



Perbandingan Efektivitas Dan Keamanan Obat Parasetamol Dan Topikal Analgesik Untuk Pasien Osteoarthritis

Munir Alinu Mulki^{1✉}, Nurlia Julianti², Aurora Fatimatuz Zahro³, Fathina Annajla⁴,
Choerunnisa⁵, Riska Shafira⁶, Najah Fatihatul Arifia⁷

Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan,
Universitas Singaperbangsa Karawang

Email: munir.alinu@fikes.unsika.ac.id^{1✉}

Abstrak

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit rematik yang paling umum dialami oleh lansia dan berkaitan dengan risiko kematian paling besar daripada populasi umum. Parasetamol umumnya direkomendasikan sebagai analgesik pilihan pertama pada nyeri osteoarthritis. Selain itu, Obat antiinflamasi nonsteroid topikal (NSAID) juga memiliki efikasi dapat mengurangi nyeri pada osteoarthritis tanpa memberikan efek samping yang besar. Penulisan ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas dan keamanan obat parasetamol dan topikal NSAID untuk pasien osteoarthritis. Penulisan ini menggunakan metode review artikel yang dilakukan melalui penelusuran dari database Pubmed. Adapun kriteria artikel yang digunakan sebagai bahan untuk review artikel adalah artikel yang bukan merupakan publikasi review artikel dan bukan merupakan publikasi sistematik review dalam rentang 10 tahun terakhir menggunakan kata kunci (*osteoarthritis*) AND (*paracetamol*) AND (*topical NSAID*) NOT (*review[publication type]*) dan didapatkan sebanyak 16 artikel. Berdasarkan hasil yang diperoleh diketahui bahwa NSAID topikal memiliki profil keamanan yang lebih baik karena penyerapan sistemik yang lebih rendah, efek samping yang lebih kecil, efek terapeutik yang lebih cepat dan efektif dibandingkan dengan obat parasetamol.

Kata Kunci: *Osteoarthritis, Parasetamol, NSAID topikal, Efektivitas*

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common rheumatic disease experienced by the elderly and is associated with the greatest risk of death than the general population. Paracetamol is generally recommended as the first choice analgesic in osteoarthritis pain. In addition, topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) also have the efficacy of reducing pain in osteoarthritis without providing major side effects. This paper aims to determine the comparison of the effectiveness and safety of paracetamol drugs and topical NSAIDs for osteoarthritis patients. This writing uses the article review method which is done through searches from the Pubmed database. The criteria for articles used as material for article reviews are articles that are not article review publications and are not systematic review publications in the last 10 years using keywords (osteoarthritis) AND (paracetamol) AND (topical NSAID) NOT (review [publication type]) and obtained as many as 16 articles. Based on the results obtained it is known that topical NSAIDs have a better safety profile due to lower systemic absorption, smaller side effects, faster and effective therapeutic effect compared to paracetamol drugs. Keywords: *Osteoarthritis, Paracetamol, Topical NSAIDs, Effectiveness*

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit rematik yang paling umum dialami oleh lansia dan berkaitan dengan resiko kematian paling besar daripada populasi umum. Baru-baru ini (2017) penelitian inggris melaporkan beberapa resiko utama dari osteoarthritis antara lain disabilitas berjalan, diabetes, kanker dan penyakit kardiovaskular. Kardiovaskular dapat beresiko dengan adanya penggunaan siklooksigenase (COX) -2 NSAID selektif, penggunaan NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) non selektif juga dilaporkan meningkatkan resiko kardiovaskular. Penggunaan terapi alternatif seperti parasetamol (asetaminofen) dan analgesik opioid juga dikaitkan dengan efek samping kardiovaskular, gastrointestinal dan tulang (Brizuela, 2007).

