

Jurnal Pharmascience, Vol. 10, No.2, Oktober 2023, hal: 405-417
 ISSN-Print. 2355 – 5386
 ISSN-Online. 2460-9560
<https://ppjp.ulm.ac.id/journal/index.php/pharmascience>
 Research Article

Komparasi Efek Analgesia yang Ditimbulkan Oleh Ibuprofen Arginin dan Natrium Diklofenak

Zaid Akbar Al Muharram^{1*}, Christin Rony Nayoan²

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako, Palu, Sulawesi Tengah, Indonesia

²Program Studi Profesi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako, Palu, Sulawesi Tengah, Indonesia
 Email: zaidakbaralmuharram@gmail.com

ABSTRAK

Nyeri merupakan masalah global yang telah dirasakan oleh seluruh generasi umat manusia. Banyak cara telah dilakukan oleh umat manusia dalam mencoba menangani nyeri dan pemakaian OAINS merupakan salah satu cara yang telah terbukti efektif. Penggunaan OAINS non-spesifik seperti ibuprofen dan diklofenak merupakan suatu fenomena yang umum diamati, lebih dari 30 juta orang di dunia mengkonsumsi OAINS setiap harinya. Menurut *Oxford league of analgesics table* kedua obat tersebut memiliki potensi analgesia yang serupa dengan NNT ibuprofen 400 mg/600 mg (2,4) dan NNT diklofenak (2,3). Sediaan baru ibuprofen yang disalifikasi dengan asam amino l-arginin memunculkan pertanyaan tentang perbandingan potensi analgesianya terhadap diklofenak. Penelitian dilakukan secara *quasi experimental* dan *double blind* dengan perlakuan *pre-test* dan *post-test*. Sampel penelitian terdiri atas 30 probandus sehat yang dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan (n = 10). Kelompok perlakuan mendapatkan ibuprofen arginin 600 mg, gula 500 mg (plasebo), atau natrium diklofenak 50 mg. Efek analgesia diamati dengan pengukuran *pain latency* sebelum perlakuan (0') dan sesudah perlakuan (30', 60', 90', 120', 150', 180'). Perbandingan langsung antara ibuprofen arginin 600 mg dan natrium diklofenak 50 mg tidak memunculkan hasil yang signifikan, natrium diklofenak 50 mg hanya unggul 1,2 detik dibandingkan dengan ibuprofen arginin 600 mg ($p > 0,9999$).

Kata Kunci: OAINS, Ibuprofen Arginin, Natrium Diklofenak, Nyeri, Nyeri Latensi

ABSTRACT

Pain is a global problem that has been felt by all generations of mankind. The humankind has employed many methods in handling pain and the use of NSAIDs is a proven effective method. The use of non-specific NSAIDs such as ibuprofen and diclofenac is a commonly observed phenomenon as >30 million people around the world take NSAIDs every day. According to the Oxford league of analgesics table, both drugs have similar analgesic

potency, ibuprofen 400 mg/600 mg (NNT: 2,4) and diclofenac (NNT: 2,3). A new preparation of ibuprofen salinized with the amino acid L-arginine raises questions about the comparison of its analgesic potency to diclofenac. This research was conducted in a quasi-experimental and double-blind setting with pre- and post-tests treatments. The research sample consisted of 30 healthy subjects who were divided into 3 groups (n= 10). The groups received 600 mg ibuprofen arginine, 500 mg sugar (placebo), or 50 mg diclofenac sodium. Analgesia effect was observed by measuring pain latency before treatment (0') and after treatment (30', 60', 90', 120', 150', 180'). A direct comparison of the two drugs does not produce significant results, 50 mg diclofenac sodium is only 1.2 seconds superior to 600 mg ibuprofen arginine ($p > 0.9999$).

Keywords: NSAID, Ibuprofen Arginine, Diclofenac Sodium, Pain, Pain Latency

I. PENDAHULUAN

Nyeri merupakan suatu masalah nyata yang bersifat global dan universal (Henschke dkk., 2015). *The current International Association for the Study of Pain* (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai sebuah pengalaman sensori dan emosional yang bersifat tidak menyenangkan yang dihubungkan dengan kerusakan atau peluang untuk kerusakan jaringan (Raja dkk., 2020). Nyeri dapat berdampak pada kualitas hidup seseorang, nyeri dapat mengganggu dalam aktivitas sehari-hari dan dihubungkan dengan gejala depresi dan penurunan hubungan penderita terhadap orang lain. 5 dari 10 kondisi terumum yang diakarakterisasikan oleh nyeri adalah nyeri punggung bawah, nyeri leher, gangguan muskuloskeletal, *migraine*, dan jatuh (Vos dkk., 2012). Nyeri telah menemani umat manusia sejak awal keberadaannya dan banyak hal yang dilakukan manusia untuk mencoba menanganinya. Sejarah penanganan nyeri memiliki perjalanan yang

