

## **BAB 11**

### **KAJIAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi Osteoarthritis**

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif, dimana keseluruhan struktur dari sendi mengalami perubahan patologis. OA ditandai dengan kerusakan tulang rawan (kartilago) hyalin sendi, meningkatnya ketebalan, serta sklerosis dari lempeng tulang, pertumbuhan osteofit pada tepian sendi, meregangnya kapsula sendi, timbulnya peradangan, dan melemahnya otot-otot yang menghubungkan sendi (Adhiputra, 2017).

*Osteoarthritis (OA)* adalah penyakit kronis jangka panjang yang ditandai dengan kemunduran tulang rawan sendi yang menyebabkan tulang saling bergesekan dan memicu timbulnya kekakuan, nyeri, dan gangguan gerakan sehari-hari. OA terkait dengan proses penuaan. Hal ini karena berbagai resiko yang dapat dimodifikasi ataupun tidak termasuk diantaranya obesitas, kurang berolahraga, kecenderungan genetik, kurangnya kepadatan tulang, cedera kerja, trauma, dan jenis kelamin (Ismaningsih dan Selviani, 2018).

. Osteoarthritis (OA) adalah kelainan progresif umum yang mempengaruhi berat badan sendi di arthrodial, ditandai dengan penurunan progresif dan hilangnya artikular tulang rawan, pembentukan osteofit, nyeri, keterbatasan gerak, kelainan bentuk, dan kecacatan (Wells, dkk, 2015).

Osteoarthritis ditandai dengan adanya abrasi rawan sendi dan pembentukan tulang baru yang *irregular* pada permukaan persendian. Nyeri merupakan gejala utama terbesar pada sendi yang mengalami OA. Rasa nyeri yang terjadi setelah beraktivitas dengan penggunaan sendi dan istirahat dapat meringankan rasa nyeri. Trauma dan obesitas dapat meningkatkan resiko osteoarthritis. Namun, baik penyebab maupun pengobatannya belum sepenuhnya diketahui. Penyakit ini menyebabkan nyeri dan disabilitas pada pasien, sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari dan menimbulkan dampak sosial ekonomi yang berat. Orang lanjut usia di Indonesia yang menderita cacat karena osteoarthritis diperkirakan mencapai dua juta (Ismaningsih dan Selviani, 2018).

Osteoarthritis diklasifikasikan menjadi dua menurut patogenesisnya, yaitu osteoarthritis primer dan osteoarthritis sekunder. Osteoarthritis primer merupakan yang tidak diketahui penyebabnya (idiopatik) dan tidak ada hubungannya dengan penyakit sistemik maupun proses perubahan lokal pada sendi. OA sekunder adalah OA yang didasari oleh adanya kelainan endokrin, inflamasi, metabolik, pertumbuhan, herediter, jejas mikro dan makro, serta immobilisasi yang terlalu lama (Ismaningsih dan Selviani, 2018).

Penghilangan keluhan, pengoptimalan fungsi sendi, pengurangan ketergantungan dan peningkatan kualitas hidup, penghambatan progresivitas penyakit dan pencegahan komplikasi merupakan tujuan dari pengelolaan pasien OA. Pilar terapi non farmakologis (edukasi, terapi fisik, diet/penurunan berat badan), farmakologis (analgetik, kortikosteroid lokal, sistemik, kondroprotektif dan biologik), serta pembedahan (Adhiputra, 2017).

### **2.1.1 Klasifikasi Osteoarthritis**

Osteoarthritis diklasifikasikan berdasarkan etiologi dan lokasi sendi yang kena. Berdasarkan etiologi, OA dapat terjadi secara primer (idiopatik) maupun sekunder. Pada rekomendasi yang dikeluarkan oleh Ikatan Reumatology Indonesia (IRA) tahun 2014 dalam Ramadhan (2015) terdapat tabel klasifikasi OA berdasarkan etiologi dan berdasarkan lokasi sendi yang terkena.

1. Klasifikasi OA berdasarkan etiologi
  - idiopatik (primer)
  - sekunder

**Tabel 2.1** Klasifikasi OA Berdasarkan Etiologi

<b>Metabolik</b>	<b>Kelainan Anatomi / Struktur Sendi</b>	<b>Trauma</b>	<b>Inflamasi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthritis kristal(<i>Gout, calciumpyrop hosphatedihy dratearthropa ty/pseudogout</i>)</li> <li>• Akromegali</li> <li>• Okronosis(alk aptonuria)He mokromatosis Penyakit <i>Wilson</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· <i>Slipped femoral epiphysis</i></li> <li>· <i>Epiphyseal dysplasias</i></li> <li>· Penyakit <i>Blount's</i></li> <li>· Penyakit <i>Legg-Perthe</i></li> <li>· Dislokasi koksa kongenital</li> <li>· Panjang tungkai tidak sama</li> <li>· Deformitas valgus/varus</li> <li>· Sindroma hipermobiliti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Trauma sendi mayor</li> <li>· Fraktur pada Sendi atau osteonekrosis</li> <li>· Bedah tulang(contoh: menisektomi)</li> <li>· Jejas kronik (artropatiokupasion al/terkaitpekerjaan), beban mekanik kronik(obesitas).</li> </ul>	Semua Artropati inflamasi <ul style="list-style-type: none"> <li>· Arthritis septik</li> </ul>

2. Klasifikasi OA berdasarkan lokasi sendi yang terkena

Klasifikasi berikut pada penatalaksanaan OA secara menyeluruh, baik itu secara farmakologi ataupun non-farmakologi. Penanganan OA tidak hanya pada sendi lutut, panggul, lumbal, tetapi juga dapat mengenai sendi-sendi di bawah ini :

**Tabel 2.2** Klasifikasi OA berdasarkan lokasi sendi yang terkena

Jenis OA	Bagian yang terkena
OA Tangan	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Nodus Heberden Dan Bouchard (nodal)</li> <li>· Arthritis erosif interfalang</li> <li>· Karpal-metakarpal I</li> </ul>
OA Lutut	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Bony enlargement</li> <li>· Genu valgus</li> <li>· Genu varus</li> </ul>
OA Kaki	<ul style="list-style-type: none"> <li>· haluks valgus</li> <li>· haluks rigidus</li> <li>· jari kontraktur(<i>hammer/c ock-up toes</i>)</li> <li>· talonavikulare</li> </ul>
OA Koksa (Panggul)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· eksentrik (superior)</li> <li>· konsentrik (aksial, medial)</li> <li>· difus (koksa senilis)</li> </ul>
OA Vetebra	<ul style="list-style-type: none"> <li>· sendi apofiseal</li> <li>· sendi intervertebral</li> <li>· spondilosis (osteofit)</li> <li>· ligamentum (hiperostosis, penyakit <i>Forestier, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis=DISH</i>)</li> </ul>
OA ditempat lainnya	<ul style="list-style-type: none"> <li>· glenohumeral</li> <li>• sakroiliaka</li> <li>• temporomandibula</li> <li>- akromioklavikular</li> <li>· tibiotalar</li> </ul>
OA generalisata / sistemik	Meliputi 3 atau lebih Daerah yang tersebut di atas