Osteoarthritis (OA) biasanya terjadi setelah usia 50 tahun. Gejala utamanya adalah nyeri sendi, kekakuan, gerakan terbatas, dan gangguan kualitas hidup. Pengembangan penyakit dapat menyebabkan kegagalan sendi dengan rasa sakit dan kecacatan. Sebagian besar pedoman klinis merekomendasikan NSAID sebagai pengobatan lini pertama untuk nyeri ringan hingga sedang pada osteoarthritis. Namun, NSAID tidak mengubah perjalanan alami penyakit, karena hanya memberikan kelegaan yang efektif dari gejala seperti nyeri dan pembengkakan, juga, penggunaan kronis mereka dikaitkan dengan kerusakan gastrointestinal bagian atas termasuk erosi mukosa, ulkus, perforasi, dan perdarahan (Brizuela, 2007).

Parasetamol umumnya direkomendasikan sebagai analgesik pilihan pertama pada nyeri osteoarthritis. NSAID harus dipertimbangkan sebelum formulasi oral, dan meresepkan

NSAID untuk orang tua memerlukan pertimbangan yang cermat. Nyeri pada orang lanjut usia seringkali secara tidak tepat dipandang sebagai pengiring penuaan yang tak terelakkan, yang dapat mengakibatkan kurangnya pengenalan dan diagnosis yang kurang. Kunci keberhasilan penatalaksanaan nyeri pada lansia terletak pada pengenalan nyeri sebagai keluhan yang valid, bersama dengan deteksi, pengkajian, penatalaksanaan, dan evaluasi ulang. Pada nyeri kronis osteoarthritis karena tidak ada terapi pengubah penyakit yang tersedia, pengobatan diarahkan untuk mengatasi nyeri, meminimalkan gangguan fungsional, dan mempertahankan kualitas hidup (Ong CK, 2007).

NSAID termasuk inhibitor COX-2 nonselektif, preferensial, dan selektif, digunakan untuk pengobatan osteoarthritis. Satu tinjauan sistematis menemukan diklofenak sebanding dengan NSAID lainnya pada osteoarthritis. Meskipun inhibitor COX-2 selektif lebih bersifat gastroprotektif, mereka menghasilkan hasil kardiovaskular yang merugikan. Studi terbaru juga menimbulkan kekhawatiran untuk keamanan kardiovaskular dari NSAID tradisional. Berdasarkan tinjauan literatur, Ong et al. (2007) menyarankan urutan pemilihan NSAID berikut: parasetamol, ibuprofen, naproxen, dan NSAID kombinasi NSAID tradisional dengan opioid atau parasetamol. Mereka menyarankan inhibitor COX-2 sebagai alternatif naproxen pada pasien tanpa faktor risiko kardiovaskular. Mereka merekomendasikan penggunaan NSAID tradisional berisiko rendah sebagai pengobatan lini pertama, dan NSAID yang lebih toksik jika terjadi respons yang buruk terhadap pengobatan berisiko rendah (Castellsague, 2012). Oleh karena itu, penulisan ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas dan keamanan obat parasetamol dan NSAID topikal untuk pasien osteoarthritis.

METODE PENELITIAN

Metode review artikel ini dilakukan melalui penelusuran dari database Pubmed. Kata kunci yang digunakan adalah "*Osteoarthritis*", "*Paracetamol*", dan "*Topical NSAID*". Adapun kriteria artikel yang digunakan sebagai bahan untuk review artikel adalah artikel yang bukan merupakan publikasi review artikel dan bukan merupakan publikasi sistematik review dalam rentang 10 tahun terakhir. Berdasarkan hasil pencarian menggunakan kata kunci (*osteoarthritis*) didapatkan sebanyak 32.730 artikel, (*paracetamol*) sebanyak 6.796 artikel, (*topical NSAID*) sebanyak 793 artikel, (*osteoarthritis*) AND (*paracetamol*) sebanyak 227 artikel, (*osteoarthritis*) AND (*paracetamol*) AND (*topical NSAID*) sebanyak 25 artikel, (*osteoarthritis*) AND (*paracetamol*) AND (*topical NSAID*) NOT (*review[publication type]*) sebanyak 16 artikel. Namun, setelah dilakukan pengecekan lebih lanjut, terdapat 5 artikel yang tidak dapat diakses karena terkunci sehingga diperoleh sebanyak 12 artikel yang dapat diakses dan dijadikan bahan untuk review artikel kali ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

