

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar belakang**

Natrium diklofenak merupakan obat golongan antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dengan efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik yang digunakan secara luas pada nyeri akut, subakut, dan kronis.<sup>1</sup> Lebih dari 111 juta resep OAINS telah dikeluarkan di Amerika Serikat.<sup>2</sup> Natrium diklofenak dan ibuprofen merupakan OAINS yang tersering digunakan, dengan penjualan natrium diklofenak mencapai 18% dari total penjualan global, tertinggi kedua setelah ibuprofen.<sup>3</sup>

Natrium diklofenak umum digunakan untuk kondisi yang berkaitan dengan nyeri kronis pada muskuloskeletal, seperti artritis reumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosa, spondiloarthritis, dan artritis gout.<sup>1</sup> Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, prevalensi penyakit sendi di Indonesia merupakan yang tertinggi diantara penyakit-penyakit tidak menular lainnya yaitu sebesar 24,7%, menurun 5,5% dari tahun 2007.<sup>4,5</sup>

Salah satu kelebihan utama dari natrium diklofenak adalah kemampuannya untuk memblokir isoenzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) 10 kali lipat lebih besar dibandingkan dengan OAINS lain. Hal ini menyebabkan berkurangnya insiden gangguan gastrointestinal, tukak lambung, dan perdarahan gastrointestinal. Obat ini sudah tersedia bentuk-bentuk generiknya sehingga bisa didapatkan dengan harga yang lebih murah.<sup>1</sup> Penelitian yang dilakukan oleh

Meinicke J et al membuktikan bahwa natrium diklofenak memiliki efektivitas lebih baik daripada ibuprofen dalam pengobatan artritis reumatoid.<sup>6</sup> Dosis harian natrium diklofenak adalah 100 sampai 200 mg yang dibagi menjadi beberapa dosis.<sup>7</sup>

Efek samping natrium diklofenak terjadi pada kira-kira 30% penderita, baik pada pasien lanjut usia dimana organ-organnya telah mengalami penurunan fungsi maupun pada pasien sehat.<sup>8-10</sup> Salah satu efek sampingnya yaitu gangguan fungsi ginjal.<sup>8</sup> Obat ini dapat menyebabkan oliguria yang disebabkan oleh menurunnya aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus ginjal.<sup>11</sup> Pada keadaan tersebut akan terjadi retensi atau kegagalan ekskresi berbagai produk metabolisme protein seperti urea, kreatinin, dan asam urat. Adanya produk-produk metabolisme protein tersebut pada plasma darah dapat digunakan sebagai indikator kegagalan fungsi ginjal meskipun kurang sensitif.<sup>12</sup> Selain itu, penggunaan natrium diklofenak juga sering dikaitkan dengan terjadinya nekrosis papiler.<sup>13</sup> Penggunaannya dalam jangka waktu lama pada penyakit-penyakit kronis tentu saja akan meningkatkan risiko efek samping terhadap ginjal.

Sebelumnya sudah ada beberapa penelitian yang berhasil membuktikan gangguan fungsi ginjal pada penggunaan natrium diklofenak berbagai dosis selama  $\geq 14$  hari. Pada penelitian "*Adverse Effects of Diclofenac Sodium on Renal Parenchyma of Adult Albino Rats*" oleh Talat Yasmeen et al disebutkan bahwa pemberian natrium diklofenak dosis 2 mg/kg/hari selama 14 hari pada tikus albino menyebabkan destruksi pada tubulus kontortus proksimal dan distal ginjal.<sup>14</sup> Pada penelitian lain yang berjudul "*Ultrastructural Alterations in Renal Tissues of*

*Rabbits Induced by Diclofenac Sodium (Voltaren)*” oleh Noory T. Taib et al disebutkan bahwa pemberian natrium diklofenak dosis 1,5 mg/kgBB selama 70 hari menyebabkan perubahan ultrastruktural pada ginjal yang bermakna.<sup>15</sup> J. S. Aprioku et al juga melakukan penelitian berjudul “*Renal Effects of Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs in Albino Rats*” yang membuktikan bahwa pemberian natrium diklofenak dosis 2 mg/kg dan 4 mg/kg per oral selama 28 hari menyebabkan perbedaan kadar ureum, kreatinin serum, dan AST yang signifikan, tetapi tidak menyebabkan perbedaan signifikan pada kadar protein total.<sup>16</sup>

Urea adalah produk sisa metabolisme protein dengan berat molekul rendah yang bebas disaring oleh glomerulus ginjal.<sup>13,16</sup> Pada sebagian besar penelitian klinis dan toksikologi, ureum biasanya digunakan sebagai penanda fungsi ginjal.<sup>16</sup> Kadar ureum dipengaruhi oleh banyak faktor seperti diet tinggi protein, sepsis, luka bakar, trauma, dehidrasi, perdarahan gastrointestinal, dan pada penggunaan obat kortikosteroid atau tetrasiklin.<sup>13,17</sup> Meskipun demikian, di Indonesia ureum masih lazim digunakan untuk mengecek fungsi ginjal, baik dalam klinik maupun penelitian karena mudah dilakukan dan relatif murah.<sup>18</sup>

Penelitian mengenai toksisitas natrium diklofenak pada ginjal masih terbatas, padahal obat ini digunakan secara luas di masyarakat. Penelitian sebelumnya sudah pernah membuktikan efek pemberian natrium diklofenak terhadap kadar ureum, tetapi dosis yang digunakan jauh diatas dosis lazim. Sementara itu, penelitian yang menggunakan natrium diklofenak dosis lazim tidak meneliti kadar ureum sebagai indikator penurunan fungsi ginjal. Oleh sebab itu, melalui penelitian ini penulis ingin mengetahui efek pemberian natrium

diklofenak dosis lazim yaitu 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB terhadap kadar ureum sebagai indikator penurunan fungsi ginjal.