jauh, ada bukti bahwa penggunaan opium telah terjadi sejak 8000 tahun yang lalu, ketika tablet tanah liat dari Sumeria yang berisi preskripsi opium ditemukan (Bandyopadhyay, 2019). Dioskorides, seorang dokter dan ahli obat yang hidup pada zaman kaisar Nero (20-70 masehi) menggunakan ekstrak dari kulit pohon Willow untuk menangani nyeri. Pada abad ke-19, pendekatan saintifik memungkinkan isolasi zat aktif dari kulit pohon Willow. Ekstrak aktif yang diisolasi dan disintesis dari kulit pohon Willow merupakan asam salisilat. Di akhir abad ke-19, F. Hoffman berhasil meng- esterifikasi asam salisilat dengan asetat, ini merupakan bahan aktif yang ditemukan pada OAINS pertama, aspirin (Brune dan Hinz, 2013).

OAINS merupakan suatu golongan analgetik yang bekerja dengan menghambat aksi dari enzim siklooksigenase (COX), ini kemudian akan menghentikan produksi prostaglandin, suatu eikosanoid yang memiliki efek yang

menyerupai hormon (Hil'ovská dkk., 2015). Prostaglandin berfungsi dalam banyak fungsi fisiologis seperti produksi musin pelindung lambung, produksi renin, agregasi *platelet*, regulasi tonus otot polos, permeabilitas vaskuler, transportasi protein, proliferasi sel, dan produksi sinyal nyeri (Harizi dkk., 2008). Berkurangnya produksi prostaglandin akibat penggunaan OAINS bertanggung-jawab dalam munculnya efek analgesik dan antipiretik dari OAINS (Vane, 1971).

Sampai saat ini, OAINS adalah salah satu golongan obat yang telah lama dan paling sering digunakan dalam penanganan nyeri. Lebih dari 30 juta orang di dunia mengonsumsi OAINS setiap harinya (Singh, 2000). Di Indonesia sendiri, OAINS merupakan golongan obat yang umum digunakan di dalam lingkup rumah tangga. Indikasi paling umum yang ditemukan sebagai alasan untuk penggunaan OAINS adalah keluhan nyeri, pegal-pegal, rematik, (65,17%) dan demam (17,68%). OAINS tersedia dan tersebar dalam golongan obat bebas, bebas terbatas, dan obat keras. Terdapat berbagai jenis OAINS yang umum dikonsumsi oleh masyarakat, namun karena harganya yang relatif murah, OAINS non-selektif seperti ibuprofen dan diklofenak umum dibeli oleh masyarakat (73,8%) (Soleha dkk., 2018).

Seperti yang dapat dilihat dari *The Oxford League Table of Analgesic Efficacy*

tahun 2007, OAINS memiliki profil kekuatan yang bervariasi (Bandolier, 2007, disitasi dalam Ong dkk., 2007). Berdasarkan data yang tersedia, beberapa OAINS yang diadministrasikan pada dosis klinis memiliki *number needed to treat* (NNT) yang bernilai rendah dan serupa, utamanya ibuprofen 400 mg dan 600 mg (NNT: 2,4) dan diklofenak 50 mg (NNT: 2,3). Kedua OAINS tersebut merupakan OAINS golongan non-selektif yang umum digunakan di lingkup kesehatan di Indonesia (Soleha dkk., 2018).

Terdapat formulasi baru dari sediaan ibuprofen yang dinamakan dengan ibuprofen arginin. Ibuprofen arginin merupakan hasil salifikasi antara ibuprofen dan asam amino L-arginin (Cajaraville, 2021). Jika dibandingkan dengan ibuprofen standar, ibuprofen arginin memiliki laju penyerapan yang lebih tinggi (T_{max} lebih tinggi), bioavailabilitas lebih baik (C_{max} lebih tinggi), dan tolerabilitas GI yang lebih baik (Cattaneo dan Clementi, 2010). Arginin yang terkandung dalam formulasi ibuprofen arginin memiliki efek gastroprotektif akibat pelepasan NO, NO dari L-arginin dapat memberikan proteksi lambung dengan meningkatkan aliran darah lambung. Selain NO, fungsi eikosanoid seperti tromboksan (TXA_2) dan prostaglandin-E2 (PGE_2) dapat dipertahankan oleh L-arginin, ini diteorikan dapat membantu dalam perlindungan

lambung terhadap efek inhibisi prostaglandin yang ditimbulkan oleh ibuprofen (Jiménez dkk., 2002). Berdasarkan fakta-fakta di atas, peneliti tertarik untuk mengisi kekosongan informasi dan mengidentifikasi perbedaan kekuatan dari sediaan ibuprofen baru (ibuprofen arginin) dan natrium diklofenak.

II. METODE

Penelitian ini bersifat *quasi experimental* dan melibatkan perlakuan *pre-test* dan *post-test*. Pembagian perlakuan dilakukan secara *double-blind*. Terdapat 3 probandus yang terbagi menjadi 3 kelompok perlakuan ($n = 10$), yaitu kelompok ibuprofen arginin 600 mg, kelompok plasebo, dan kelompok natrium diklofenak 50 mg.