## 2.2 Epidemiologi Osteoartritis

Osteoartritis merupakan sebagian besar bentuk artritis dan penyebab utama disabilitas pada lansia. WHO melaporkan 40% penduduk dunia yang lansia akan menderita OA, dari jumlah tersebut 80% mengalami keterbatasan gerak sendi. Usia di atas 70 tahun biasanya terjadi penyakit ini, yaitu bisa terjadi pada pria dan wanita, tetapi pria bisa terkena pada usia yang lebih muda. Prevalensi osteoartritis di Indonesia cukup tinggi yaitu 5% pada usia > 40 tahun, 30% pada usia 40-60 tahun dan 65% pada usia > 61 tahun (Adhiputra, 2017).

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), 40% penduduk dunia yang berusia lebih dari 70 tahun mengalami osteoartritis lutut. Di Amerika Serikat, prevalensinya meningkat sekitar 66%-100% pada tahun 2020. Di Indonesia, prevalensi osteoartritis lutut pada usia 51 tahun. Perkiraan seluruh dunia menunjukkan bahwa 9,6% pria dan 18% wanita lebih dari 60 tahun memiliki gejala osteoartritis lutut (Menkes RI, 2013).

## 2.3 Patofisiologi Osteoartritis

Osteoartritis disebabkan oleh perubahan biomekanikal dan biokimia tulang rawan yang terjadi oleh adanya penyebab multifaktorial, antara lain karena faktor umur, stress mekanis, atau penggunaan sendi yang berlebihan, efek anatomik, obesitas, genetik, humoral dan faktor kebudayaan, dimana akan terjadi ketidakseimbangan antara degradasi dan sintesis tulang rawan. Ketidakseimbangan ini menjadi akibat pengeluaran enzim-enzim degradasi dan pengeluaran kolagen yang akan mengakibatkan kerusakan tulang rawan sendi dan sinovium (sinuvitis sekunder) akibat terjadinya perubahan matriks dan struktur. Selain itu juga akan membentuk osteofit sebagai proses perbaikan untuk membentuk kembali persendian, sehingga dipandang sebagai kegagalan sendi yang progresif (Adhiputra, 2017).

Secara histologis, proses kerusakan struktur kartilago pada OA disebabkan oleh trauma mekanis yang dapat menimbulkan cedera pada sel kondrosit. Kondrosit mengadakan respons dengan mengeluarkan enzim proteolitik, seperti protease, katepsin, kolagenase dan metalloprotease. Enzim-enzim ini mengubah

matriks kartilago, membentuk struktur yang lebih kecil, menurunkan kekentalan matriks yang menurunkan kemampuan biomekanis kartilago. Kecepatan pengeluaran enzim dan katabolisme matriks pada OA jauh melampaui proses yang terjadi pada sendi normal (Arovah, 2007).

Pada tulang rawan yang sehat, aktivitas degradasi enzim diseimbangkan dan diregulasi oleh faktor pertumbuhan dan inhibitor degradasi enzim. Faktor pertumbuhan ini menginduksi kondrosit untuk mensintesis DNA dan protein, seperti kolagen dan proteoglikan. Faktor pertumbuhan yang berperan adalah *Insulin-like Growth Factor (IGF-1)*, *growth hormone*, *Transforming Growth Factor b (TGF-b)* dan *Coloni Stimulating Factors (CSFs)*. Namun pada keadaan inflamasi, sel menjadi kurang sensitif terhadap efek IGF-1,2,3,4 *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP)* dan *Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1)* adalah inhibitor-inhibitor enzim yang berfungsi untuk mendegradasi collagenase dan aggrecanase (Adhiputra, 2017).

Pembentukan dan perkembangan OA sekarang dipercayai melibatkan peradangan bahkan pada tahap awal penyakit. Keseimbangan aktivitas sendi terganggu melalui suatu *degradative cascade* dan penyebab terpenting adalah IL-1 dan TNF. Sekresi dari faktor inflamasi, seperti sitokin merupakan mediator yang bisa menyebabkan terganggunya proses metabolisme dan meningkatkan proses katabolik pada sendi. IL-1 dan TNF yang diproduksi oleh kondrosit, sel mononeuklear, osteoblast dan jaringan sinovial menstimulasi sintesis dan sekresi metalloproteinase dan *tissue plasminogen activator*, serta mensupresi sintesis proteoglikan di dalam sendi (Adhiputra, 2017).

Secara umum manajemen OA dibedakan menjadi pengobatan konservatif dan bedah. Terapi konservatif mempergunakan obat penghilang rasa nyeri jenis *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs)*, seperti asetaminopen, ibuprofen maupun obat jenis kortikosteroid dan narkotik. Beberapa diet makanan kaya glukosamine dan kondroitin juga dipercaya dapat mempercepat penyembuhan OA. Dewasa ini fisioterapi dan terapi latihan disebutkan dapat membantu proses rehabilitasi penderita OA (Arovah, 2007)

## **2.4 Faktor Resiko**

Secara garis besar, terdapat dua pembagian faktor risiko OA yaitu faktor predisposisi dan faktor biomekanis. Faktor yang memudahkan seseorang untuk terserang OA merupakan faktor predisposisi. Sedangkan faktor biomekanik lebih cenderung kepada faktor mekanis atau gerak tubuh yang memberikan beban atau tekanan pada sendi lutut sebagai alat gerak tubuh, sehingga meningkatkan risiko terjadinya OA (Adhiputra, 2017).

