

PENGARUH PEMBERIAN NATRIUM DIKLOFENAK DOSIS 1,4 MG/KgBB DAN 2,8 MG/KgBB TERHADAP KADAR UREUM TIKUS WISTAR

Lailitifa Windy Subekti¹, Taufik Eko Nugroho²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Anestesi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang Natrium diklofenak merupakan OAINS yang sering digunakan untuk menangani nyeri pada muskuloskeletal, seperti artritis reumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosa, spondiloarthritis, dan artritis gout. Efek sampingnya dilaporkan terjadi pada 30% penderita berupa gangguan fungsi ginjal. Obat ini diketahui menyebabkan oliguria yang disebabkan oleh menurunnya aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus ginjal.

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

Metode Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Post-Test Only Control Group Design*. Sampel adalah 21 ekor tikus wistar jantan dengan kriteria tertentu, dibagi secara acak menjadi 3 kelompok. Kelompok I tidak diberi natrium diklofenak (kontrol), Kelompok II diberi natrium diklofenak dosis 0,6 mg 3 kali sehari selama 14 hari dan Kelompok III diberi natrium diklofenak dosis 1,2 mg 3 kali sehari selama 14 hari. Pemberian dilakukan secara oral dengan sonde lambung. Hari ke 15 tiap tikus diambil darahnya melalui pembuluh darah retroorbita. Uji statistik menggunakan uji *One-Way ANOVA* dan uji *Post-Hock*.

Hasil Tidak terdapat kenaikan nilai rerata kadar ureum dari kontrol terhadap perlakuan 1 dan 2 yang signifikan. Pada uji *One-Way ANOVA* tidak didapatkan perbedaan yang signifikan ($p=0,819$) antara semua kelompok. Pada uji *Post-Hock* juga tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada kontrol terhadap perlakuan 1 ($p=0,554$), kontrol terhadap perlakuan 2 ($p=0,649$), dan perlakuan 1 terhadap perlakuan 2 ($p=0,889$).

Kesimpulan Pemberian natrium diklofenak dosis 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB selama 14 hari tidak menyebabkan kenaikan kadar ureum yang signifikan.

Kata kunci: Natrium diklofenak, ureum.

ABSTRACT

THE ADMINISTRATION EFFECT OF DICLOFENAC SODIUM 1,4 MG/KGBW AND 2,8 MG/KGBW TOWARD SERUM LEVELS OF UREA OF WISTAR RATS

Background Diclofenac sodium is an NSAID that is often used to treat musculoskeletal pain, such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, spondiloarthritis, and gouty arthritis. The side effects were reported in 30% of patients in the form of impaired renal function. This drug is known to cause oliguria caused by a decrease in renal blood flow and glomerular filtration rate of the kidneys.

Aim To know the effect of diclofenac sodium 1,4 mg/kgBW and 2,8 mg/kgBW oral administration toward serum levels of urea of wistar rats.

Methods Experimental study Post Test Only Control Group Design. The samples were 21 male wistar rats, randomized in to 3 groups. Group I was not given diclofenac sodium

(control), Group II was given diclofenac sodium 0,6 mg and Group III was given diclofenac sodium 1,2 mg. Administration through gastric instillation thrice a day for 14 days. Blood samples were collected at the 15th day through retroorbital vascular and the urea levels were measured using standard methods. Data analysis used One-Way ANOVA Test and Post-Hock Test. Statistical analysis was conducted by computer program.

Results There was no significant increase in the average value of the urea levels from the control group toward Group II and Group III. One-Way ANOVA test showed that there was no significant difference ($p=0.819$) among all of groups. Post-Hock test also showed that there were no significant differences in the control group toward Group II ($p=0.554$), control group toward Group III ($p=0.649$), and Group II toward Group III ($p=0.889$).

Conclusion Administration of diclofenac sodium 1.4 mg/kgBW and 2.8 mg/kgBW for 14 days did not cause a significant increase in urea levels.

Key Words: Diclofenac sodium, urea levels.