Analgesic	Number of patients in comparison	Percent with at least 50% pain relief	NNT	Lower confidence interval	Higher confidence interval
Valdecoxib 40 mg	473	73	1.6	1.4	1.8
Ibuprofen 800	76	100	1.6	1.3	2.2
Ketorolac 20	69	57	1.8	1.4	2.5
Ketorolac 60 (intramuscular)	116	56	1.8	1.5	2.3
Rofecoxib 50	1900	63	1.9	1.8	2.1
Diclofenac 100	411	67	1.9	1.6	2.2
Piroxicam 40	30	80	1.9	1.2	4.3
Lumiracoxib 400 mg	252	56	2.1	1.7	2.5
Paracetamol 1000 + Codeine 60	197	57	2.2	1.7	2.9
Oxycodone IR 5 + Paracetamol 500	150	60	2.2	1.7	3.2
Diclofenac 50	738	63	2.3	2.0	2.7
Naproxen 440	257	50	2.3	2.0	2.9
Oxycodone IR 15	60	73	2.3	1.5	4.9
Ibuprofen 600	203	79	2.4	2.0	4.2
Ibuprofen 400	4703	56	2.4	2.3	2.6
Aspirin 1200	279	61	2.4	1.9	3.2
Bromfenac 50	247	53	2.4	2.0	3.3
Bromfenac 100	95	62	2.6	1.8	4.9
Oxycodone IR 10 + Paracetamol 650	315	66	2.6	2.0	3.5
Ketorolac 10	790	50	2.6	2.3	3.1
Ibuprofen 200	1414	45	2.7	2.5	3.1
Oxycodone IR 10+Paracetamol 1000	83	67	2.7	1.7	5.6
Piroxicam 20	280	63	2.7	2.1	3.8
Diclofenac 25	204	54	2.8	2.1	4.3
Dextropropoxyphene 130	50	40	2.8	1.8	6.5
Pethidine 100 (intramuscular)	364	54	2.9	2.3	3.9
Tramadol 150	561	48	2.9	2.4	3.6
Morphine 10 (intramuscular)	946	50	2.9	2.6	3.6
Naproxen 550	169	46	3.0	2.2	4.8
Naproxen 220/250	183	58	3.1	2.2	5.2
Ketorolac 30 (intramuscular)	359	53	3.4	2.5	4.9
Paracetamol 500	561	61	3.5	2.2	13.3
Paracetamol 1500	138	65	3.7	2.3	9.5
Paracetamol 1000	2759	46	3.8	3.4	4.4
Oxycodone IR 5 + Paracetamol 1000	78	55	3.8	2.1	20.0
Paracetamol 600/650 + Codeine 60	1123	42	4.2	3.4	5.3
Ibuprofen 100	396	31	4.3	3.2	6.3
Paracetamol 650 + Dextropropoxyphene (65 mg hydrochloride or 100 mg napsylate)	963	38	4.4	3.5	5.6
Aspirin 600/650	5061	38	4.4	4.0	4.9
Tramadol 100	882	30	4.8	3.8	6.1
Tramadol 75	563	32	5.3	3.9	8.2
Aspirin 650 + Codeine 60	598	25	5.3	4.1	7.4
Oxycodone IR 5 + Paracetamol 325	149	24	5.5	3.4	14.0
Tramadol 50	770	19	8.3	6.0	13.0
Codeine 60	1305	15	16.7	11.0	48.0
Placebo	>10,000	18	N/A	N/A	N/A

Gambar 1. Perbandingan efikasi analgesik Oxford League (Ong dkk., 2007)

Analgesia diukur dengan menilai *pain latency* (waktu munculnya nyeri konstan yang diukur dari awal pemberian stimulus nyeri sampai nyeri yang dinyatakan probandus tidak bertambah lagi). Pengukuran *pain latency* diukur sebelum perlakuan (0') dan setelah perlakuan (30', 60', 90', 120', 150', 180'). Pengujian statistik menerapkan alfa 0,05, pengujian distribusi data dilakukan dengan metode *Shapiro-Wilk* yang diikuti uji *two-way ANOVA*. *Post-hoc* dilakukan dengan uji perbandingan berganda Bonferroni. Semua analisis dilakukan menggunakan program komputer *GraphPad Prism* versi 9.0. Etik dan kelaikan penelitian telah ditinjau dan disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran/Kesehatan FK Untad pada bulan Mei 2022 (Pernyataan Komite Etik No. 2745.A/UN28.1.30/KL/2022).

