW. Primary Osteoarthritis : Epidemiology, Clinical Aspect and General Management. *Am J Med*, 2001 ; 83 (suppl 5a) : 5 - 10.
11. Sharma L, Lou C, Cahue, et al. The Mechanism of the Effect of Obesity in the Knee Osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2000 ; 43 (3) : 568 - 75.
12. Harry I, Bambang H. Masalah dan Penanganan Osteoarthritis Sendi Lutut. Simposium Gangguan Muskuloskeletal. Jakarta, 16 April 1994
13. Sayan W. Perkembangan baru dalam patogenesis dan penatalaksanaan osteoarthritis. Dalam : Julius, Asman M, Wizhar S, eds. Naskah lengkap Pertemuan Ilmiah Berkala - I Ilmu Penyakit Dalam 2000. Padang: BP Univ.Andalas, 2000 : 49 - 59.
14. Menkes CJ. Radiographic criteria for clasification of oostearthritis. *J. Rheumatol*. 1991 ; 18 (supl 27) : 13-5
15. Brandt KD, File RS, Braunstein EM, et al. Radiographic grading of the severity of knee osteoarthritis ; Relation of Kellgren and Lawrence grade to a grade based on joint space narrowing and correlation with arthroscopic evidence of articular cartilage degeneration. *Arthr.Rheum*, 1991 ; 34 (11) : 1381-6.
16. Classens AAMC, Schouten JSAG, Van den Ouweland FA, et al. Do clinical findings associate with radiographic osteoarthritis of the knee. *Ann. Rheum.Dis*. 1990 ; 49 : 771-4
17. Altman RD. Criteria for Classification of clinical osteoarthritis. *J. Rheumatol*. 1991 ; 18 (supl 27) : 10-2
18. Lequesne MG, Samson M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints. *J. Rheumatol*, 1991 : 18 (supl 27) : 16-8.

19. Brooks PM. NSAIDs. In : Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London: Mosby, 1998 : 3.5.1 – 6
20. Kiuchi F, Iwakami S, Shibuya M, Hanaoka F, Sankawa U. Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. Chem Pharm Bull; 1992 ; 40 : 387 – 91.
21. Jiang H. Tumeric. http://www.naturalhealthnotebook.com/Herbs/Latin_Herbs/Genus-C/Curcuma_Longa.htm
22. Sri Yuliani. Prospek Pengembangan Obat Tradisional Menjadi Obat Fitofarmaka. <http://pustaka bogor.net/publ/jp3/jp203-41.htm>
23. Wahyu W. Proses Produksi Kapsul Remago. Semarang, R&D Departemen PT Sidomuncul, 2003.
24. Wahyu W. Laporan Penelitian Uji Toksisitas Akut Remago Pada Tikus Putih Galur SD. Semarang, Laboratorium R&D dan QC PT Sidomuncul, 2003.