NO.	JUDUL	HASIL	METODE PENELITIAN
1.	<i>Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys</i>	NSAID topikal memiliki efikasi yang serupa dengan NSAID oral dalam mengurangi nyeri pada osteoarthritis lutut dan tangan. namun, NSAID topikal memiliki profil keamanan yang lebih baik.	<i>Expert opinion</i>
2.	<i>Treatment And Healthcare Cost Among Patients With Hip Or Knee Osteoarthritis: Across-Sectional Study Using A Real-World Claims Database In Japan Between 2013 And 2019</i>	Obat nyeri yang paling banyak digunakan pada kedua kasus tersebut adalah NSAID topikal dan sistemik. Namun, terjadi penurunan penggunaan obat-obatan ini selama periode penelitian. Penggunaan NSAID topikal dan sistemik mengalami penurunan sebesar 7.3% hingga 8.3% dari tahun 2013 hingga 2019.	<i>A Cross-sectional Study</i>
3.	<i>Initial analgesic prescriptions for osteoarthritis in the United Kingdom, 2000–2016</i>	NSAID topikal dan parasetamol oral harus dipertimbangkan sebelum NSAID nonselektif oral (ns-NSAID), penghambat siklooksigenase-2 (COX-2) selektif dan opioid.	<i>Cohort study dan randomized controlled trial</i>
4.	<i>Managing Osteoarthritis Pain in the Older Population</i>	Efektivitas antara parasetamol dan topikal NSAID tidak dijelaskan dengan pasti. Namun topikal NSAID memiliki efektivitas	<i>Observational studies, dan randomized controlled trials.</i>

		yang setara dengan NSAID oral dan penggunaan parasetamol lebih sering membutuhkan agen yang lebih kuat (kurangnya efektivitas parasetamol terhadap Osteoarthritis (OA)).	
5.	<i>Efficacy and safety of topical Matricaria chamomilla L. (Chamomile) oil for knee osteoarthritis: A randomized; controlled clinical trial</i>	Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan minyak bunga chamomile dalam bentuk topikal memiliki manfaat yang signifikan dalam mengurangi penggunaan analgesik oleh pasien yang mengalami osteoarthritis pada lutut.	<i>Randomized controlled clinical trial</i>
6.	<i>Analgesic Use and Risk for Acute Coronary Events in Patients With Osteoarthritis: A Population-based, Nested Case-control Study</i>	Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan beberapa NSAID nonselektif, seperti diklofenak dan naproxen, meningkatkan risiko kejadian koroner akut pada pasien dengan Osteoarthritis (OA)	<i>Case-control Study</i>
7.	<i>Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Hasil data pengamatan menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan antara aceclofenac dan NSAID lainnya dalam hal efek samping dan tingkat penarikan. Namun, kami mengamati tingkat penarikan yang lebih rendah pada kelompok aceclofenac	<i>Randomized controlled trial</i>

		dibandingkan dengan parasetamol. Efek samping gastrointestinal merupakan tantangan keamanan yang penting bagi pasien osteoarthritis yang menerima NSAID.	
8.	<i>Drug utilization in patient with OA : a population – based study</i>	Studi ini menunjukkan pola penggunaan obat secara kronologis setelah diagnosis osteoarthritis. Analgesik adalah obat lini pertama yang paling umum digunakan setelah diagnosis, diikuti oleh NSAID oral dan NSAID topikal.	<i>Observational study dan randomize controlled trial</i>
9.	<i>Nonteroidal Antiinflammatory Drugs And Susceptibility To Covid-19</i>	Penggunaan NSAID, termasuk ibuprofen, pada populasi secara umum tidak terkait dengan peningkatan risiko infeksi atau kematian akibat COVID-19. Studi ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam risiko atau tingkat kematian akibat COVID-19 antara pengguna NSAID di usia lanjut dan pengguna NSAID yang lebih muda.	<i>Cohort study</i>
10.	<i>Patterns of routine primary care for osteoarthritis in the UK: a cross- sectional</i>	Penilaian nyeri (63%) dan fungsi (62%) adalah indikator yang paling sering dicapai. Penyediaan informasi	<i>Observational study dan randomize controlled trial</i>