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian telah dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi FK Untad pada bulan Juni 2022. Tiga puluh mahasiswa yang bersedia menjadi probandus penelitian telah diberikan *informed consent* serta penjelasan tentang prosedur penelitian sebelum eksperimen dilakukan. Setelah probandus terkumpul, probandus dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan:

1. Kelompok 1: Ibuprofen Arginin 600 mg
2. Kelompok 2: Plasebo

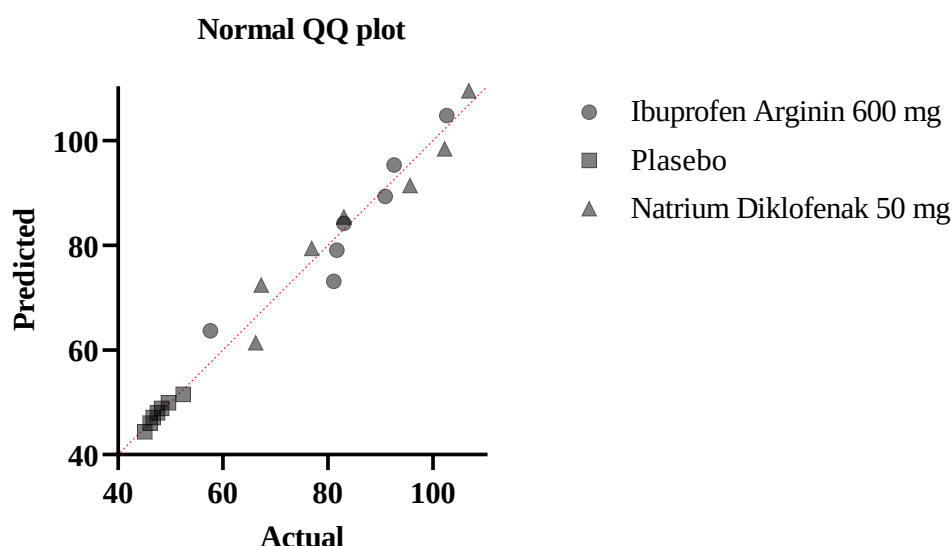
3. Kelompok 3: Natrium Diklofenak 50 mg

Probandus selanjutnya dikelompokkan, dianamnesis, dan dilakukan pengukuran tanda-tanda vital (tekanan darah dan nadi). Kemudian, *pain latency* 0 menit probandus diukur untuk melihat toleransi nyeri dasar dari probandus. Pemberian obat dilakukan paska pengujian *pain latency* 0' dan pengukuran *pain latency* dilakukan setiap 30 menit paska konsumsi sebanyak 6 kali (rentang waktu 3 jam). Untuk mengetahui normalitas distribusi data, data diuji menggunakan uji metode *Shapiro-Wilk* ($\alpha > 0,05$). Ketiga kelompok menunjukkan distribusi yang normal: kelompok ibuprofen arginin 600 mg ($p = 0,4234$), Plasebo ($p = 0,7014$), dan natrium diklofenak 50 mg ($p = 0,4421$). Karena hasil uji normalitas yang ditemukan bersifat normal, syarat untuk melakukan uji *two-way ANOVA* terpenuhi. Untuk konfirmasi lanjutan dapat dilihat pada Gambar 2.

Uji *two-way ANOVA* (α signifikan $< 0,05$) dilakukan untuk menginvestigasi perbedaan antara kelompok. Hasil uji faktor antara kelompok/kolom menunjukkan nilai $p < 0,0001$ sehingga terdapat perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan, untuk menginvestigasi letak perbedaan tersebut dilakukan uji *post hoc* dengan menggunakan metode Bonferroni (Tabel I).

Analisis lanjutan menggunakan metode Bonferroni (alfa signifikan $< 0,05$) mengindikasikan adanya perbedaan antara rata-rata kelompok ibuprofen arginin 600 mg dan plasebo, begitu pula pada perbandingan rata-rata antara kelompok

natrium diklofenak 50 mg dan kontrol. Namun, kasus berbeda didapatkan antara kelompok non-kontrol, tidak ditemukan perbedaan yang dapat dikatakan sebagai signifikan.



Gambar 2. Grafik QQ normal

Tabel II. Uji Perbandingan Berganda *Bonferroni*

<i>Bonferroni's multiple comparisons test</i>	Mean 1	Mean 2	Mean Diff,	Adjusted P Value
Ibuprofen Arginin 600 mg vs. Plasebo	84,21	47,96	36,26	<0,0001
Ibuprofen Arginin 600 mg vs. Natrium Diklofenak 50 mg	84,21	85,43	-1,214	>0,9999
Plasebo vs. Natrium Diklofenak 50 mg	47,96	85,43	-37,47	<0,0001

