

## EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN TERAPI NATRIUM DIKLOFENAK DAN PIROKSIKAM PADA PASIEN OSTEOARTHRITIS DI PUSKESMAS KOTA SURABAYA

Submitted : 01 September 2020

Edited : 22 Desember 2020

Accepted : 29 Desember 2020

Selly Septi Fandinata<sup>1</sup>, Anita Purnamayanti<sup>2</sup>, Primanitha Ria Utami<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Akademi Farmasi Surabaya

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

<sup>3</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Lamongan

Email : sellyfandinata@akfarsurabaya.ac.id

### ABSTRACT

*Osteoarthritis (OA) is a disorder affecting the diarthrodial joints that support the skeletal system and the axial causing joint symptoms. The effectiveness of NSAID pain therapy in osteoarthritis often results in inadequate response and prolonged use can cause unexpected side effects. The therapy offered is diclofenac sodium and piroxicam. This research used the design of Quasy Experimental Design type Non Equivalent Control Group Design. The research was conducted at Puskesmas Tenggilis Surabaya. The outcomes measured as the intensity of pre and post treatment pain, Drug Side Effects on pre and post-treatment kidney function, and side effects on pre and post-treatment blood pressure. The study sampled 42 patients consisting of 20 patients (piroxicam group) and 22 patients (sodium diclofenac group). There was a significant difference with the intensity of the pain scale in both post groups ( $p = 0.001$ ). There were no significant differences in average creatinine and BUN in the post treatment of pyroclacycam group and post treatment group sodium diclofenac ( $p = 0.772$ ) and ( $p = 0.801$ ). This study shows that the piroxicam group is more effective in reducing the pain scale than sodium diclofenac and both groups have not been shown to be safety in renal function (Creatinine and BUN)*

**Keywords :** *Osteoarthritis, Diclofenac Sodium, Piroxicam, Efficacy of anti-pain, side effect NSAID drug on kidney, side effect NSAID drug on blood pressure*

### PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) adalah gangguan yang mempengaruhi sendi diarthrodial yang mendukung sistem rangka dan axial<sup>(1)</sup>. Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2017, OA secara global mempengaruhi 303 juta orang. Ini dapat mempengaruhi sendi apa pun, tetapi lebih disukai mempengaruhi lutut, tangan, pinggul dan tulang belakang. OA memiliki dampak yang cukup besar pada pasien individu, mengakibatkan rasa sakit dan cacat, dan pada masyarakat. Juga beban ekonomi OA

pada pasien dan masyarakat cukup besar. Pada tahun 2016 beban penyakit besar telah menyebabkan *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI), menggambarkan Osteoarthritis sebagai Penyakit Serius<sup>(2)</sup>. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2018, insiden OA mencapai 70 pasien dengan prevalensi perempuan 67,1% dan laki-laki 32,9% 8. Sedangkan data 2018 di salah satu Puskesmas di Surabaya tercatat 82 pasien mengalami OA pada tiga bulan terakhir.

Faktor penyebab terjadinya OA yaitu karena faktor usia (penuaan), beban sendi yang tidak normal atau berlebihan, dan faktor genetic <sup>(3)</sup>. Faktor penuaan usia merupakan penyebab terjadinya OA maupun osteoporosis (OP), hal ini disebabkan oleh adanya degenerasi tulang rawan sendi. Gejala umum OA adalah nyeri pada sendi. Pada usia 65 tahun ke atas, nyeri yang tidak diatasi dapat menyebabkan menurunnya status kesehatan dan penurunan fungsi kognisi serta mobilitas pasien <sup>(4)</sup>.

Menurut *American College of Rheumatology* (ACR) pada tahun 2015, rekomendasi manajemen terapi OA (*Hip OA, Knee OA dan Hand OA*), terapi non farmakologi antara lain, menurunkan berat badan dan akupunktur. Terapi farmakologinya salah satunya adalah NSAID oral (*Non steroid Anti-inflammatory drug*)(5). Natrium diklofenak dan piroksikam sering digunakan pada OA karena dapat berakumulasi dengan baik pada cairan sinovial karena memiliki durasi efek terapeutik di cairan sinovial lebih lama daripada waktu paruh di plasma <sup>(6)</sup>. Natrium diklofenak ini lebih banyak menghambat enzim COX-2 dengan potensi analgesik yang sama dengan meloxicam <sup>(7)</sup>.