PENDAHULUAN

Natrium diklofenak merupakan obat golongan antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dengan efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik yang digunakan secara luas pada nyeri akut, subakut, dan kronis.¹ Obat ini umum digunakan untuk kondisi yang berkaitan dengan nyeri kronis pada muskuloskeletal, seperti artritis reumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosa, spondiloarthritis, dan artritis gout.¹ 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.^{2,3}

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.¹ Penelitian yang dilakukan oleh Meinicke J et al membuktikan bahwa natrium diklofenak memiliki efektivitas lebih baik daripada ibuprofen dalam pengobatan artritis reumatoid.⁴ Dosis harian natrium diklofenak adalah 100 sampai 200 mg yang dibagi menjadi beberapa dosis.⁵

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.⁶⁻⁸ Salah satu efek sampingnya yaitu gangguan fungsi ginjal.⁸ Obat ini dapat menyebabkan oliguria yang disebabkan oleh menurunnya aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus ginjal.⁹ 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.¹⁰ Selain itu, penggunaan natrium diklofenak juga sering dikaitkan dengan terjadinya nekrosis papiler.¹¹ Penggunaannya dalam jangka waktu lama pada penyakit-penyakit kronis tentu saja akan meningkatkan risiko efek samping terhadap ginjal.

Urea adalah produk sisa metabolisme protein dengan berat molekul rendah yang bebas disaring oleh glomerulus ginjal.^{11,12} Pada sebagian besar penelitian klinis dan toksikologi, ureum biasanya digunakan sebagai penanda fungsi ginjal.¹² Kadar ureum dipengaruhi oleh banyak faktor seperti diet tinggi protein, sepsis, luka bakar, trauma, dehidrasi, perdarahan gastrointestinal, dan pada penggunaan obat kortikosteroid atau tetrasiklin.^{11,13} Meskipun demikian, di Indonesia ureum masih lazim digunakan untuk mengecek fungsi ginjal, baik dalam klinik maupun penelitian karena mudah dilakukan dan relatif murah.¹⁴

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.

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

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *Post-Test Only Control Group Design*. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang (Unnes) dan Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Jawa Tengah pada bulan April hingga Mei 2015.

Sampel penelitian adalah tikus wistar jantan yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak ada kriteria eklusi. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu tikus wistar jantan umur 2-3 bulan, sehat

dan aktif, berat 200-250 gram, dan tidak terdapat kelainan anatomi. Pemilihan subjek penelitian dilakukan secara *simple random sampling*.

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Uji hipotesis yang digunakan adalah uji *One-Way ANOVA* dan uji *Post-Hock*. Uji ini digunakan untuk menganalisis ada tidaknya perbedaan pada semua kelompok. Perbedaan dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini terdiri dari 3 kelompok di mana masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor hewan percobaan dan 2 ekor cadangan. Tikus diadaptasi terlebih dahulu selama seminggu. Dari awal hingga akhir penelitian tidak ditemukan adanya tikus yang mati. Analisis deskriptif kadar ureum dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Analisis deskriptif

Kelompok	Mean	Std. Deviasi
Kontrol	59,34	8,40
Perlakuan 1	63,88	15,11
Perlakuan 2	62,82	10,85

Hasil uji *One-Way ANOVA* ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Uji *One-Way ANOVA*

Kelompok	p
Kontrol	0,819*
Perlakuan 1	
Perlakuan 2	

*signifikan $p < 0,05$

Dari tabel 2 didapatkan nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak signifikan. Selanjutnya dilakukan uji *Post-Hock* yang hasilnya dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Nilai p pada uji *Post-Hock* tiap kelompok

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1
Perlakuan 1	0,554*	0,889*
Perlakuan 2	0,649*	

*signifikan $p < 0,05$

Pada uji *Post-Hock* tidak didapatkan kadar ureum yang bermakna antar masing-masing kelompok ($p > 0,05$).

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian natrium diklofenak dosis 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB secara per oral terhadap kadar ureum tikus wistar. Sampel penelitian ini adalah 15 ekor tikus wistar yang telah memenuhi kriteria inklusi yang ditetapkan. Dari ke-15 tikus wistar tersebut dibagi menjadi 3 kelompok yaitu 5 ekor tikus wistar sebagai kelompok kontrol, 5 ekor tikus wistar yang diberi natrium diklofenak dosis 1,4 mg/kgBB sebagai kelompok perlakuan 1, dan 5 ekor tikus wistar yang diberi natrium diklofenak dosis 2,8 mg/kgBB sebagai kelompok perlakuan 2.