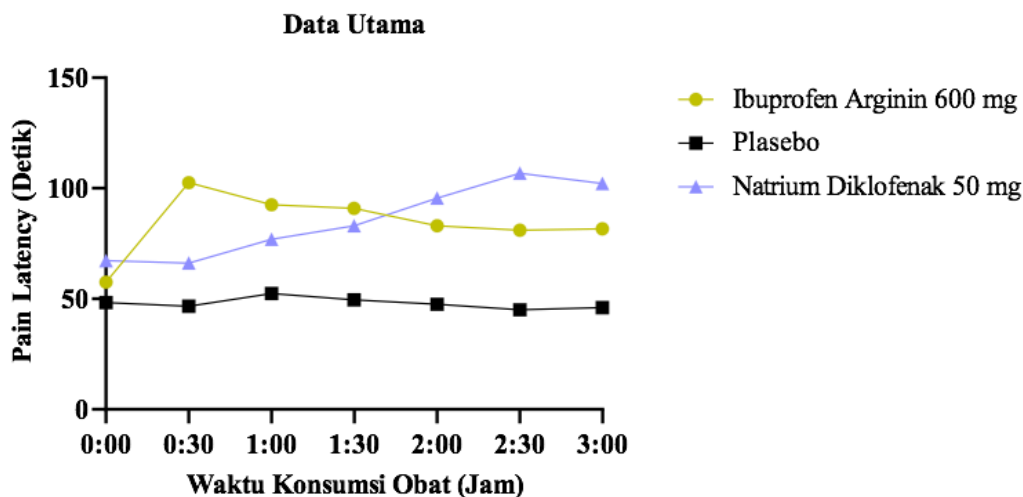
Perbedaan dapat dilihat pada Gambar 3. Dapat di amati dari Gambar 3, rata-rata antar kelompok meberikan gambaran yang serupa dengan laju absorpsi masing-masing obat yang ada pada kelompok perlakuan. Ibuprofen arginin 600

mg memiliki laju penyerapan yang cepat sehingga efek penurunan nyeri dapat di amati pada menit ke-30 dan melandai pada pengukuran selanjutnya, ini sesuai dengan studi farmakokinetika ibuprofen arginin terdahulu yang menunjukkan konsentrasi

puncak di bawah satu jam paska konsumsi (Shin dkk., 2016; Sadaba dkk., 2006; Cajaraville, 2021). Di sisi lain, natrium diklofenak menunjukkan puncak *pain latency* pada titik 2,5 jam, ini mendeskripsikan laju absorpsi natrium diklofenak 50 mg (Hasan dan Ahmad, 2005; Valizadeh dan Zakeri, 2011).

Observasi *pain latency* berlangsung selama tiga jam, pengamatan dilakukan sebelum administrasi perlakuan (0') dan pada interval 30 menit sampai dengan 3 jam paska administrasi (30', 60', 90', 120', 150', dan 180'). Dari data penelitian yang telah dipaparkan, kedua kelompok perlakuan non-kontrol memiliki perbedaan

rata-rata *pain latency* yang bermakna terhadap kelompok kontrol. Ibuprofen arginin 600 mg memiliki perbedaan rata-rata 36,26 detik terhadap kelompok kontrol ($p = 0,0001$), tidak jauh berbeda, probandus natrium diklofenak 50 mg memiliki perbedaan rata-rata *pain latency* 37,47 detik terhadap kontrol ($p < 0,0001$). Pada perbandingan langsung, natrium diklofenak 50 mg hanya memiliki keunggulan 1,2 detik jika dibandingkan dengan sediaan ibuprofen baru tersebut ($p = 0,9999$). Berdasarkan temuan tersebut maka dapat dinyatakan bahwa H_0 adalah hipotesis yang diterima untuk penelitian ini.



Gambar 3. Grafik Rata-rata Pain Latency Antar Kelompok

Ibuprofen dan natrium diklofenak merupakan obat analgesik yang penggunaannya sangat luas dan umum, keduanya merupakan obat yang murah dan

sering di preskripsikan (Gwee dkk., 2018). Jika dibandingkan secara langsung, kedua obat tersebut memiliki efektivitas yang tidak terlalu berbeda pada dosis sesuai,

ibuprofen pada dosis 400 mg memiliki potensi analgesia yang tidak berbeda jauh dengan natrium diklofenak 50 mg. Seperti yang ditunjukkan sebelumnya pada Gambar 1, diklofenak 50 mg memiliki NNT 2,3 (CI: 2,0-2,7) dan ibuprofen 400 mg memiliki NNT 2,4 (CI: 2,3-2,6) (Ong dkk., 2007).

Belum ada perbandingan ibuprofen arginin terhadap kelas obat diklofenak maka peneliti melakukan perbandingan sederajat dengan ibuprofen standar. Perbandingan secara langsung antara natrium diklofenak dan ibuprofen sebenarnya juga belum umum diteliti, namun masih terdapat temuan yang dapat merefleksikan hasil yang telah ditemukan peneliti, dua studi oleh Ahlström dkk., (1993) dan Bakshi dkk., (1994) melakukan perbandingan secara langsung terhadap kedua obat tersebut pada nyeri paska operasi gigi molar ketiga (118 pasien menerima diklofenak dan 112 ibuprofen). Kedua studi tersebut menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kedua dosis obat tersebut. Di luar konteks nyeri gigi, terdapat satu *randomized controlled trial* yang dilakukan oleh Irizarry dkk., (2021) yang membandingkan efektivitas ibuprofen 600 mg, diklofenak 50 mg, dan ketorolak 10 mg dalam penanganan nyeri punggung bawah nonradikuler pada 66 pasien. Seperti penelitian Ahlström dkk., dan Bakshi dkk., mereka tidak menemukan

adanya perbedaan yang bermakna secara statistik. Beberapa studi di atas sejajar dengan Gambar 1 yang menunjukkan kecilnya perbedaan antara ibuprofen standar pada dosis 400/600 mg dan diklofenak 50 mg, dari hasil yang ditemukan peneliti maka dapat pula disimpulkan bahwa penambahan asam amino l-arginin yang diteorikan dapat meningkatkan laju dan tingkat konsentrasi plasma dari ibuprofen arginin 600 mg masih belum cukup untuk melampaui efek pengurangan rasa nyeri yang dimunculkan oleh natrium diklofenak 50 mg (Cajaraville, 2021).