	<i>electronic health records study</i>	Osteoarthritis (OA) yang tercatat (44%) dan saran olahraga (45%) dicapai di bawah separuh pasien, dan saran penurunan berat badan kurang dari sepertiga pasien (31%). Hingga 609 (35%) pasien diresepkan parasetamol atau NSAID topikal	
11.	<i>Expert Opinion on the Extensive Use of Prescription Crystalline Glucosamine Sulfate in the Multimodal Treatment of Osteoarthritis in Ukraine, Kazakhstan, Uzbekistan, and Armenia</i>	Penggunaan parasetamol jangka waktu lama dikaitkan dengan risiko yang lebih besar dari peningkatan mortalitas, kardiovaskular, gastrointestinal bagian atas, dan toksisitas ginjal yang bergantung pada dosis. sedangkan baru-baru ini NSAID menunjukkan efek moderat dibandingkan dengan parasetamol selama 12 minggu dan penggunaan jangka pendek telah direkomendasikan karena masalah keamanan	<i>Expert opinion</i>
12.	<i>Quality of care for OA: the effect of a point-of-care consultation recording template</i>	Penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan template berhasil diaktifkan untuk sebagian besar pasien yang memenuhi kriteria. Persentase pasien yang mencapai indikator kualitas bervariasi, tetapi sebagian besar pasien memiliki	<i>Observational study</i>

		setidaknya satu entri pada template. Indikator penilaian nyeri dan fungsi adalah yang paling sering tercapai.	
--	--	---	--

NSAID topikal memiliki efikasi yang serupa dengan NSAID oral dalam mengurangi nyeri pada osteoarthritis lutut dan tangan. Namun, NSAID topikal memiliki profil keamanan yang lebih baik karena penyerapan sistemik yang lebih rendah, sehingga risiko efek samping pada saluran pencernaan, kardiovaskular, dan ginjal dapat dikurangi (Rannou, *et al.*, 2016).

Berdasarkan pada jurnal *Treatment And Healthcare Cost Among Patients With Hip Or Knee Osteoarthritis: Across-Sectional Study Using A Real-World Claims Database In Japan Between 2013 And 2019*, terdapat perubahan dalam penggunaan obat nyeri pada osteoarthritis (OA) panggul dan lutut di Jepang. Obat nyeri yang paling banyak digunakan pada kedua kasus tersebut adalah NSAID topikal dan sistemik. Namun, terjadi penurunan penggunaan obat-obatan ini selama periode penelitian. Penggunaan NSAID topikal dan sistemik mengalami penurunan sebesar 7.3% hingga 8.3% dari tahun 2013 hingga 2019.

Penurunan penggunaan ini mungkin disebabkan oleh efek samping atau kekhawatiran terkait keamanan jangka panjang penggunaan NSAID. Sementara itu, penggunaan asetaminofen (parasetamol) mengalami peningkatan signifikan dalam pengobatan nyeri pada osteoarthritis (OA). Peningkatan penggunaan asetaminofen sebesar 10.9% terjadi pada tahun 2017 (dari 2.8% pada tahun 2013 menjadi 13.7% pada tahun 2019).

Hal ini mungkin dapat disebabkan bahwa asetaminofen merupakan pengobatan pertama bersamaan dengan NSAID berdasarkan panduan yang diterbitkan oleh *Japan Osteoarthritis Society* (JOA) pada tahun 2012. Selain itu, peningkatan penggunaan obat opioid lemah dan SNRI juga terjadi dalam pengobatan osteoarthritis (OA) (Ebata-Kogure, *et al.*, 2020). NSAID topikal dan parasetamol oral harus dipertimbangkan sebelum NSAID nonselektif oral (ns-NSAID), penghambat siklooksigenase-2 (COX-2) selektif dan opioid.