Pada penelitian ini tidak didapatkan peningkatan kadar ureum yang signifikan baik pada kelompok perlakuan 1 maupun 2. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Dilger K. et al bahwa pemberian natrium diklofenak dosis 75 mg selama 14 hari tidak berpengaruh secara signifikan terhadap fungsi ginjal.¹⁵

Natrium diklofenak merupakan salah satu OAINS nonselektif penghambat kerja COX-1 dan COX-2 yang mengkatalisis pembentukan prostaglandin dan tromboksan dari asam arakidonat.¹⁶ Prostaglandin merupakan lipid biologis aktif yang berasal dari 20 asam lemak esensial karbon, bertindak sebagai modulator dan mediator dalam spektrum besar proses fisiologis dan kondisi patofisiologi.¹⁷ Prostaglandin ginjal mengatur beberapa aspek fisiologi ginjal seperti regulasi aliran darah ginjal dan hemodinamika, sekresi renin oleh aparatus jukstaglomerular, serta reabsorpsi air dan garam tubular.¹⁸

Pada keadaan insufisiensi ginjal atau penurunan perfusi ginjal, seperti penurunan volume intravaskular, gagal jantung kongestif, sirosis, asites, diabetes melitus, dan usia tua, prostaglandin ginjal memainkan peran penting dalam pemeliharaan perfusi ginjal. Secara khusus, penyusutan volume menginduksi peningkatan renin, angiotensin, dan angiotensin II, yang kemudian merangsang sintesis prostaglandin ginjal. Vasokonstriksi ginjal akibat dari kerja angiotensin II akan diimbangi dengan vasodilatasi yang bersamaan dari prostaglandin ginjal. Sebaliknya, pada keadaan di mana aliran arteri ginjalnya efektif, maka hanya akan ada sedikit rangsangan angiotensin II dan akibatnya sedikit sintesis prostaglandin ginjal. Dengan demikian, penghambatan sintesis prostaglandin oleh OAINS tampaknya tidak menimbulkan efek samping yang signifikan secara klinis.¹⁸

Lama paparan dan dosis berperan dalam memengaruhi efek natrium diklofenak terhadap fungsi ginjal. J.S. Aprioku et al dalam penelitiannya yang berjudul *Renal Effects of Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs in Albino Rats* menyebutkan bahwa terdapat peningkatan kadar ureum yang signifikan pada pemberian natrium diklofenak dosis 2 mg/kgBB selama 28 hari.¹² Sedangkan pada penelitian ini, dengan dosis yang 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB selama 14 hari tidak didapatkan peningkatan kadar ureum yang signifikan. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh D. Bolat et al dengan judul *Stereological and Biochemical Evaluation of Diclofenac-induced Acute Nephrotoxicity in Rats* terdapat peningkatan kadar ureum yang signifikan pada pemberian natrium diklofenak dosis 10 mg/kgBB.¹⁹ Sedangkan pada penelitian ini, dosis 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB tidak menimbulkan peningkatan kadar ureum yang signifikan. Dengan demikian, pada dosis yang tinggi dapat menyebabkan kenaikan kadar ureum. Sedangkan pada dosis yang lebih rendah seperti yang penulis lakukan tidak menyebabkan kenaikan kadar ureum.

Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian Talat Yasmeen et al disebabkan oleh perbedaan metode yaitu pada penelitian ini menggunakan dosis terbagi sedangkan penelitian Talat Yasmeen et al menggunakan dosis tunggal. Hal ini sesuai dengan teori bahwa sebuah dosis tunggal besar yang diberikan sekaligus cenderung memiliki dampak yang berbeda dengan dosis total yang sama yang diberikan dalam jumlah kecil selama periode waktu yang panjang.²⁰

Talat Yasmeen et al juga menyebutkan pemberian natrium diklofenak dosis 2 mg/kgBB selama 14 hari menyebabkan kerusakan tubulus ginjal. Pada ginjal, fungsi filtrasi yang nantinya menentukan besar LFG terjadi di glomerulus.²¹ Dengan demikian, kerusakan histopatologi ginjal tersebut belum dapat menyebabkan perubahan LFG sehingga tidak menyebabkan perubahan pada kadar ureum. Hal ini sesuai dengan penelitian ini yang menggunakan dosis 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB selama 14 hari di mana tidak terdapat perubahan kadar ureum yang signifikan. Selain itu, ketika terjadi kerusakan pada sebagian nefron ginjal, nefron-nefron lain yang masih tersisa atau yang paling sedikit terpengaruh akan mengadakan respon fisiologis berupa hiperfungsi dan hipertrofi untuk mengkompensasi kerusakan tersebut. Terjadi perubahan pada fisiologi glomerulus yaitu pada hemodinamikanya meliputi hiperfiltrasi yaitu kenaikan LFG dalam satu nefron (*Single Nefron Glomerular Filtration Rate/SNGFR*), dan hipertensi glomerular yaitu meningkatnya tekanan hidrostatik

kapiler glomerulus (P_{GC}) yang dimediasi mediator-mediator seperti renin-angiotensin aldosteron, endotelin, peptida natriuretik, nitrit oksida, dan bradikinin.²²

Keterbatasan pada penelitian ini adalah penulis tidak dapat mengontrol beberapa faktor seperti lingkungan, asupan makanan, pemberian natrium diklofenak, penyakit lain, serta internal tikus seperti stres dan daya tahan.