Walau hasil komparasi dan penelitian terdahulu tidak menunjukkan adanya kontras dari sisi analgesia, masing-masing obat masih memiliki keunggulan yang berbeda. Ibuprofen arginin memiliki beberapa keunggulan, terutama dari sisi penyerapan. Ibuprofen arginin memiliki laju penyerapan yang jauh lebih cepat jika dibandingkan dengan natrium diklofenak, hal ini memberikan keuntungan bagi ibuprofen arginin dalam kebutuhan penanganan nyeri akut yang butuh penanganan cepat (Shin dkk., 2016; Cajaraville, 2021). Pada nyeri yang timbul bersifat kronis/konstan, diklofenak umumnya lebih unggul karena durasi kerjanya yang relatif lebih lama (Hasan dan Ahmad, 2005; Valizadeh dan Zakeri, 2011). Kecepatan absorpsi kedua obat akan

berkorelasi terhadap konsentrasi plasma sehingga waktu absorpsi tersebut juga akan menggambarkan efek analgesia yang ditimbulkan. Grafik *pain latency* yang tertera pada Gambar 3 merefleksikan parameter farmakokinetika kedua obat yang telah diteliti pada penelitian-penelitian sebelumnya.

Hasan dan Ahmad (2005) melakukan sebuah eksperimen yang menilai tingkat plasma natrium diklofenak 50 mg *enteric coated*, sediaan seperti yang digunakan pada penelitian ini menunjukkan peningkatan konsentrasi plasma obat yang landai dari jam pertama sampai dengan puncak konsentrasi plasma pada titik waktu 2,5 jam. Konsentrasi kemudian menurun dengan cepat pada jam ketiga dan melandai pada jam keempat. Jika dibandingkan, konsentrasi plasma dari diklofenak *non-enteric coated* umumnya lebih cepat meningkat daripada sediaan *enteric coated* (Davies dan Anderson, 1997; Todd dan Sorkin, 1988). Temuan yang didapatkan Hasan dan Ahmad (2005) ini memiliki kemiripan dengan hasil yang didapatkan pada penelitian ini, tingkat plasma natrium diklofenak memvisualisasikan tingkat *pain latency* pada probandus penelitian.

Sama seperti natrium diklofenak, ibuprofen arginin 600 mg yang diujikan menunjukkan gambaran farmakokinetika yang serupa dengan hasil komparasi penelitian ini. Terdapat peningkatan

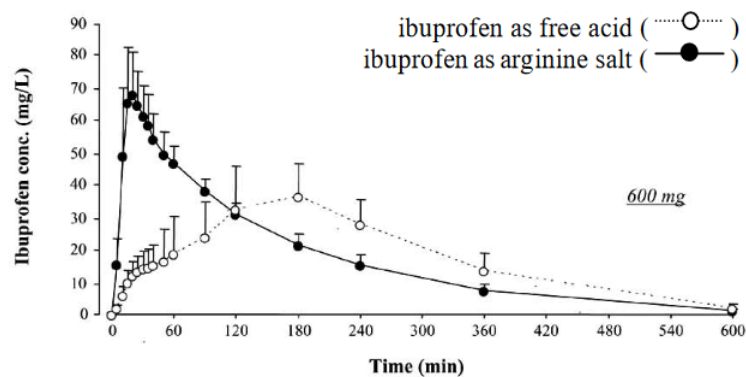
konsentrasi plasma akut yang dimulai dari menit 0 sampai dengan puncaknya pada menit ke-28. Konsentrasi plasma ibuprofen arginin 600 mg menurun dengan cepat dari puncak tersebut lalu melandai sementara konsentrasi ibuprofen standar masih meningkat dan akhirnya memuncak pada menit ke-180. Perbandingan antara ibuprofen arginin dengan ibuprofen standar pada dosis yang sama dapat terlihat jelas dalam perbedaan C_{max} dan T_{max} dari kedua obat tersebut, ibuprofen arginin dapat mencapai C_{max} yang lebih tinggi dalam waktu yang lebih singkat daripada ibuprofen standar dengan rasio sekitar 1,5 : 1 pada dosis yang sama (Cattaneo dan Clementi, 2010). Salifikasi ibuprofen arginin dengan asam amino l-arginin merupakan penyebab dari perbedaan tersebut, inversi ibuprofen menjadi enansiomer S-(+) meningkatkan bioavailabilitas dan meningkatkan aktivitas anti-inflamasi (Shin dkk, 2016; Cattaneo dan Clementi, 2010).