### **2.4.1 Faktor Predisposisi**

Menurut Adhiputra (2017), faktor predisposisi antara lain :

- **Usia**  
Proses penuaan dianggap sebagai penyebab peningkatan kelemahan di sekitar sendi, penurunan kelenturan sendi tulang rawan dan menurunkan fungsi kondrosit yang semuanya mendukung terjadinya OA.
- **Jenis kelamin**  
Usia sebelum 50 tahun prevalensi laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan. Namun setelah usia lebih dari 50 tahun prevalensi perempuan lebih tinggi menderita OA dibandingkan laki-laki. Perbedaan tersebut menjadi semakin berkurang setelah menginjak usia 50 - 80 tahun. Hal tersebut diperkirakan karena pada masa usia 50-80 tahun wanita mengalami pengurangan hormon estrogen yang signifikan.
- **Ras/Etnis**  
Prevalensi OA lutut pada pasien di Negara Eropa dan Amerika tidak berbeda, sedangkan suatu penelitian membuktikan bahwa ras Afrika-Amerika memiliki risiko menderita OA lutut 2 kali lebih besar dibandingkan ras Kaukasia.
- **Faktor genetik**  
Dugaan pada faktor genetika juga berperan pada kejadian OA lutut. Hal tersebut berhubungan dengan abnormalitas kode genetik untuk sintesis kolagen yang bersifat diturunkan.

- Faktor gaya hidup

Banyaknya penelitian telah membuktikan bahwa ada hubungan positif antara merokok dengan OA yakni rokok dapat meningkatkan kandungan racun dalam darah dan mematikan jaringan akibat kekurangan oksigen, yang memungkinkan terjadinya kerusakan tulang rawan. Rokok juga dapat merusak sel tulang rawan sendi. Hubungan antara merokok dengan hilangnya tulang rawan pada OA dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. merokok dapat merusak sel dan menghambat proliferasi sel tulang rawan sendi;
2. merokok dapat meningkatkan tekanan oksidan yang mempengaruhi hilangnya tulang rawan;
3. merokok dapat meningkatkan kandungan karbon monoksida dalam darah, menyebabkan jaringan kekurangan oksigen dan dapat menghambat pembentukan tulang rawan. Perokok aktif mempunyai pengertian orang yang melakukan langsung aktivitas merokok dalam arti menghisap batang rokok yang telah dibakar. Seorang yang tidak melakukan aktivitas merokok secara langsung, akan tetapi ia ikut menghirup asap yang dikeluarkan oleh perokok aktif merupakan perokok pasif. Dalam pencatatan riwayat merokok perlu diperhatikan:

1. Riwayat merokok

- perokok aktif;
- perokok pasif;
- bekas perokok.

2. Derajat berat merokok dalam Indeks Brinkman (IB), hasil kali jumlah rata-rata batang rokok dihisap sehari dikalikan lama merokok dalam tahun:

- ringan : <10 batang per hari;
- sedang : 10-20 batang per hari;
- berat : > 20 batang per hari.



- Penyakit lain

OA lutut terbukti berhubungan dengan diabetes mellitus, hipertensi dan hiperurikemia, dengan catatan pasien tidak mengalami obesitas.

- Obesitas

Selama berjalan, setengah berat badan bertumpu pada sendi merupakan faktor resiko terkuat pada obesitas yang dapat dimodifikasi. Peningkatan berat badan akan melipat gandakan beban sendi saat berjalan terutama sendi lutut. Obesitas dapat dibedakan menjadi 3 yaitu:

1. obesitas berat adalah indeks masa tubuh (IMT)  $> 27 \text{ kg/m}^2$ ;
2. obesitas ringan adalah IMT  $25-27 \text{ kg/m}^2$ ;
3. tidak obesitas adalah IMT  $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ .

- Osteoporosis

Osteoporosis merupakan salah satu faktor risiko yang dapat menyebabkan osteoarthritis. Salah satu faktor risiko osteoporosis adalah minum-minum alkohol. Semakin banyak orang mengonsumsi alkohol, maka akan mudah menjadi osteoporosis dan osteoporosis akan menyebabkan osteoarthritis (Adhiputra, 2017).

#### 2.4.2 Faktor Biomekanis

Menurut Adhiputra (2017), faktor biomekanis antara lain :

- Riwayat trauma lutut

Trauma lutut termasuk robekan pada ligament krusiatum dan meniscus merupakan faktor risiko timbulnya OA lutut. Studi Framingham menemukan bahwa orang dengan riwayat trauma lutut memiliki risiko 5-6 kali lipat lebih tinggi untuk menderita OA lutut. Hal tersebut biasanya terjadi pada kelompok usia yang lebih muda, serta dapat menyebabkan kecacatan yang lama dan pengangguran.

- Kelainan anatomis

Faktor risiko timbulnya OA lutut, antara lain kelainan lokal pada sendi lutut, seperti *genu varum*, *genu valgus*, *legg-calve perthes disease* dan *dysplasia asetubulum*. Kelemahan otot quadrisep dan laksiti ligamentum

pada sendi lutut termasuk kelainan lokal yang juga menjadi faktor risiko OA lutut.

- **Pekerjaan**

Osteoarthritis banyak ditemukan pada pekerja fisik berat terutama yang banyak menggunakan kekuatan bertumpu pada lutut dan pinggang. Prevalensi lebih tinggi menderita OA lutut ditemukan pada kuli pelabuhan, petani dan penambang dibandingkan pekerja yang tidak menggunakan kekuatan lutut, seperti pekerja administrasi. Terdapat hubungan signifikan antara pekerjaan yang menggunakan kekuatan lutut dan kejadian OA lutut.

- **Aktivitas fisik**

Aktivitas fisik berat, seperti berdiri lama (2 jam atau lebih setiap hari), berjalan jauh (2 jam atau lebih setiap hari), mengangkat barang berat (10kg-20 kg) selama 10 kali atau lebih setiap minggu), naik turun tangga setiap hari merupakan faktor risiko OA lutut.

- **Atlit olah raga benturan keras dan membebani lutut, seperti sepak bola, lari maraton dan kung fu memiliki risiko meningkatkan untuk menderita OA lutut. Kelemahan otot quadrisept primer merupakan faktor risiko bagi terjadinya OA dengan proses menurunkan stabilitas sendi dan mengurangi shock yang menyerap materi otot. Namun, di sisi lain seseorang yang memiliki aktivitas minim sehari-hari juga berisiko mengalami OA. Ketika seseorang tidak mengalami gerakan, aliran cairan sendi akan berkurang dan berakibat aliran makanan yang masuk ke sendi juga berkurang. Hal tersebut akan menyebabkan proses degeneratif berlebihan.**

## **2.5 Penatalaksanaan Osteoarthritis**

Terapi OA pada umumnya simptomatik, misalnya dengan pengendalian faktor-faktor resiko, latihan intervensi fisioterapi dan terapi farmakologis. Pada fase lanjut sering diperlukan pembedahan. Terapi non obat terdiri dari edukasi, penurunan berat badan, terapi fisik dan terapi kerja. Pada edukasi, yang penting adalah meyakinkan pasien untuk dapat mandiri, tidak selalu tergantung pada orang lain. Walaupun OA tidak dapat disembuhkan, tetapi kualitas hidup pasien

dapat ditingkatkan. Penurunan berat badan merupakan tindakan yang penting, terutama pada pasien-pasien obesitas, untuk mengurangi beban pada sendi yang terserang OA dan meningkatkan kelincahan pasien waktu bergerak (Pratiwi, 2015).