SIMPULAN DAN SARAN

Pemberian natrium diklofenak dosis 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB secara per oral menyebabkan kenaikan kadar ureum yang tidak signifikan.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian natrium diklofenak dosis bertingkat dan lama paparan yang bervariasi, analisis kimia darah lain dan histopatologi untuk mengetahui tingkat kerusakan ginjal akibat pemberian natrium diklofenak dosis analgesik, serta studi epidemiologi mengenai dosis aman natrium diklofenak dalam penggunaannya sebagai analgesik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT, karena atas rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan laporan akhir karya tulis ilmiah yang berjudul “Pengaruh Pemberian Natrium Diklofenak Dosis 1,4 Mg/KgBB Dan 2,8 Mg/KgBB terhadap Kadar Ureum Tikus Wistar”. Penulis juga berterima kasih kepada dr. Taufik Eko N., Msi.Med, Sp.An selaku dosen pembimbing karya tulis ilmiah serta keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan doa dan dukungan sehingga penulisan hasil karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sinatra RS, Jahr JS, Watkins-Pitchford JM, editors. The Essence of Analgesia and Analgesics. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 229-231.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2013.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2007. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2007.
4. Meinicke J, Danneskiold-Samsøe B. Diclofenac sodium (Voltaren) and ibuprofen in rheumatoid arthritis. A randomized double-blind study. Scand J Rheumatol Suppl. 1980; 35:1-8.

5. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. Analgesic-Antipyretic Agents; Pharmacotherapy of Gout. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. California: The McGraw Hill Companies; 2011. p. 698.
6. Aronson, JK. Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-inflammatory Drugs. San Diego: Elsevier Science 702; 2010. p. 225-226.
7. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. American Journal of Epidemiology. 2000; 151:488-496.
8. Harris RC. COX-2 and the Kidney. Journals of Cardiovascular Pharmacology. 2006; 47:S37-S42.
9. Satoskar RS, Bhandarkar SD, Rege NN. Pharmacology and Pharmacotherapeutics 21st ed. Mumbai: Popular Prakashan; 2009.
10. Koepke JA, Koepke JF. Guide to Clinical Laboratory Diagnosis. Michigan: Appleton & Lange; 1987.
11. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Critical Nephrology 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 252-254.
12. Aprioku JS, Uche FI. Renal Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Albino Rats. British Journal of Pharmaceutical Research. 2013; 3(3): 314-325.
13. Payne RB. Tests of Kidney Function. Scientific Foundations of Biochemistry in Clinical Practice. 1994; 325-337.
14. Jacobson RH, Striker EG, Klahrs S. The Principles and Practice of Nephrology. Philadelphia: Decker Inc; 1991.
15. Dilger K et al. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. J Clin Pharmacol [Internet]. 2002 [cited 2015 June 11]; 42(9):985-994. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.
16. Musu M et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. European Review for Medical and Pharmacological Sciences [Internet]. 2011 [cited 2015 January 8]; 15(2011):1461-1472. Available from: www.sciencedirect.com.
17. Modi CM, Mody SK, Patel HB, Dudhatra GB, Kumar A, Avale M. Toxicopathological overview of analgesic and anti-inflammatory drugs in animals. Journal of Applied Pharmaceutical Science [Internet]. 2012. [cited 2015 January 8]; 02(01):149-157. Available from: www.japsonline.com.
18. Evenepoel P. Acute toxic renal failure. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology [Internet]. 2004 [cited 2015 June 8]; 18(1):37-52. Available from: www.sciencedirect.com.
19. Bolat D, Selcuk ML. Stereological and biochemical evaluation of diclofenac-induced acute nephrotoxicity in rats. Revue Med. Vet. [Internet]. 2013 [cited 2015 January 8]; 164(6):290-294. Available from: www.revmedvet.com.
20. U.S. National Library of Medicine [Internet]. Maryland: U.S. National Library of Medicine; c1993 [updated 2015 June 19; cited 2015 June 29]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov>.
21. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11. Jakarta: EGC; 2007. hal. 324-326.
22. Brenner BM. Brenner & Rector's The Kidney Volume 1 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 783-786.