Selain, NSAID memiliki efektivitas *outcome* nyeri pada terapi, penilaian terhadap efek samping obat (ESO) menjadi poin penting yang perlu diperhatikan pada terapi OA. Penggunaan NSAID dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan gagal ginjal, hipertensi dan kegagalan jantung <sup>(8,9)</sup>.

Puskesmas merupakan fasilitas pelayanan kesehatan tingkat pertama sehingga merupakan ujung tombak dalam program promotif dan preventif dalam menunjang keberhasilan pengobatan terapi pasien. Dari permasalahan di atas maka, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut perbandingan antara penggunaan natrium diklofenak dan piroksikam dari sisi

efektivitas intensitas nyeri dan keamanannya terhadap fungsi ginjal. Puskesmas merupakan fasilitas pelayanan kesehatan dasar sehingga perlu dilakukan penelitian terkait efektivitas dan keamanan terapi analgesic pada pasien OA. Sehingga tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas (antinyeri) dan keamanan (fungsi ginjal) terapi natrium diklofenak dan piroksikam pada pasien OA.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan *Quasy Experimental Design* jenis *Non Equivalent Control Group Design* dengan mengambil data *Outcome* nyeri (skala intensitas nyeri) dan kamanan terapi NSAID (fungsi ginjal) secara *prospektif*. Penelitian dilakukan di salah satu puskesmas di wilayah Kota Surabaya pada periode November 2019 – Januari 2020.

Variabel penelitian ini adalah variabel bebas (jenis terapi NSAID natrium diklofenak dan piroksikam) dan variable tergantung (efektivitas terapi pasien berupa intensitas skala nyeri dan keamanan efek samping obat terhadap fungsi ginjal/ BUN, kreatinin).

Penentuan kelompok :

1. Kelompok I :  
NSAID natrium diklofenak 2x50 mg selama 1 bulan
2. Kelompok II :  
NSAID piroksikam 2x20 mg selama 1 bulan

## Kriteria sampel penelitian

### Kriteria Inklusi

1. Pasien yang terdiagnosis OA oleh dokter umum di Puskesmas Tenggilis atau pasien rujuk balik yang terdiagnosis OA oleh dokter di rumah sakit sebelumnya dengan atau tanpa penyakit lain.
2. Pasien berusia 40 tahun sampai 70 tahun.

- Pasien dengan keluhan nyeri ringan sampai berat diukur dengan *Wong Baker FACES Pain Rating Scale*.
- Pasien dengan *Body mass index* (BMI)  $\leq$  35 kg/m<sup>2</sup>. Pasien tersebut mendapatkan terapi NSAID (natrium diklofenak atau piroksikam)
- Pasien setuju untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent form*.

#### Kriteria Eksklusi

- Pasien dengan *malignancy* (keganasan).
- Pasien dengan nyeri sendi selain OA.
- Pasien yang hamil atau menggunakan kontrasepsi hormonal.
- Pasien dengan gangguan psikiatri
- Pasien dengan AKI (*Acute Kidney Injury*)
- Pasien dengan riwayat alergi obat yang digunakan dalam penelitian.
- Pasien dengan hambatan komunikasi seperti tidak mampu membaca, tuna rungu, dan tuna wicara.

#### Kriteria Drop Out

Pasien yang pindah wilayah Puskesmas tersebut atau pasien yang mengundurkan diri dari penelitian atau tidak datang kembali ke Puskesmas sebelum seluruh prosedur penelitian selesai.