Sementara NSAID topikal memberikan tingkat pereda nyeri yang serupa dengan NSAID oral. Belum ada penelitian yang melaporkan bahwa resep awal NSAID topikal lebih umum daripada NSAID oral. Selain itu, semakin banyak bukti bahwa parasetamol tidak lebih efektif secara klinis daripada NSAID untuk nyeri terkait osteoarthritis (OA). Parasetamol lebih banyak bukti telah terakumulasi pada ketidakefektifannya dan risiko kejadian GI (Zeng, *et al.*, 2021). Efektivitas antara parasetamol dan topikal NSAID tidak dijelaskan dengan pasti. Namun topikal NSAID memiliki efektivitas yang setara dengan NSAID oral dan penggunaan parasetamol lebih sering membutuhkan agen yang lebih kuat, kurangnya efektivitas

parasetamol terhadap osteoarthritis (Passmore, 2013).

Dalam perbandingan efektivitas dengan obat parasetamol, pada penelitian ini tidak secara khusus membandingkan efektivitas minyak chamomile topikal dengan obat parasetamol. Namun, terdapat bukti yang menunjukkan bahwa penggunaan minyak bunga chamomile dalam bentuk topikal memiliki manfaat yang signifikan dalam mengurangi penggunaan analgesik oleh pasien yang mengalami osteoarthritis pada lutut. Minyak chamomile mengandung senyawa flavonoid yang dapat menghambat produksi prostaglandin E2, memiliki efek antiinflamasi, dan mengurangi peradangan seefektif kortikosteroid. Hal ini menjadikan minyak chamomile memiliki potensi untuk mengurangi nyeri, kekakuan, dan meningkatkan aktivitas fisik pada pasien osteoarthritis lutut (Shoara, *et al.*, 2015).

Pasien dengan osteoarthritis (OA) memiliki risiko yang tinggi terhadap kejadian koroner akut, yang merupakan salah satu risiko kardiovaskular utama yang terkait dengan osteoarthritis (OA). Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan beberapa NSAID nonselektif, seperti diklofenak dan naproxen, meningkatkan risiko kejadian koroner akut pada pasien dengan osteoarthritis (OA). Dalam perbandingan antara parasetamol (asetaminofen) dan analgesik topikal pada osteoarthritis, pada penelitian ini tidak memberikan informasi yang spesifik. Namun, berdasarkan kesimpulan penelitian, penggunaan NSAID topikal tidak dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian koroner akut pada pasien dengan osteoarthritis (OA). Oleh karena itu, penggunaan analgesik topikal dapat menjadi pilihan yang lebih aman dalam mengelola nyeri pada osteoarthritis (OA), terutama jika pasien memiliki risiko kardiovaskular yang tinggi (Pontes, *et al.*, 2018).

Hasil data pengamatan menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan antara aceclofenac dan NSAID lainnya dalam hal efek samping dan tingkat enarikan. Namun, kami mengamati tingkat penarikan yang lebih rendah pada kelompok aceclofenac dibandingkan dengan parasetamol. Efek samping gastrointestinal merupakan tantangan keamanan yang penting bagi pasien osteoarthritis yang menerima NSAID. Perlindungan gastrointestinal merupakan strategi penting untuk meningkatkan kepatuhan selama penggunaan NSAID jangka Panjang. Kami menemukan secara signifikan lebih sedikit risiko efek samping gastrointestinal dengan aceclofenac dibandingkan dengan NSAID lainnya (Patel, 2017).

Berdasarkan pada jurnal *Drug utilization in patient with OA : a population – based study*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan obat-obatan tertentu untuk osteoarthritis sangat bervariasi. Kelas obat yang paling umum digunakan adalah NSAID oral, diikuti oleh parasetamol, kondroitin sulfat, diacerein/glukosamin sulfat, tramadol, dan penghambat COX-2. Lebih dari separuh pasien menggunakan setidaknya tiga obat dalam

satu tahun, dan kombinasi obat yang paling umum adalah NSAID oral + analgesik, NSAID topikal + analgesik, dan SYSADOA + NSAID oral. Studi ini menunjukkan pola penggunaan obat secara kronologis setelah diagnosis osteoarthritis. Analgesik adalah obat lini pertama yang paling umum digunakan setelah diagnosis, diikuti oleh NSAID oral dan NSAID topikal (Wilson, *et al.*, 2015). Penggunaan NSAID, termasuk ibuprofen, pada populasi secara umum tidak terkait dengan peningkatan risiko infeksi atau kematian akibat COVID-19.

