

Analisis Faktor Risiko Kejadian Adverse Drug Reaction Obat Anti Inflamasi Non Steroid Pada Pasien Gout

Risk Factor Analysis of Adverse Drug Reaction of Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug in Gout Patients

Amaliyah Permata¹, Rizki Nur Azmi^{1*}

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur, Jl. Ir. H. Juanda No.15, Samarinda 75124, Indonesia

*Corresponding author email: rna121@umkt.ac.id

ABSTRAK

Gout arthritis adalah bentuk radang sendi parah yang disebabkan oleh penumpukan kristal di persendian akibat kadar asam urat yang berlebihan di dalam tubuh. Menurut Riset Kesehatan Dasar, prevalensi artritis gout di Indonesia adalah 11,9% pada tahun 2013, dan meningkat menjadi 18,9% pada tahun 2018. Obat antiinflamasi nonsteroid dapat meredakan gejala gout arthritis. Penggunaan obat ini dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping berupa nyeri gastrointestinal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil kejadian *adverse drug reaction* penggunaan obat antiinflamasi non steroid pada pasien gout dan mengetahui faktor risiko kejadian *adverse drug reaction* penggunaan obat antiinflamasi non steroid pada pasien gout. Metode yang digunakan adalah observasional dan *cross-sectional* dengan pengumpulan data secara prospektif menggunakan formulir monitoring efek samping obat dan juga algoritma naranjo yang dikumpulkan melalui wawancara pasien. Data dianalisis dengan menggunakan SPSS uji Fisher. Hasil penelitian menunjukkan bahwa profil kejadian *adverse drug reaction* penggunaan obat antiinflamasi non steroid pada pasien gout didapatkan jenis obat yang paling banyak menyebabkan *adverse drug reaction* yaitu natrium diklofenak sebanyak 70% dan asam mefenamat sebanyak 30%. Kejadian *adverse drug reaction* yang paling sering dikeluhkan yaitu perih pada perut sebanyak 56,3%. Berdasarkan hasil uji fisher's, jenis kelamin dan Riwayat penyakit lambung memiliki nilai $P < 0,05$ hasil tersebut menunjukkan bahwa jenis kelamin dan riwayat penyakit lambung merupakan faktor risiko kejadian *Adverse Drug Reaction* penggunaan obat anti inflamasi non steroid.

Kata kunci: *Adverse Drug Reaction*, faktor risiko, gout, obat anti-inflamasi non steroid

ABSTRACT

Gout is arthritis that is very painful and is caused by the buildup of crystals in the joints due to high levels of uric acid in the body. The prevalence of gout arthritis sufferers in Indonesia according to the 2013 Basic Health Research stated that based on the results of diagnoses by health workers in Indonesia, it was 11.9% and in 2018 it increased by 18.9%. Non-steroidal anti-inflammatory drugs can reduce pain from gout. Using it for a long time can cause adverse drug reactions, one of which is gastrointestinal. This study aims to determine the incidence profile of adverse drug reactions using non-steroidal anti-inflammatory drugs in gout patients and to determine the risk factors for adverse drug reactions using non-steroidal anti-inflammatory drugs in gout patients. The method used was observational and cross-sectional with prospective data collection using primary data, namely the drug side effect monitoring form (naranjo algorithm) obtained through patient interviews. The data obtained were analyzed using Fisher's SPSS test. The results showed that the profile of Adverse Drug Reaction incidents using Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in gout patients found that the types of drugs that caused the most adverse drug reactions were diclofenac sodium as much as 70% and mefenamic acid as much as 30%. The most frequently complained of Adverse Drug Reaction was pain in the stomach as much as 56.3%. Based on the results of the Fisher's test, sex and history of gastric disease had a P value < 0.05 . These results indicated that gender and history of gastric disease were risk factors for adverse drug reactions to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: *Adverse Drug Reaction, Gout, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, Risk Factors*

Pendahuluan

Gout merupakan kondisi degeneratif yang menyebabkan pembentukan kristal monosodium urat (MSU) di persendian, ginjal, dan jaringan ikat lainnya. Tanpa pengobatan yang tepat, penyakit ini dapat memburuk dan menyebabkan pembentukan tofus, asam urat kronis, kerusakan parah pada

sistem ginjal, dan penurunan kualitas hidup (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2018).

World Health Organization (WHO, 2017) menyebutkan bahwa prevalensi gout arthritis di dunia sebanyak 34,2%. Prevalensi gout arthritis beberapa waktu ini terjadi peningkatan di seluruh dunia, peningkatan prevalensi diduga karena penggunaan

obat-obatan. Riset Kesehatan Dasar menyatakan bahwa prevalensi penderita gout artritis di Indonesia tahun 2013 berdasarkan hasil pemeriksaan tenaga kesehatan di Indonesia yaitu sebanyak 11,9% dan pada tahun 2018 mengalami peningkatan menjadi 18,9% (Riskesmas 2018, 2019).