Data pengukuran berdasarkan intensitas nyeri diukur dengan kombinasi tools *Wong Backer FACES Pain Rating Scale* dan *Numeric Rating Scale* <sup>(10)</sup>. Dalam *Wong Backer FACES Pain Rating Scale*, pasien diminta untuk memilih gambar face mana yang sesuai untuk menggambarkan skala intensitas nyeri mereka, nomor antara 0 (tidak ada rasa nyeri) sampai 10 (rasa nyeri terburuk) yang paling sesuai. Kemudian dalam *Numeric Rating Scale* dapat digolongkan intensitas nyeri termasuk dalam nyeri ringan (skala 1-3), moderat (4-7), dan berat (8-10) <sup>(13)</sup>. Intensitas nyeri diukur *Pre* dan *Post*. Dan keamanan dilihat

dari Observasi pemantauan ESO dilakukan dengan pengukuran kadar BUN, Kreatinin dilakukan *follow up* pada *Pre* dan *Post*.

Analisis statistik pada penelitian ini menggunakan Apabila data terdistribusi normal digunakan uji *paired t-test*. Apabila data tidak terdistribusi normal, digunakan uji *mann whitney test*.

Penelitian ini telah mendapatkan mendapatkan sertifikat Laik Etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga No:279-KEPK pada tanggal 10 Oktober 2019.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik Sampel Penelitian

Sampel penelitian sebanyak 42 pasien yang terdiri dari 20 pasien (kelompok piroksikam) dan 22 pasien (kelompok natrium diklofenak). Data karakteristik sampel penelitian tersaji pada tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik Data Pasien

Karakteristika pasien		Kelompok Piroksikam (N=20)	Kelompok Na Diklofenak (N=22)
Jenis kelamin	Perempuan	16 (80%)	19 (86.5%)
	Laki-laki	4 (20%)	3 (13.6%)
Usia (Tahun)	26-35 tahun	3 (15%)	2 (9.1%)
	36-45 tahun	3 (15%)	8 (36.4%)
	45-55 tahun	7 (35%)	9 (40.9%)
	56-65 tahun	6 (30%)	3 (13.6%)
	>65 tahun	1 (5%)	0 (0%)
Masa Tubuh	Underweigh	0 (0%)	1 (4.5%)
	t		
	Normal	7 (35%)	13 (59.1%)
	Overweight	1 (5%)	1 (4.5%)
	Pre Obese	11 (55%)	6 (27.3%)
	Obese 1	1 (5%)	1 (4.5%)

Berdasarkan data karakteristik sampel penelitian, jenis kelamin pasien pada penelitian ini, antara kelompok piroksikam dengan kelompok natrium diklofenak didominasi oleh pasien perempuan. Berdasarkan teori yang ada bahwa perempuan premenopause lebih cenderung menderita arthritis inflamatorik. Ini dikarenakan OA disebabkan karena hormone estrogen. Hormon Estrogen memiliki peran protektif, yaitu menjaga homeostasis jaringan artikular (sendi) <sup>(14)</sup>.

Estrogen memberi sinyal dengan berikatan pada estrogen *receptors*. Terdapat 2 tipe estrogen receptors, yaitu estrogen *receptor*  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) dan estrogen *receptor*  $\beta$  (ER $\beta$ ). Estrogen *receptors*  $\alpha$  dan  $\beta$  juga diekspresikan di kondrosit, yang mengindikasikan bahwa kartilago responsif terhadap estrogen. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa estrogen mempengaruhi sintesis proteoglikan. Proteoglikan berfungsi untuk menjaga kekuatan tulang rawan <sup>(15)</sup>. Estrogen juga mempengaruhi ekspresi MMP-1 (matrix metalloproteinases), yaitu dapat menurunkan sekresinya. MMP-1 diketahui merupakan salah satu enzim yang menginduksi kerusakan kartilago. Stres oksidatif pada kondrosit yang diinduksi oleh *reactive oxygen species* juga dapat dihambat dengan adanya estrogen. Adanya stres oksidatif dapat berkontribusi terhadap kejadian OA <sup>(1)</sup>.

