

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Natrium diklofenak merupakan obat golongan anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) dengan efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. NSAID adalah salah satu obat yang paling umum digunakan di seluruh dunia, dengan jumlah pengguna lebih dari 30 juta orang setiap hari.¹ Lebih dari 111 juta resep ditulis untuk NSAID di Amerika Serikat setiap tahunnya, dan NSAID menyumbang sebesar 60% dari pasar obat analgesik *over-the-counter* (OTC) di Amerika Serikat.² NSAID yang paling sering digunakan adalah diklofenak dan ibuprofen.³ Diklofenak paling umum digunakan untuk kondisi yang berkaitan dengan jenis nyeri muskuloskeletal kronis, seperti artritis rematoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosa, dan gout. Di Indonesia, penyakit sendi (30,3%) merupakan penyakit tidak menular dengan prevalensi tertinggi pada orang dewasa dan lansia.^{4,5}

Natrium diklofenak merupakan NSAID dengan potensi tinggi dan toleransi yang baik. Dosis lazim yang biasa digunakan adalah 100 sampai 200 mg per hari, diberikan dalam beberapa dosis terbagi.⁶ Efek samping terjadi pada sekitar 30% penderita, meliputi ulserasi gastrointestinal, kenaikan enzim hepar, trombositopenia, gangguan fungsi ginjal, gangguan sistem saraf pusat, serta alergi.^{7,8} Natrium diklofenak merupakan inhibitor COX yang relatif non spesifik sehingga risiko efek samping gastrointestinalnya lebih rendah dibandingkan

NSAID konvensional lainnya.⁹ Obat ini juga memiliki kelebihan dari segi biaya karena telah tersedianya bentuk generik yang relatif murah.⁵ Obat ini dapat menyebabkan oliguria dan peningkatan kadar serum kreatinin, juga nefritis interstitial.^{10,11} Penggunaannya dalam jangka waktu lama untuk penyakit-penyakit kronik tentunya akan meningkatkan risiko efek samping obat ini terhadap ginjal. Nefrotoksisitas natrium diklofenak perlu diwaspadai karena penggunaannya yang kebanyakan pada pasien lansia dimana fungsi ginjal telah menurun. Terdapat beberapa laporan kasus gagal ginjal akut setelah inisiasi dosis akut tinggi NSAID, terutama pada orang tua.^{12, 13} Beberapa kasus gagal ginjal akut pada pasien yang sehat juga telah dilaporkan.^{14, 15}

Pada penelitian-penelitian sebelumnya, telah dibuktikan bahwa penggunaan natrium diklofenak berbagai dosis selama 14 hari dapat meningkatkan risiko nefrotoksisitas obat ini. Hasil penelitian yang dilakukan Talat Yasmeen, dkk dalam "*Adverse Effects of Diclofenac Sodium on Renal Parenchyma of Adult Albino Rats*" disebutkan bahwa pemberian 2mg/kg/hari pada tikus albino menghasilkan destruksi pada tubulus ginjal.¹⁶ Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Noory T. Taib, dkk dalam "*Ultrastructural Alterations in Renal Tissues of Rabbits Induced by Diclofenac Sodium*" ditemukan bahwa pemberian natrium diklofenak dosis 1,5 mg/kgBB selama 70 hari menyebabkan perubahan ultrastruktural yang signifikan pada ginjal.¹⁷ J. S. Aprioku, dkk juga melakukan penelitian berjudul "*Renal Effects of Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs in Albino Rats*" yang menyatakan bahwa pemberian aspirin (50, 100mg/kg), ibuprofen (20, 40mg/kg), dan natrium diklofenak (2, 4mg/kg) per oral selama 28

hari, masing-masing menyebabkan perbedaan kadar serum kreatinin, ureum, dan AST yang signifikan, tetapi tidak menyebabkan perbedaan signifikan pada kadar protein total.¹⁸

Pengukuran serum kreatinin telah disarankan oleh *American College of Physicians* dalam menyaring pasien asimtomatis pada orang dewasa. Meskipun sensitivitasnya dalam mendeteksi gangguan ginjal ringan tidak terlalu tinggi, karena pemeriksaan fungsi ginjal lainnya yang lebih baik, seperti klirens kreatinin, lebih sulit dan mahal, maka serum kreatinin masih tetap digunakan dalam menilai fungsi ginjal, baik dalam klinik ataupun penelitian.¹⁹

Penelitian mengenai nefrotoksisitas natrium diklofenak masih terbatas, padahal obat ini digunakan secara luas di masyarakat. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan efek pemberian natrium diklofenak dosis tinggi terhadap kadar serum kreatinin, namun belum membuktikan efek tersebut dengan menggunakan natrium diklofenak dosis lazim. Sementara itu, penelitian lainnya yang menggunakan natrium diklofenak dosis lazim telah menunjukkan efek nefrotoksisitas natrium diklofenak terhadap histopatologi ginjal, namun belum membuktikan efek tersebut terhadap kadar serum kreatinin. Dengan demikian, melalui penelitian ini penulis ingin mengetahui efek pemberian natrium diklofenak dosis normal yaitu 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB terhadap kadar serum kreatinin 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 serum kreatinin tikus wistar?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

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

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbandingan kadar serum kreatinin 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 serum kreatinin 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 serum kreatinin 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 fungsi ginjal.
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 fungsi ginjal.

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

Artikel	Metode Penelitian	Hasil
J. S. Aprioku, dkk. Renal Effects of Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs in Albino Rats. 2013;3(3):314-325.	Jenis dan desain: eksperimental murni dengan <i>post-test only control group design</i> . Subjek: tikus albino jantan. Variabel bebas: pemberian aspirin (50, 100 mg/kg), ibuprofen (20, 40 mg/kg), dan natrium diklofenak (2, 4 mg/kg) per oral selama 28 hari. Variabel terikat: kadar ureum, serum kreatinin, AST, dan protein total serum.	Pemberian aspirin, ibuprofen, dan natrium diklofenak menyebabkan perbedaan kadar serum kreatinin yang signifikan.

Artikel	Metode Penelitian	Hasil
<p>Talat Yasmeen, dkk. Adverse effects of Diclofenac sodium on renal parenchyma of adult albino rats. J Pak Med Assoc. 2007;57(7):349-351.</p>	<p>Jenis dan desain: eksperimental murni dengan <i>post-test only control group design</i>. Subjek: tikus albino jantan. Variabel bebas: pemberian natrium diklofenak dosis 2 mg/kgBB selama 14 hari. Variabel terikat: gambaran histopatologi ginjal.</p>	<p>Pemberian natrium diklofenak menyebabkan kerusakan pada tubulus kontortus proksimal dan distal ginjal.</p>
<p>Noory T. Taib, dkk. Ultrastructural alteration in renal tissues of rabbits induced by Diclofenac sodium (Voltaren). Saudi Med J 2004; Vol. 25 (10):1360-1365</p>	<p>Jenis dan desain: eksperimental murni dengan <i>post-test only control group design</i>. Subjek: kelinci jantan. Variabel bebas: pemberian natrium diklofenak dosis 1,5 mg/kgBB i.p. per hari selama 70 hari. Variabel terikat: gambaran ultrastruktural ginjal.</p>	<p>Pemberian natrium diklofenak dosis 1,5 mg/kgBB setelah 70 hari menyebabkan perubahan ultrastruktural pada ginjal yang signifikan.</p>

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.