Dari sisi kemanan penggunaan, natrium diklofenak dan ibuprofen arginin memiliki atribut yang serupa, kedua obat relatif aman bagi kesehatan lambung dengan nomor kejadian perdarahan gastrointestinal yang rendah, tolerabilitas baik, dan angka insiden kardiovaskular yang rendah. Kemanan dari kedua obat ini merupakan manifestasi dari karakter kedua

obat. (Cajaraville, 2021; Walsem dkk., 2015).

Natrium diklofenak merupakan suatu OAINS non-selektif dengan preferensi yang tinggi terhadap enzim COX-2, ini merupakan faktor utama dalam kemanan dan tolerabilitasnya. COX-1 yang kerjanya dominan pada sistem-sistem fisiologis tubuh seperti produksi musin di lambung tidak terlalu terganggu oleh kerja natrium diklofenak. Ini menyebabkan rendahnya insidensi gastrointestinal dari natrium diklofenak, namun Inhibisi COX-2 oleh diklofenak dapat menyebabkan penurunan sintesis PGI₂ yang berfungsi dalam mencegah trombogenesis,

peningkatan tekanan darah, dan tumbuhnya plak aterosklerotik. COX-1 memiliki peran dalam sintesis TXA₂ yang berperan dalam sintesis protrombin, ketidakseimbangan antara TXA₂ dan PGI₂ dapat meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular (Alfaro dan Davis, 2021). Walau teori tersebut, fakta di lapangan menunjukkan bahwa tingkat kejadian kardiovaskular dari natrium diklofenak sangat rendah dan dapat dibandingkan dengan OAINS lain yang umum diketahui kemanannya seperti ibuprofen. Dari sisi toleransi, natrium diklofenak juga dinilai sebagai salah satu OAINS dengan tolerabilitas yang sangat baik (Walsem dkk., 2015).



Gambar 1: grafik rata-rata konsentrasi plasma (ng/mL) ibuprofen sebagai asam bebas dan sebagai garam arginin terhadap profil waktu setelah administrasi pada dosis tunggal 600 mg (Cattaneo dan Clementi, 2010)

Ibuprofen rasemat yang digabungkan dengan l-arginin merupakan suatu bentuk dari salifikasi ibuprofen standar dengan asam amino semi-esensial untuk meningkatkan efektivitas kerjanya. Formulasi ini meningkatkan absorpsi dan

konsentrasi plasma ibuprofen, perbandingan ini dapat diamati pada Gambar 4, L-arginin yang tergabung dalam sediaan tersebut juga dapat menimbulkan efek gastroprotektif yang diteorikan dapat menurunkan insidensi ulserasi dan

perdarahan GI. Hal ini dapat terjadi akibat peningkatan sintesis NO yang akan meningkatkan aliran darah ke mukosa lambung, menambah produksi musin di saluran GI, melindungi sel GI dari efek apoptotik, mempromosikan sintesis PGE₂ dan gastrin, dan bekerja secara sinergis dengan PGI₂ pada sel epitel lambung. Diamati dari angka kejadian kardiovaskular, ibuprofen memiliki tingkat kejadian yang sangat rendah dan merupakan salah satu OAINS dengan tolerabilitas tertinggi seperti diklofenak (Cajaraville, 2021; Walsem dkk., 2015).

IV. KESIMPULAN

Atas dasar dari hasil penelitian yang telah dilakukan peneliti, maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap efektivitas analgesia antara kelompok obat ibuprofen arginin dan natrium diklofenak.

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahlström, U., Bakshi, R., Nilsson, P., dan Wähländer, P. (1993). The analgesic efficacy of diclofenac dispersible and ibuprofen in postoperative pain after dental extraction. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 44(6): 587-8.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8405018/>
- Bakshi, R., Frenkel, G., Dietlein, G., Meurer-Witt, B., Schneider, B., dan Sinterhauf, U. (1994). A placebo-controlled comparative evaluation of diclofenac dispersible versus ibuprofen in postoperative pain after third molar surgery, 34(3): 225-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8021330/>
- Brandyopadhyay, S. (2019). An 8,000-year History of Use and Abuse of Opium and Opioids: How That Matters for A Successful Control of The Epidemic? *Neurology*, 92(15 Suplemen): 5-55. https://n.neurology.org/content/92/15_supplement/p4.9-055
- Brune, K., dan Hinz, B. (2013). *History of Analgesics*. Dalam: Gebhart, G., dan Schmidt, R. (Edisi 2013) *Encyclopedia of Pain*. Springer: Berlin. Hal. 1490.
- Cajaraville, J. (2021). Ibuprofen Arginate for Rapid-Onset Pain Relief in Daily Practice: A Review of Its Use in Different Pain Conditions. *Journal of Pain Research*, 14: 117-26. https://www.researchgate.net/publication/348738548_Ibuprofen_Arginate_for_Rapid-Onset_Pain_Relief_in_Daily_Practice_A_Review_of_Its_Use_in_Different_Pain_Conditions
- Cattaneo, D. dan Clementi, E. (2010). Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen Arginine. *Current Clinical Pharmacology*, 5(4): 239-45. <https://www.eurekaselect.com/72757/article>
- Davies, N., dan Anderson, K. (1997). Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clinical Pharmacokinetics*, 33(3): 184-213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9314611/>
- Gan, T. (2010). Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Current Medical Research &*