Rasa nyeri pada pasien OA, dapat dikurangi menggunakan analgetika atau Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS). Untuk nyeri yang ringan, maka asetaminofen tidak lebih dari 4 gram per hari merupakan pilihan pertama. Untuk nyeri sedang sampai berat, atau ada inflamasi, maka OAINS yang selektif COX-2 merupakan pilihan pertama, kecuali jika pasien mempunyai risiko tinggi untuk terjadinya hipertensi dan penyakit ginjal. OAINS yang COX-2 non-selektif juga bisa diberikan asalkan ada perhatian khusus untuk terjadinya komplikasi gastrointestinal dan jika ada risiko ini, maka harus dikombinasi dengan inhibitor pompa proton atau misoprostol. Injeksi kortikosteroid intraartikuler bisa diberikan terutama pada pasien yang tidak ada perbaikan setelah pemberian asetaminofen dan OAINS. Tramadol bisa diberikan tersendiri atau dengan kombinasi dengan analgetik (Adhiputra., 2017).

### **2.5.1 Terapi Non Farmakologis**

#### **1. Edukasi**

Sangat penting bagi semua pasien OA diberikan edukasi yang tepat. Dua hal yang menjadi tujuan edukasi adalah bagaimana mengatasi nyeri dan disabilitas. Pemberian edukasi (KIE) pada pasien ini sangat penting karena dengan edukasi diharapkan pengetahuan pasien mengenai penyakit OA menjadi meningkat dan pengobatan menjadi lebih mudah, serta dapat diajak bersama-sama untuk mencegah kerusakan organ sendi lebih lanjut. Edukasi yang diberikan pada pasien ini yaitu memberikan pengertian bahwa OA adalah penyakit yang kronik, sehingga perlu dipahami bahwa mungkin dalam derajat tertentu akan tetap ada rasa nyeri, kaku dan keterbatasan gerak serta fungsi. Selain itu juga diberikan pemahaman bahwa hal tersebut perlu dipahami dan disadari sebagai bagian dari realitas kehidupannya. Pasien dapat mengurangi aktivitas/pekerjaannya, sehingga tidak terlalu banyak menggunakan sendi lutut

dan lebih banyak beristirahat. Pasien juga disarankan untuk kontrol kembali, sehingga dapat diketahui apakah penyakitnya sudah membaik atau ternyata ada efek samping akibat obat yang diberikan.

## 2. Terapi fisik

Tujuan dari terapi fisik yaitu melatih pasien agar persendiannya tetap dapat dipakai dan melatih pasien untuk melindungi sendi yang sakit. Pada pasien OA dianjurkan untuk berolah raga tapi olah raga yang memperberat sendi sebaiknya dihindari, seperti lari atau jogging, karena dapat menambah inflamasi, meningkatkan tekanan intraartikular bila ada efusi sendi dan bahkan bisa dapat menyebabkan robekan kapsul sendi. Olah raga peregangan otot, seperti *Quadrisep femoris*, dengan peregangan dapat membantu dalam peningkatan fungsi sendi secara keseluruhan dan mengurangi nyeri. Pada pasien OA disarankan untuk senam *aerobic low impact*/intensitas rendah tanpa membebani tubuh selama 30 menit sehari tiga kali selama seminggu. Hal ini bisa dilakukan dengan olahraga naik sepeda atau dengan melakukan senam lantai. Senam lantai bisa dilakukan dimana pasien mengambil posisi terlentang sambil meregangkan lututnya, dengan cara mengangkat kaki dan secara perlahan menekuk dan meluruskan lututnya.

## 3. Diet

Hal ini sebaiknya menjadi program utama pengobatan OA. Penurunan berat badan seringkali dapat mengurangi keluhan dan peradangan. Pada pasien OA disarankan untuk mengurangi berat badan dengan mengatur diet rendah kalori sampai mungkin mendekati berat badan ideal. Prinsipnya adalah mengurangi kalori yang masuk di bawah energi yang dibutuhkan. Penurunan energi *intake* yang aman dianjurkan pemberian defisit energi antara 500-1000 kalori per hari, sehingga diharapkan akan terjadi pembakaran lemak tubuh dan penurunan berat badan 0,5 – 1 kg per minggu.

## 2.5.2 Terapi Farmakologis

Menurut Wells, dkk. (2015), terapi farmakologis pada OA adalah

- i. Pendekatan umum
  - Terapi obat ditujukan untuk menghilangkan rasa sakit. Pendekatan konservatif diperlukan karena OA sering terjadi pada individu yang lebih tua dengan kondisi medis lainnya.
  - Menerapkan pendekatan individual.
- ii. Terapi pada lutut dan pinggul osteoarthritis
  - Asetaminofen adalah pengobatan lini pertama yang disukai, itu mungkin kurang efektif daripada oral Obat Antiinflamasi Non Steroid (OAINS), tetapi memiliki risiko lebih kecil untuk gastrointestinal yang serius (GI) dan kejadian kardiovaskular.
  - Jika pasien gagal asetaminofen, OAINS nonselektif atau siklooksigenase-2 (COX-2) inhibitor selektif (misalnya, celecoxib) direkomendasikan. Inhibitor COX-2 berpose lebih sedikit risiko untuk kejadian GI yang merugikan daripada OAINS nonselektif, tetapi keuntungan ini mungkin tidak bertahan lebih dari 6 bulan dan secara substansial berkurang untuk pasien yang menggunakan aspirin. Inhibitor Pompa Proton (PPI) dan misoprostol mengurangi kejadian GI yang merugikan pada pasien mengambil OAINS.
  - Untuk OA lutut, OAINS topikal direkomendasikan jika asetaminofen gagal dan sedang lebih disukai daripada OAINS oral pada pasien yang lebih tua dari 75 tahun. OAINS topikal menyediakan pereda nyeri yang serupa dengan lebih sedikit kejadian GI yang merugikan dibandingkan OAINS oral, tetapi mungkin berhubungan dengan kejadian buruk di situs aplikasi.
  - Suntikan kortikosteroid intraartikular (IA) direkomendasikan untuk panggul dan OA lutut saat analgesia dengan asetaminofen atau OAINS bersifat sub optimal. Suntikan dapat diberikan bersamaan dengan analgesik oral untuk kontrol nyeri tambahan.