Studi ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam risiko atau tingkat kematian akibat COVID-19 antara pengguna NSAID di usia lanjut dan pengguna NSAID yang lebih muda (Chandan, *et al.*, 2021). Seperti yang dilaporkan sebelumnya, penilaian nyeri (63%) dan fungsi (62%) adalah indikator yang paling sering dicapai. Penyediaan informasi osteoarthritis (OA) yang tercatat (44%) dan saran olahraga (45%) dicapai di bawah separuh pasien, dan saran penurunan berat badan kurang dari sepertiga pasien (31%). Hingga 609 (35%) pasien diresepkan parasetamol atau NSAID topikal (Jackson, *et al.*, 2017). Penggunaan parasetamol jangka waktu lama dikaitkan dengan risiko yang lebih besar dari peningkatan mortalitas, kardiovaskular, gastrointestinal bagian atas, dan toksisitas ginjal yang bergantung pada dosis. Sedangkan baru-baru ini NSAID menunjukkan efek moderat dibandingkan dengan parasetamol selama 12 minggu dan penggunaan jangka pendek telah direkomendasikan karena masalah keamanan (Gnylorybov, *et al.*, 2020). Dalam hubungannya dengan perbandingan antara obat parasetamol dan analgesik topikal pada osteoarthritis, jurnal ini tidak secara khusus membahas perbandingan tersebut.

Namun, penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan template berhasil diaktifkan untuk sebagian besar pasien yang memenuhi kriteria. Persentase pasien yang mencapai indikator kualitas bervariasi, tetapi sebagian besar pasien memiliki setidaknya satu entri pada template. Indikator penilaian nyeri dan fungsi adalah yang paling sering tercapai (Pontes, 2018).

Berdasarkan hasil penelitian dari 12 artikel diatas, didapatkan hasil analisis bahwa NSAID topikal memiliki efikasi yang serupa dengan NSAID oral dalam mengurangi nyeri pada osteoarthritis lutut dan tangan. Namun, kelebihan dari NSAID topikal adalah memiliki profil keamanan yang lebih baik karena penyerapan sistemik yang rendah, mengurangi risiko efek samping pada saluran pencernaan, kardiovaskular, dan ginjal. Sebaliknya, beberapa penelitian menunjukkan bahwa parasetamol tidak lebih efektif daripada NSAID dalam mengatasi nyeri terkait osteoarthritis (OA). Oleh karena itu, seringkali diperlukan agen yang lebih kuat ketika menggunakan parasetamol karena kurangnya efektivitasnya terhadap osteoarthritis (OA). Selain itu, terdapat bukti yang menunjukkan bahwa penggunaan minyak bunga chamomile topikal memiliki manfaat signifikan dalam

mengurangi penggunaan analgesik oleh pasien dengan osteoarthritis pada lutut. Minyak chamomile mengandung senyawa flavonoid yang memiliki kemampuan mengurangi peradangan dan nyeri seefektif kortikosteroid. Dengan demikian, penggunaan minyak bunga chamomile topikal dapat menjadi alternatif yang efektif dan aman dalam mengelola nyeri pada pasien dengan osteoarthritis lutut.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil studi *review* jurnal yang dilakukan, diketahui bahwa penggunaan topikal NSAID lebih aman jika dibandingkan dengan NSAID sistemik karena penyerapan sistemik yang lebih sedikit, sedangkan perbandingan efektivitas antara parasetamol dengan topikal NSAID masih sulit ditemukan literatur yang secara pasti membahas perbedaan efektivitas antara penggunaan parasetamol dengan topikal NSAID sebagai lini pertama dalam *guideline* terapi osteoarthritis (OA). Namun, berdasarkan hasil yang didapatkan dapat disimpulkan bahwa topikal NSAID memiliki efek terapeutik yang lebih cepat dan efektif dibandingkan dengan parasetamol, tetapi hanya dapat digunakan untuk penggunaan jangka pendek karena efek samping yang dapat ditimbulkan dari penggunaan NSAID. Adapun penggunaan parasetamol lebih aman digunakan untuk jangka panjang, walaupun efek terapeutik yang dihasilkan tidak sama seperti penggunaan NSAID.