Berdasarkan karakteristik dari segi umur Mayoritas paling mendominasi pada pasien Osteoarthritis adalah rentang usia lansia awal (45-55 tahun). Peningkatan prevalensi dan kejadian OA dengan meningkatnya usia merupakan konsekuensi dari paparan kumulatif terhadap berbagai faktor risiko dan perubahan biologis akibat penuaan yang dapat membuat sendi kurang mampu mengatasi penipisan tulang rawan, melemahnya kekuatan otot, dan kerusakan oksidatif <sup>(15)</sup>. Kemampuan dari kondrosit yang berkurang untuk mempertahankan dan memperbaiki articular kartilago telah berkorelasi dengan resultan degradasi kartilago. Perubahan yang berkaitan dengan usia ini dalam fungsi kondrosit berhubungan dengan penurunan respon terhadap rangsangan anabolik seperti Insulin like *growth factor*-1 (IGF-1). Hal ini menyebabkan sinyal biokimia untuk memacu produksi proteoglikan dan kolagen yang menjaga kekuatan tulang rawan menurun dan hasil dalam

ketidakseimbangan antara kerusakan dan perbaikan <sup>(16)</sup>.

Karakteristika pasien dilihat dari segi masa tubuh antara kedua kelompok masih dalam rentang masa tubuh normal. Faktor BMI perlu diperhatikan dalam penelitian karena berpengaruh pada *outcome* intensitas nyeri pasien. Pasien dengan BMI tinggi memiliki risiko kejadian OA yang lebih besar dibandingkan BMI yang lebih rendah <sup>(15)</sup>. Berdasarkan literatur, Obesitas merupakan penyebab yang mengawali OA, bukan sebaliknya bahwa obesitas disebabkan immobilitas akibat rasa sakit karena OA. Pembebanan lutut dan panggul dapat menyebabkan kerusakan kartilago, kegagalan ligamen dan dukungan struktural lain <sup>(17)</sup>.

**Efektivitas Pada Intensitas Skala Nyeri**

Efektivitas obat piroksikam dan Natrium Diklofenak dilihat dari intensitas skala nyeri pre dan post selama 1 bulan dapat dilihat pada tabel 2.

**Table 2.** Perbedaan Rata-Rata *Post Treatment* Kelompok Piroksikam Dengan *Post Treatment* Kelompok Natrium Diklofenak Terhadap Efektivitas Intensitas Skala Nyeri

Skala Nyeri	Mean	Mann Whitney Test.	P value
<i>Post treatment</i> Kelompok Piroksikam	15.2 8		
<i>Post treatment</i> Kelompok Natrium Diklofenak	27.1 6	95.500	0.001

Berdasarkan hasil pengujian yang tertera pada tabel di atas dapat diketahui bahwa statistik uji *mann whitney test* yang dihasilkan sebesar 95.500 dengan

probabilitas sebesar 0.001. Dengan demikian dapat dinyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata intensitas skala nyeri pada *post treatment* kelompok piroksikam dengan *post treatment* kelompok natrium diklofenak. Maka dapat diketahui juga bahwa intensitas skala nyeri pada *post treatment* kelompok natrium diklofenak lebih tinggi dibandingkan pada *post treatment* kelompok piroksikam. Sehingga dapat di simpulkan kelompok piroksikam dalam penurunan skala nyeri lebih baik dari pada kelompok natrium diklofenak. Hal ini di karenakan Piroxicam adalah agen antiinflamasi yang memiliki efek analgesik dan antipiretik yang bekerja dengan menghambat enzim cyclooxygenase sehingga penghambatan sintesis prostaglandin <sup>(18)</sup>.