- Tramadol direkomendasikan untuk OA pinggul dan lutut pada pasien yang gagal jadwal acetaminophen dosis penuh dan OAINS topikal, yang bukan kandidat yang memenuhi syarat untuk OAINS oral, dan yang tidak dapat menerima kortikosteroid IA. Tramadol dapat ditambahkan ke asetaminofen sebagian efektif atau terapi OAINS oral.
  - Opioid harus dipertimbangkan pada pasien yang tidak berespon terhadap nonfarmakologis dan terapi farmakologis lini pertama. Pasien yang berisiko bedah tinggi dan tidak bisa menjalani artroplasti sendi juga merupakan kandidat untuk terapi opioid. Merugikan peristiwa membatasi penggunaan opioid rutin untuk pengobatan nyeri OA.
  - Duloxetine dapat digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien dengan respons parsial analgesik lini pertama (asetaminofen, OAINS oral). Ini mungkin garis kedua yang disukai obat pada pasien dengan nyeri OA neuropatik dan muskuloskeletal.
  - Asam hyaluronic IA tidak secara rutin direkomendasikan untuk nyeri OA lutut. Suntikan lakukan tidak memberikan perbaikan bermakna secara klinis dan mungkin dikaitkan dengan serius efek samping (misal : peningkatan nyeri, pembengkakan sendi, dan kekakuan).
  - Glukosamin dan / atau kondroitin dan rubefasien topikal (misal : Metil salisilat, trolamine salicylate) tidak memiliki efisiensi yang sama untuk nyeri pinggul dan lutut dan tidak lebih disukai opsi perawatan.
- iii. Terapi pada tangan osteoarthritis
- OAINS topikal adalah opsi lini pertama untuk OA tangan. Diklofenak memiliki khasiat serupa untuk ibuprofen oral dan diklofenak oral dengan lebih sedikit kejadian GI yang merugikan, meskipun dengan beberapa acara situs aplikasi lokal.
  - OAINS oral adalah pengobatan lini pertama alternatif untuk pasien yang tidak dapat mentolerir reaksi kulit lokal atau yang menerima bantuan yang memadai dari OAINS topikal.
  - Krim capsaicin adalah pengobatan lini pertama alternatif dan demonstrasi sederhana peningkatan skor nyeri. Ini adalah pilihan yang masuk akal

bagi pasien yang tidak dapat minum oral OAINS. Efek yang merugikan terutama adalah iritasi kulit dan rasa terbakar.

- Tramadol adalah pengobatan lini pertama alternatif dan merupakan pilihan yang masuk akal bagi pasien yang tidak menanggapi terapi topikal dan bukan kandidat untuk OAINS oral karena risiko tinggi GI, kardiovaskular, atau ginjal. Tramadol juga dapat digunakan dalam kombinasi dengan acetaminophen yang efektif sebagian, terapi topikal, atau OAINS oral.

## **2.6 Mekanisme Dan Sifat Dasar Obat Anti Inflamasi Non Steroid**

Obat analgesik anti inflamasi non steroid merupakan suatu kelompok sediaan dengan struktur kimia yang sangat heterogen, dimana efek samping dan efek terapinya berhubungan dengan kesamaan mekanisme kerja pada enzim *cyclooxygenase* (COX). Kemajuan penelitian dalam sepuluh tahun terakhir memberikan penjelasan mengapa kelompok yang heterogen tersebut memiliki kesamaan efek terapi dan efek samping. Ternyata hal ini terjadi berdasarkan atas penghambatan biosintesis prostaglandin (PG). Mekanisme kerja yang berhubungan dengan biosintesis PG ini mulai dilaporkan oleh Vane dan kawan-kawan dalam laporan Sudewa dan Budiarta (2017) yang memperlihatkan secara invitro bahwa dosis rendah aspirin dan indometasin menghambat produksi enzimatik PG. Dimana juga telah dibuktikan bahwa jika sel mengalami kerusakan, maka PG akan dilepas. Namun demikian OAINS secara umum tidak menghambat biosintesis leukotrin, yang diketahui turut berperan dalam inflamasi. OAINS menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX), sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG<sub>2</sub> terganggu. Setiap obat menghambat cyclooxygenase dengan cara yang berbeda (Fajriani, 2008).

OAINS dikelompokkan berdasarkan struktur kimia, tingkat keasaman dan ketersediaan awalnya. Sekarang dikelompokkan berdasarkan selektifitas hambatannya pada penemuan dua bentuk enzim konstitutif *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan inducibel *cyclooxygenase-2* (COX-2). COX-1 selalu ada diberbagai jaringan tubuh dan berfungsi dalam mempertahankan fisiologi tubuh, seperti

produksi mukus di lambung. Namun sebaliknya, COX-2 merupakan enzim inducibel yang umumnya tidak terpantau di kebanyakan jaringan, tetapi akan meningkat pada keadaan inflamasi atau patologik. OAINS yang bekerja sebagai penyekat COX akan berikatan pada bagian aktif enzim, pada COX-1 dan atau COX - 2, sehingga enzim ini menjadi tidak berfungsi dan tidak mampu merubah asam arakidonat menjadi mediator inflamasi prostaglandin (Fajriani, 2008).

OAINS yang termasuk tidak selektif menghambat sekaligus COX-1 dan COX-2 adalah ibuprofen, indometasin dan naproxen. Asetosal dan ketorolak termasuk sangat selektif menghambat COX-1. Piroxicam lebih selektif menyekat COX-1, sedangkan yang termasuk selektif menyekat COX-2, antara lain diclofenak, meloxicam, dan nimesulid. Selekoksisib dan rofekoksisib sangat selektif menghambat COX-2 (Fajriani, 2008).