DAFTAR PUSTAKA

- Brizuela, Montrull, Demurtas, & Meirovich. 2007. "Articular cartilage in osteoarthritic patients: effects of diclofenac, celecoxib and glucosamine sulfate on inflammatory markers". *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina)*, 64(2), 9-15.
- Castellsague, Riera-Guardia, Calingaert, Varas-Lorenzo, Fourrier-Reglat, Nicotra. 2012. "Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project)". *Drug safety*, 35, 1127-1146.
- Chandan, Zemedikun, Thayakaran, Byne, Dhalla, & Haroon. 2021. "Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs And Susceptibility To COVID - 19". *Arthritis & Rheumatology*. 73(5), 731-739.
- Ebata Kogure, Murakami, Nozawa, Fujii, Ushida, & Kikuchi. 2020. "Treatment And Healthcare Cost Among Patients With Hip Or Knee Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study Using A Real-World Claims Database In Japan Between 2013 And 2019". *Clinical Drug Investigation*, 40, 1071-1084.
- Gnylorybov, Ter-Vartanian, Golovach, Vyrva, Burianov, Yesirkepova, & Ginosyan. 2020.

- "Expert Opinion On The Extensive Use Of Prescription Crystalline Glucosamine Sulfate In The Multimodal Treatment Of Osteoarthritis In Ukraine, Kazakhstan, Uzbekistan, And Armenia". *Clinical Medicine Insights: Arthritis And Musculoskeletal Disorders*.
- Jackson, Barnett, Jordan, Dziedzic, Cottrell, Finney, & Edwards. 2017. "Patterns Of Routine Primary Care For Osteoarthritis In The UK: A Cross-Sectional Electronic Health Records Study". *Bmj Open*, 7(12), E019694.
- Karateev, Alekseeva, Tsurgan, & Gontarenko. 2017. "Therapy For Acute/Subacute Musculoskeletal Pain: Results Of The ATUSA (Analgesic Treatment Using A Systemic Algorithm) Observational Study". *Terapevticheskii Arkhiv*, 89(12-2), 175-184.
- Ong, Lirk, Tan, & Seymour. 2007. "An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs". *Clinical medicine & research*, 5(1), 19-34.
- Passmore, & Cunningham. 2013. "Managing Osteoarthritis Pain In The Older Population. *Journal Of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*". 27(3), 292-295.
- Patel, & Patel. 2017. "Efficacy And Safety Of Aceclofenac In Osteoarthritis: A Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials". *European Journal Of Rheumatology*, 4(1), 11.
- Pontes, Marsal, Elorza, Aragón, Prieto Alhambra & Morros. 2018. "Analgesic Use And Risk For Acute Coronary Events In Patients With Osteoarthritis: A Population-Based, Nested Case-Control Study". *Clinical Therapeutics*, 40(2), 270-283.
- Rannou, Pelletier, & Martel-Pelletier. 2016. "Efficacy And Safety Of Topical NSAIDs In The Management Of Osteoarthritis: Evidence From Real-Life Setting Trials And Surveys. In *Seminars In Arthritis And Rheumatism*". (Vol. 45, No. 4, Pp. S18-S21). WB Saunders.
- Shoara, Hashempur, Ashraf, Salehi, Dehshahri, & Habibagahi. 2015. "Efficacy And Safety Of Topical Matricaria Chamomilla L.(Chamomile) Oil For Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Clinical Trial". *Complementary Therapies In Clinical Practice*, 21(3), 181-187.
- Wilson, Sanchez-Riera, Morros, Diez-Perez, Javaid, & Prieto-Alhambra. 2015. "Drug utilization in patients with oa: a population-based study. *Rheumatology*". 54(5), 860-867.
- Zeng, Zhang, Doherty, Persson, Mallen, Swain, & Zhang. 2021. "Initial analgesic prescriptions for osteoarthritis in the united kingdom, 2000–2016". *Rheumatology*, 60(1), 147-159.