## **1.2 Permasalahan penelitian**

Apakah pemberian natrium diklofenak dosis 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB secara per oral memberikan perbedaan terhadap kadar ureum tikus wistar?

## **1.3 Tujuan penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Untuk mengetahui pengaruh pemberian natrium diklofenak dosis 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB secara per oral terhadap kadar ureum tikus wistar.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Menganalisis perbandingan kadar ureum tikus wistar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang diberi natrium diklofenak dosis 1,4 mg/kgBB setelah hari ke-14.
2. Menganalisis perbandingan kadar ureum tikus wistar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang diberi natrium diklofenak dosis 2,8 mg/kgBB setelah hari ke-14.
3. Menganalisis perbandingan kadar ureum tikus wistar antara kelompok perlakuan yang diberi natrium diklofenak dosis 1,4 mg/kgBB dengan dosis 2,8 mg/kgBB setelah hari ke-14.

#### 1.4 Manfaat penelitian

1. Sumbangan untuk ilmu pengetahuan tentang pengaruh pemberian natrium diklofenak terhadap kadar ureum.
2. Dasar pertimbangan pemilihan obat analgesik pada penanganan nyeri inflamasi.
3. Landasan bagi penelitian selanjutnya, baik pre klinik maupun klinik, untuk lebih mendalami dan menyempurnakan pemahaman mengenai efek pemberian natrium diklofenak terhadap kadar ureum.

#### 1.5 Keaslian penelitian

Penulis telah melakukan upaya penelusuran pustaka dan tidak menjumpai adanya penelitian atau publikasi sebelumnya yang telah menjawab permasalahan penelitian.

**Tabel 1.** Keaslian penelitian

<b>Artikel</b>	<b>Metode Penelitian</b>	<b>Hasil</b>
Talat Yasmeeen et al. Adverse Effects of Diclofenac Sodium on Renal Parenchyma of Adult Albino Rats. J Pak Med Assoc. 2007;57(7):349-351. <sup>14</sup>	<b>Jenis dan desain:</b> eksperimental murni dengan <i>post-test only control group design</i> . <b>Subjek:</b> tikus albino jantan. <b>Variabel bebas:</b> pemberian natrium diklofenak dosis 2 mg/kgBB selama 14 hari. <b>Variabel terikat:</b> gambaran histopatologi ginjal.	Pemberian natrium diklofenak menyebabkan kerusakan pada tubulus kontortus proksimal dan distal ginjal.
Noory T. Taib et al. Ultrastructural Alterations in Renal Tissues of Rabbits Induced by Diclofenac Sodium (Voltaren).	<b>Jenis dan desain:</b> eksperimental murni dengan <i>post-test only control group design</i> . <b>Subjek:</b> Kelinci jantan. <b>Variabel bebas:</b> pemberian natrium diklofenak dosis 1,5	Pemberian natrium diklofenak menyebabkan perubahan ultrastruktural pada

**Tabel 1.** Keaslian penelitian (lanjutan)

<b>Artikel</b>	<b>Metode Penelitian</b>	<b>Hasil</b>
Saudi Med J. 2004;25(10):1360-1365. <sup>15</sup>	mg/kgBB i.p per hari selama 70 hari. <b>Variabel terikat:</b> gambaran ultrastruktural ginjal.	ginjal yang bermakna.
J. S. Aprioku et al. Renal Effects of Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs in Albino Rats. 2013;3(3):314-325. <sup>16</sup>	<b>Jenis dan desain:</b> eksperimental murni dengan <i>post-test only control group design</i> . <b>Subjek:</b> tikus albino jantan. <b>Variabel bebas:</b> pemberian aspirin (50, 100 mg/kgBB), ibuprofen (20, 40 mg/kgBB), dan natrium diklofenak (2, 4 mg/kgBB) per oral selama 28 hari. <b>Variabel terikat:</b> kadar ureum, kreatinin serum, AST, dan protein total serum.	Pemberian aspirin, ibuprofen, dan natrium diklofenak menyebabkan perbedaan kadar ureum yang signifikan.

Keaslian usulan penelitian yang penulis ajukan didasarkan atas perbedaan pada beberapa aspek berikut:

1. **Subjek:** tikus wistar jantan.
2. **Variabel bebas:** pemberian natrium diklofenak dosis 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB per oral selama 14 hari.
3. **Lokasi:** Semarang, Jawa Tengah, Indonesia.