### **2.6.1. Karakteristik Umum OAINS**

Vane dkk dalam laporan Sudewa dan Budiarta (2017) menemukan bahwa Aspirin dan Indometasin menghambat produksi prostaglandin dengan cara memblokir aktivitas COX. Sejak saat itu, dikenal istilah *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAID)*. OAINS termasuk dalam kelompok obat yang paling sering diresepkan di dunia. Kelompok obat ini mencakup aspirin, penghambat COX nonselektif, dan penghambat COX selektif. Mereka memiliki kemampuan umum sebagai analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. OAINS dapat dikelompokkan menjadi beberapa kelas sesuai struktur kimia dasarnya, yakni kelas asam asetat, oxicam, asam propionat, salisilat, dan koksib.

### **2.6.2. Farmakokinetik OAINS**

Obat anti inflamasi non steroid yang diberikan secara peroral sangat cepat diabsorpsi, biasanya dalam 15-30 menit. Setelah diabsorpsi, 90% obat akan berikatan dengan albumin dan beredar bersamanya. Kondisi hipoalbuminemia akan menyebabkan banyak obat tidak terikat dan efek samping yang ditimbulkan semakin besar. Hati akan memetabolisme hampir semua OAINS dan ekskresinya akan melalui ginjal atau empedu. Sirkulasi enterohepatik terjadi ketika OAINS



atau metabolitnya diekskresi ke empedu dan terserap kembali di usus. Penelitian menunjukkan bahwa derajat iritasi pencernaan akibat efek samping OAINS ternyata berkorelasi positif dengan jumlah sirkulasi enterohepatik. Penurunan fungsi ginjal akan memperpanjang waktu paruh obat, sehingga dosis obat mungkin perlu dikurangi. Gangguan hati akan menghambat metabolisme OAINS, sehingga meningkatkan toksisitas obat (Sudewa dan Budiarta, 2017)

### **2.6.3. Farmakodinamik OAINS**

OAINS terutama bekerja dengan menghambat jalur COX. Pada jalur ini, kebanyakan OAINS bekerja secara reversibel dengan mencegah pertemuan asam arakidonat dengan tempat aktif enzim COX, sehingga biosintesis prostaglandin dapat dihambat. Beberapa OAINS juga memiliki efek kerja tambahan, seperti menghambat kemotaksis, mengurangi produksi interleukin-1, dan mengurangi produksi radikal bebas (Sudewa dan Budiarta, 2017).

Obat anti inflamasi non steroid penghambat COX-2 selektif (coxib) disintesis hanya beberapa tahun setelah COX-2 ditemukan. Keuntungan OAINS jenis ini adalah OAINS ini tidak mengganggu fungsi platelet dan fungsi sistem pencernaan pada dosis biasa dengan efektivitas yang relatif sama dengan OAINS lain. Perlu diperhatikan bahwa OAINS penghambat COX-2 selektif juga memiliki efek samping, dimana mereka mampu meningkatkan risiko gangguan kardiovaskuler pada penggunaan jangka panjang. Seringnya insiden henti jantung menyebabkan rofecoxib dan valdecoxib ditarik dari pasaran. Saat ini hanya celecoxib yang masih digunakan untuk kepentingan klinis. Pada kondisi perioperatif, coxib mungkin lebih aman digunakan daripada OAINS lain karena tidak menyebabkan disfungsi platelet dan gangguan pencernaan (Sudewa dan Budiarta, 2017).

Pada umumnya OAINS menurunkan sensitivitas pembuluh darah terhadap bradikinin dan histamin, mempengaruhi produksi limfokin dari limfosit T, dan melawan vasodilatasi yang terjadi saat inflamasi. OAINS bersifat analgesik, antiinflamasi, dan hampir semua menghambat agregasi platelet. Kebanyakan OAINS juga bersifat mengiritasi lambung, nefrotoksik (karena penghambatan

terhadap prostaglandin yang berperan dalam autoregulasi aliran darah ginjal), dan hepatotoksik (Sudewa dan Budiarta, 2017).

Berdasarkan farmakodinamik tersebut, efek samping yang mungkin muncul dari konsumsi OAINS biasanya berada dalam spektrum berikut:

- a. sistem saraf pusat: sakit kepala, telinga berdenging, pusing;
- b. kardiovaskuler: retensi cairan, hipertensi, edema, infark miokard, gagal jantung kongestif ;
- c. pencernaan: nyeri perut, displasia, mual, muntah, ulkus, perdarahan;
- d. hematologi: trombositopenia, neutropenia, anemia aplastik;
- e. hati: fungsi hati terganggu, gagal hati;
- f. kulit: rash, pruritus;
- g. Ginjal: insufisiensi ginjal, gagal ginjal, hiperkalemia, dan proteinuria.

Jika OAINS non selektif diberikan bersama agen anti platelet lain, akan terjadi efek sinergis yang akan meningkatkan risiko perdarahan bila tidak diperhitungkan secara matang. Interaksi OAINS dan litium cenderung signifikan, dimana OAINS akan menghambat produksi prostaglandin ginjal dan mengganggu aliran darah ginjal, sehingga menurunkan ekskresi litium. OAINS juga bisa menurunkan ekskresi ginjal digoxin, sehingga meningkatkan toksisitas obat tersebut. OAINS menghambat interaksi obat antikonvulsan dengan reseptornya.

#### **2.6.4. Beberapa Contoh OAINS**

Menurut Sudewa dan Budiarta (2017), beberapa contoh OAINS adalah sebagai berikut :

##### **1) Asetaminofen (Parasetamol)**

Beberapa sumber telah mengeluarkan asetaminofen dari golongan OAINS. Hal ini disebabkan karena asetaminofen sedikit efek antiinflamasi. Asetaminofen memiliki efek efektif sebagai antipiretik dan analgesik. Namun hanya memiliki analgesik sentral, dimana obat ini mampu mengaktivasi jalur serotonergik menurun. Asetaminofen memiliki bioavailabilitas yang sangat baik. Obat ini juga jarang menimbulkan efek samping. Overdosis obat ini biasanya menyebabkan gangguan fungsi hati.

Kombinasi asetaminofen dengan OAINS lain mampu memberikan efek analgesia lebih baik ketimbang masing-masing obat digunakan sendiri-sendiri.