- Opinion*, 26(7): 1715-31.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20470236/>
- Gwee, K. (2018). Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *Journal of Pain Research*, 2018(11): 361-74.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817415/>
- Harizi, H., Corcuff, J., dan Gualde, N. (2008). Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology. *Trends in Molecular Medicine*, 14(10): 461-9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774339/>
- Hasan, S., Ahmad, T., dan Talib, N. (2005). Pharmacokinetics of diclofenac sodium in normal man. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(1): 18-24.
https://www.researchgate.net/publication/7342516_Pharmacokinetics_of_diclofenac_sodium_in_normal_man
- Henschke, N., Kamper, S., dan Maher, C. (2015). The Epidemiology and Economic Consequences of Pain. *Mayo Clin Proc*, 90(1): 139-47.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572198/>
- Hil'ovská, L., Jendželovský, R., dan Fedoročko, P. (2015). Potency of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chemotherapy. *Molecular and clinical oncology*, 3(1): 3-12.
<https://doi.org/10.3892/mco.2014.446>
- Irizarry, E., Restivo, A., Salama, M., Davitt, M., Feliciano, C., Cortijo-Brown, A., dkk. (2021). A randomized controlled trial of ibuprofen versus ketorolac versus diclofenac for acute, nonradicular low back pain. *Academic Emergency Medicine*, 28(11): 1228-35.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34133820/>
- Jiménez, D., Martín, M., Pozo, D., Alarcón, C., Esteban, J., Bruseghini, L., Esteras, A., dan Motilva, V. (2002). Mechanisms involved in protection afforded by L-arginine in ibuprofen-induced gastric damage: role of nitric oxide and prostaglandins. *Digestive diseases and sciences*, 47(1): 44-53.
<https://doi.org/10.1023/a:1013203217788>
- O'Brien, J., Pergolizzi Jr, J., de Laar, M., Mellinghoff, H., Mechante, I., Nalamachu S., dkk. 2013. Fixed-dose combinations at the front line of multimodal pain management: perspective of the nurse-prescriber. *Nursing: Research and Reviews*, 2013(3): 9-22.
https://www.researchgate.net/publication/305322828_Fixed-dose_combinations_at_the_front_line_of_multimodal_pain_management_perspective_of_the_nurse-prescriber
- Ong, C., Lirk, P., dan Seymour, R. (2007). An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Medicine & Research*, 5(1): 19-34.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17456832/>
- Raja, S., Carr, D., Cohen, M., Finnerup, N., Flor, H., Gibson, S., dkk. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9): 1976-82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694387/>
- Sádaba, B., Campanero, M., Muñoz-Juarez, M., Gil-Aldea, I., García-Quetglas, E., Estera, A., dkk. (2006). A comparative study of the pharmacokinetics of ibuprofen arginate versus dexibuprofen in healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*, 62(10), 849-854.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16909273/>

- Shin, D., Lee, S., Ha, Y., Choi, Y., Kim, J., Park, S., dkk. (2016). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen. *Drug Design, Development, and Therapy*, 2017(11): 135-41. <https://www.dovepress.com/pharmacokinetic-and-pharmacodynamic-evaluation-according-to-absorption-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT#F2>
- Sing, G. (2000). Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. American Journal of Therapeutics*, 7(2): 115-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11319579/>
- Soleha, M., Isnawati, A., Fitri, N., Adelina, R., Sobila, H., dan Winarsih. (2018). Profil Penggunaan Antiinflamasi Nonsteroid di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 8 (2): 109-117. <https://ejournal2.litbang.kemkes.go.id/index.php/jki/article/view/316/192>
- Todd, P., dan Sorkin, E. (1988). Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, 35(3): 244-85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3286213/>
- Valizadeh, H. dan Zakeri, P. (2011). Comparative in vitro dissolution and in vivo bioequivalence of two diclofenac enteric coated formulations. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 61(10): 566-70. https://www.researchgate.net/publication/51874369_Comparative_in_vitro_dissolution_and_in_vivo_bioequivalence_of_two_diclofenac_enteric_coated_formulations
- Vane, J. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*, 231(25): 232-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5284360/>
- Vos, T., Flaxman, A., Naghavi, M., Lozano, R., Micahud, C., Ezzati, M., dkk. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859): 2163-96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245607/>
- Walsem, A., Pandhi, S., Nixon, R., Guyot, P., Karabis, A., dan Moore, A. (2015). Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*, 17(66). <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-015-0554-0>