**Keamanan Fungsi Ginjal (BUN dan Kreatinin)**

Keamanan dari efek samping obat piroksikam dan natrium diklofenak ini dilihat dari fungsi ginjal dengan pengukuran BUN (*Blood Ureum Nitrogen*) dan Kreatinin *pre post* selama 1 bulan

**Tabel 3.** Perbedaan Rata-Rata *Post Treatment* Kelompok Piroksikam Dengan *Post Treatment* Kelompok Natrium Diklofenak Terhadap Keamanan Fungsi Ginjal (BUN dan Kreatinin)

Kreatinin	Mean	Mann Whitney Test	P value
<i>Post treatment</i> Kelompok Piroksikam	20.93 (Kreatinin)	208.500 (Kreatinin)	0.772 (Kreatinin)
<i>Post treatment</i> Kelompok Natrium Diklofenak	22.02 (Kreatinin)	210.000 (BUN)	0.801 (BUN)

Berdasarkan hasil pengujian yang tertera pada tabel 3 diketahui bahwa uji statistika *mann whitney test* yang dihasilkan sebesar 208.500 dengan probabilitas sebesar 0.772 pada keamanan fungsi ginjal (Kreatinin). Dan dihasilkan sebesar 210.000 dengan probabilitas sebesar 0.801 pada keamanan fungsi ginjal (BUN). Dengan demikian dapat dinyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata kreatinin pada *post treatment* kelompok piroksikam dan *post treatment* kelompok natrium diklofenak pada keamanan fungsi ginjal (BUN dan Kreatinin). Hal ini di karenakan lama penggunaan analgesik yang hanya 1 bulan. Secara klinik lama penggunaan analgetik >10 tahun memberikan peluang 1,4 kali lebih besar mengalami gagal ginjal kronik. Hal ini menunjukkan bahwa lama penggunaan analgetik >10 tahun meningkatkan risiko terjadinya gagal ginjal kronik <sup>(19,20)</sup>.

**SIMPULAN**

1. Piroksikam lebih baik dalam menurunkan intensitas skala nyeri pada kelompok natrium diklofenak.
2. Piroksikam dan Natrium Diklofenak belum terbukti aman pada fungsi ginjal (BUN dan Kreatinin)

**UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih sebesar-besarnya kepada Direktur Akademi Farmasi Surabaya dan Dinas Kesehatan Kota Surabaya yang telah memberikan ijin dalam proses pengambilan data penelitian

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2019.
2. WHO. Facts and figures on childhood obesity. *Comm End Child Obes*. 2019;
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and T. Osteoporosis Prevention,

- Diagnosis, and Therapy. *JAMA J Am Med Assoc.* 2001 Feb 14;285(6):785–95.
4. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudeau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2016.
  5. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jan;68(1):1–25.
  6. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;
  7. Gallelli L, Galasso O, Falcone D, Southworth S, Greco M, Ventura V, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on clinical outcomes, synovial fluid cytokine concentration and signal transduction pathways in knee osteoarthritis. A randomized open label trial. *Osteoarthritis Cartil.* 2013 Sep;21(9):1400–8.
  8. Laine L, White WB, Rostom A, Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;
  9. Fandinata SS, Darmawan R. Pengaruh Kepatuhan Minum Obat Oral Anti Diabetik Terhadap Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II. *J Bid ilmu Kesehat.* 2020;10(1):23–31.
  10. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63(S11):S240–52.
  11. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J.* 2006 Jan 1;15(S1):S17–24.
  12. Mary Lynn BRC. *A Pharmacist ' s Guide to the Clinical Assessment and Management of Pain.* Am Pharm Assoc. 2004;1–44.
  13. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Anesthesiology.* 2012;
  14. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim.* 2018 Jun 7;4(1):18014.
  15. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartil.* 2010;
  16. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FPJG. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice. *The Lancet.* 2011.
  17. King LK, March L, Anandacoomarasamy A. Obesity & osteoarthritis. *Indian Journal of Medical Research.* 2013.
  18. Cho H, Walker A, Williams J, Hasty KA. Study of Osteoarthritis Treatment with Anti-Inflammatory Drugs: Cyclooxygenase-2 Inhibitor and Steroids. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1–10.
  19. Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals.* 2010 Jul 21;3(7):2291–321.
  20. Fandinata SS. Perubahan Kadar Protein dalam Urin terhadap Penggunaan Obat Antihipertensi (Valsartan) pada Pasien Nefropati Change of Urinary Protein Levels due to Antihypertention ( Valsartan ) Usage in Nephrophaty Patients. *J Pharm Sci.* 2019;4(1):1–6.