## 2) Aspirin

Aspirin (asam asetilsalisilat) merupakan turunan dari asam salisilat. Aspirin sekarang jarang digunakan sebagai antiinflamasi dan lebih sering digunakan sebagai antiplatelet. Aspirin menghambat COX di platelet secara irreversibel, sehingga lama kerja aspirin sama dengan lama hidup platelet (8-10 hari). Di jaringan lain, COX yang dinonaktifkan oleh aspirin akan segera diganti, sehingga lama kerja aspirin di jaringan hanya 6-12 jam. Aspirin menurunkan kejadian serangan jantung iskemik dan trombosis. Di sisi lain, aspirin dapat menimbulkan efek samping ulkus lambung dan duodenum

## 3) Salisilat tak terasetilasi (Nonacetylated Salicylates)

Obat-obat dalam golongan ini mencakup magnesium kolin salisilat, natrium salisilat, dan salisil salisilat. Semua obat ini efektif sebagai antiinflamasi, tetapi efek analgesiknya kurang dibandingkan aspirin. Dikarenakan golongan obat ini tidak menghambat COX secara kuat dan tidak menghambat agregasi platelet. Golongan obat ini mungkin dipilih pada pasien-pasien yang memerlukan COX, seperti penderita asma, gangguan pembekuan darah, dan bahkan gangguan ginjal.

## 4) Selekoksisib

Selekoksisib memiliki selektivitas terhadap COX-2 10-20 kali lebih besar dari COX-1. Selekoksisib berkaitan dengan insiden ulkus gastrointestinal yang lebih sedikit dibanding OAINS lain. Selekoksisib bisa menimbulkan erupsi di kulit, mungkin dikarenakan obat ini merupakan golongan sulfonamide. Risiko kardiovaskuler adalah salah satu hal yang harus dipertimbangkan dalam pemilihan obat ini.

## 5) Meloksikam

Meloksikam adalah senyawa enolcarboxamide yang memiliki selektivitas terhadap COX-2 lebih besar dari COX-1, tetapi tidak seselektif selekoksisib.

Dibandingkan OAINS lain, selain selekoksib, meloksikam memiliki lebih sedikit efek samping.

6) Diklofenak

Diklofenak adalah senyawa turunan asam fenilasetat. Preparat kombinasi diklofenak dan misoprostol mampu menurunkan risiko perlukaan gastrointestinal, tetapi mampu menyebabkan diare. Kombinasi diklofenak dan omeprazole mampu mencegah perdarahan berulang, tetapi meningkatkan risiko gangguan ginjal. Peningkatan serum aminotransferase lebih umum terjadi pada penggunaan obat ini dibanding OAINS lain.

7) Ibuprofen

Ibuprofen adalah turunan asam fenilpropionat. Pada dosis 2400 gram sehari, ibuprofen memiliki efek anti inflamasi setara dengan 4 gram aspirin. Ibuprofen peroral biasanya diberikan dalam dosis < 2400 gram/hari, dimana efek analgesiknya tercapai, tetapi efek antiinflamasinya belum tercapai.

8) Indometasin

Indometasin adalah senyawa turunan indol. Indometasin adalah penghambat COX nonselektif dan juga mampu menghambat fosfolipase A dan C, menghambat migrasi neutrofil, dan menurunkan proliferasi sel T dan sel B. Indomethacin memiliki indikasi yang sedikit berbeda dibandingkan OAINS lain. Indomethacin digunakan untuk mempercepat penutupan *patent ductus arteriosus*. Indometasin juga bermanfaat dalam penanganan inflamasi konjungtiva dan gusi. Efek samping indomethacin kira-kira sama dengan OAINS lainnya.

9) Ketoprofen

Ketoprofen adalah turunan asam propionat yang mampu menghambat COX dan lipooksigenase. Meskipun memiliki efek ganda terhadap prostaglandin dan leukotriene, efektivitas obat ini tidak lebih baik dari OAINS lainnya. Efek samping umumnya adalah masalah pencernaan dan gangguan sistem saraf pusat.

10) Ketorolak

Pada ketorolak umumnya yang dicari adalah efek analgesiknya, bukan efek antiinflamasinya. Umumnya ketorolak diberikan secara intravena atau intramuscular meski sediaan peroral juga tersedia. Efek analgesik ketorolak sangat baik, sehingga terkadang dapat digunakan sebagai pengganti morfin dalam mengatasi nyeri ringan/sedang setelah operasi. Ketika digunakan bersama opioid, ketorolac mampu mengurangi dosis opioid sebanyak 25-50%.

11) Nabumetone

Nabumetone adalah suatu prodrug. Setelah berada dalam tubuh, nabumetone diubah menjadi senyawa aktif berupa turunan asam asetat. Nabumetone memiliki waktu paruh > 24 jam, sehingga cukup diberikan sekali sehari. Obat ini juga tampaknya tidak memiliki sirkulasi enterohepatik. OAINS ini kurang populer karena diperlukan dalam dosis besar (1500-2000 mg/hari) untuk bisa efektif sementara harganya mahal. OAINS ini juga menimbulkan pseudoporphyria dan pasien menjadi sensitif terhadap cahaya.

12) Piroksikam

Piroksikam adalah suatu senyawa oxicam. Selain menghambat COX, obat ini pada konsentrasi tinggi mampu menghambat migrasi neutrofil, menurunkan produksi oksigen radikal, dan menghambat kerja limfosit. Ketika piroxicam diberikan dalam dosis lebih tinggi dari 20 mg/hari, terjadi peningkatan risiko ulkus peptik dan perdarahan hingga 9,5 kali dibandingkan OAINS lain.

13) Oksaprozin

Oksaprozin adalah turunan asam propionate. Obat ini memiliki waktu paruh yang sangat lama dan tidak memiliki sirkulasi enterohepatik. Obat ini juga bersifat sedikit urikosurik, sehingga kemungkinan lebih bermanfaat pada pasien artritis gout dibandingkan OAINS lain.

### 2.6.5 Pelayanan Informasi OAINS

Menurut Wells, dkk. (2015), beberapa informasi kelas OAINS adalah sebagai berikut:

- Asetaminofen biasanya dapat ditoleransi dengan baik, tetapi berpotensi fatal karena hepatotoksisitas overdosis didokumentasikan dengan baik. Hindari pada pengguna alkohol kronis atau pasien dengan penyakit hati. Toksisitas ginjal dimungkinkan dengan penggunaan jangka panjang; penggunaan non resep produk kombinasi yang mengandung asetaminofen dan OAINS tidak dianjurkan karena peningkatan risiko gagal ginjal.
- OAINS menyebabkan keluhan gastroinstestinal (GI) ringan seperti mual, dispepsia, anoreksia, abdominal rasa sakit, perut kembung, dan diare pada 10% hingga 60% pasien. Mereka dapat menyebabkan lambung dan ulkus duodenum dan perdarahan melalui langsung (topikal) atau tidak langsung (sistemik) mekanisme. Faktor risiko untuk ulkus terkait OAINS dan komplikasi ulkus (perforasi, obstruksi saluran keluar lambung, dan perdarahan saluran cerna) termasuk riwayat komplikasi ulkus, penggunaan bersamaan beberapa OAINS (termasuk aspirin) atau antikoagulan, penggunaan OAINS dosis tinggi, dan usia lebih dari 70 tahun. Opsi untuk mengurangi risiko GI dari OAINS nonselektif termasuk menggunakan:
  - (1) dosis serendah mungkin dan satu-satunya bila diperlukan;
  - (2) misoprostol empat kali sehari dengan OAINS;
  - (3) PPI atau fulldose.

Antagonis reseptor-H<sub>2</sub> setiap hari dengan OAINS. Inhibitor selektif COX-2 (misalnya, selekoksib) dapat mengurangi risiko kejadian GI, tetapi meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular. OAINS juga dapat menyebabkan penyakit ginjal, hepatitis, reaksi hipersensitivitas, ruam, dan keluhan SSP tentang kantuk, pusing, sakit kepala, depresi, kebingungan, dan tinitus. Semua OAINS nonselektif menghambat produksi tromboksan yang bergantung pada COX-1 di trombosit, sehingga meningkatkan risiko perdarahan. Hindari OAINS pada akhir kehamilan karena risiko penutupan dini ductus arteriosus. Yang paling berpotensi serius interaksi obat termasuk

penggunaan OAINS dengan lithium, warfarin, hipoglikemik oral, metotreksat, antihipertensi, penghambat enzim pengonversi angiotensin,  $\beta$ -blocker, dan diuretik.

- OAINS topikal dikaitkan dengan lebih sedikit GI dan efek samping lain daripada oral OAINS, kecuali reaksi situs aplikasi lokal (misalnya, kulit kering, pruritus, ruam). Pasien yang menggunakan produk topikal harus menghindari OAINS oral untuk meminimalkan potensi untuk efek samping tambahan.
- Kortikosteroid IA dapat memberikan pereda nyeri yang hebat, terutama saat efusi sendi hadir. Setelah aspirasi aseptik efusi dan injeksi kortikosteroid, awal penghilang rasa sakit dapat terjadi dalam 24 hingga 72 jam, dengan pengurangan puncak setelah 7 - 10 hari dan berlangsung selama 4 hingga 8 minggu. Efek samping lokal dapat termasuk infeksi, osteonekrosis, ruptur tendon, dan atrofi kulit di tempat injeksi. Kortikosteroid sistemik terapi tidak dianjurkan dalam OA, mengingat kurangnya manfaat yang terbukti dan diketahui efek samping dengan penggunaan jangka panjang.
- Kapsaisin harus digunakan secara teratur untuk menjadi efektif, dan mungkin memerlukan waktu hingga 2 minggu untuk mulai berlaku. Efek samping terutama bersifat lokal dengan sepertiga pasien mengalami terbakar, menyengat, dan / atau eritema yang biasanya hilang dengan aplikasi berulang. Peringatkan pasien untuk tidak mendapatkan krim di mata atau mulut mereka dan untuk mencuci tangan setelah aplikasi. Aplikasi krim, gel, atau lotion dianjurkan empat kali sehari, tetapi aplikasi dua kali sehari dapat meningkatkan kepatuhan jangka panjang dengan penghilang rasa sakit yang memadai.
- Tramadol dikaitkan dengan efek samping, seperti opioid, seperti mual, muntah, pusing, sembelit, sakit kepala, dan mengantuk. Namun tramadol tidak terkait dengan perdarahan GI yang mengancam jiwa, kejadian kardiovaskular, atau gagal ginjal. Yang paling efek samping yang serius adalah kejang. Meskipun tidak diklasifikasikan sebagai zat yang

dikendalikan, perilaku mencari obat telah dilaporkan dengan penggunaan tramadol. Ada peningkatan risiko sindrom serotonin ketika tramadol digunakan dengan obat serotonergik lainnya, termasuk duloxetine.

- Mulai analgesik opioid dalam dosis rendah, memungkinkan durasi yang cukup antara dosis meningkat untuk menilai efisiensi dan keamanan. Senyawa pelepas berkelanjutan biasanya menawarkan kontrol rasa sakit yang lebih baik sepanjang hari. Efek samping yang umum termasuk mual, mengantuk, sembelit, mulut kering, dan pusing. Ketergantungan opioid, kecanduan, toleransi, hiperalgesia, dan masalah di sekitar pengalihan obat dapat dikaitkan dengan perawatan jangka panjang.
- Duloxetine dapat menyebabkan mual, mulut kering, konstipasi, anoreksia, kelelahan, mengantuk, dan pusing. Kejadian langka yang serius termasuk sindrom Stevens-Johnson dan hati kegagalan. Penggunaan bersamaan dengan obat lain yang meningkatkan konsentrasi serotonin (termasuk tramadol) meningkatkan risiko sindrom serotonin.
- Suntikan asam hialuronat (natrium hialuronat) memiliki manfaat terbatas bagi pasien dengan OA lutut dan belum terbukti bermanfaat bagi pasien dengan OA pinggul. Suntikan dapat ditoleransi dengan baik, tetapi pembengkakan sendi akut, efusi, dan kekakuan, serta kulit lokal reaksi (misalnya, ruam, ekimosis, atau pruritus) telah dilaporkan. Enam intra-artikular persiapan dan rejimen tersedia untuk nyeri lutut OA:
  - Sodium hyaluronate 20 mg / 2 mL (Hyalgan) satu kali seminggu untuk lima suntikan;
  - Sodium hyaluronate 20 mg / 2 mL (Euflexxa) sekali seminggu untuk tiga suntikan;
  - Sodium hyaluronate 25 mg / 2,5 mL (Supartz) seminggu sekali untuk lima suntikan;
  - Polimer Hylan 16 mg / 2 mL (Synvisc) seminggu sekali untuk tiga suntikan;
  - Polimer Hylan 48 mg / 6 mL (Synvisc-One) injeksi tunggal (dengan efisiensi untuk hingga 26 minggu);



- Hyaluronan 30 mg / 2 mL (Orthovisc) seminggu sekali untuk tiga suntikan.
- Efek samping glukosamin ringan dan termasuk perut kembung, dan perut kram. Jangan gunakan pada pasien dengan alergi kerang. Kerugian paling umum efek kondroitin adalah mual.