Berdasarkan laporan Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Timur jumlah kasus gout artritis dari tahun ke tahun mengalami peningkatan di bandingkan dengan kasus penyakit tidak menular lainnya. Prevalensi penyakit gout artritis di Kalimantan Timur pada tahun 2018 sebanyak 8,12%. Provinsi Kalimantan Timur di menduduki posisi ke 10 dari 33 provinsi yang terdapat di Indonesia berdasarkan prevalensi penyakit sendi dan untuk prevalensi penyakit sendi di Borneo, Kalimantan Timur menduduki posisi ke 2 setelah Kalimantan Barat (Riskesmas 2018, 2019). Kabupaten Paser menduduki posisi ke delapan dari 11 kabupaten atau kota yang ada di Kalimantan yang memiliki penderita gout artritis terbanyak, didapatkan prevalensi kasus gout artritis di Kabupaten Paser berdasarkan diagnosis dokter ialah sebesar 6,18% (Riskesmas 2018, 2019).

Adverse Drug Reaction (ADR) terjadi hampir setiap hari di fasilitas kesehatan dan dapat berdampak pada kualitas hidup pasien. Sebuah studi ADR dilakukan dengan memeriksa 1000 pasiennya di sebuah rumah sakit di Singapura. Studi tersebut menunjukkan bahwa 12% pasiennya mengalami ADR dari penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS). Gangguan gastrointestinal seperti mual, konstipasi, diare, muntah dan gastritis merupakan manifestasi klinis yang dapat terjadi akibat ADR yang disebabkan oleh penggunaan OAINS (Idachyati *et al.*, 2020). Penelitian terdahulu yang juga dilakukan di rumah sakit Nigeria menemukan OAINS menjadi salah satu obat dengan insidensi efek samping tertinggi, antara lain: Perdarahan akibat gastroenteritis (19,6%). Obat teratas yang menyebabkan efek samping adalah piroksikam, natrium diklofenak, dan ibuprofen. ADR menyumbang 7,8% kematian, menurut penelitian ini (Akhideno *et al.*, 2018).

Penyebab utama inflamasi proinflamasi pada gout artritis adalah akumulasi kristal monosodium urat pada sendi dan jaringan lunak (Widyanto, 2017). OAINS biasanya digunakan untuk mengobati kondisi rematik seperti rheumatoid artritis, gout artritis, dan spondylosis. OAINS tersebut memiliki efek analgesik, antipiretik dan antiradang (Hoan, 2013). Penggunaan OAINS jangka panjang dapat menyebabkan efek samping gastrointestinal.

Golongan OAINS merupakan golongan obat yang dapat memberikan efek perdarahan atau menyebabkan risiko perdarahan. Terdapat beberapa faktor risiko kejadian ADR OAINS yaitu usia, jenis kelamin dan riwayat penyakit lambung. Penurunan fungsi hati yang berkaitan dengan usia, kontribusi enzim CYP 450 terhadap metabolisme dan ekskresi obat, meningkatkan kemungkinan reaksi obat yang

merugikan pada pasien dengan penambahan usia yang menggunakan OAINS (Idachyati *et al.*, 2020).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil kejadian ADR OAINS dan menganalisis faktor risiko kejadian ADR OAINS pada pasien gout. Penelitian ini penting dilakukan untuk menjadikan bahan pertimbangan dalam memberikan terapi kepada pasien.

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang di lakukan adalah penelitian observasional dengan metode *cross sectional*. Pengumpulan data penelitian dilakukan secara prospektif menggunakan algoritma naranjo dan formulir kuning MESO (Monitoring Efek Samping Obat) yang didapatkan melalui wawancara pasien. Penelitian ini telah mendapatkan ijin etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahrani Samarinda No. 147/KEPK-AWS/X/2022. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien gout yang mendapatkan resep OAINS dan berusia >30 tahun. Sampel yang digunakan yaitu keseluruhan populasi yang di temui saat penelitian dilakukan. Pengumpulan data dilakukan dengan prosedur yang di rancang mulai dari memperoleh rekam medik kesehatan pasien gout yang mendapatkan OAINS di Puskesmas Padang Pengrapat, Kecamatan Tanah Grogot, Kabupaten Paser, Provinsi Kalimantan Timur. Penelitian dilakukan pada bulan Juli-September 2022.

Jalannya Penelitian

Pasien yang telah memenuhi kriteria sebagai responden penelitian diminta untuk mengisi *informed consent*. Wawancara dilakukan pada pasien tersebut untuk mendapatkan informasi mengenai identitas pasien, informasi penggunaan obat, dan informasi mengenai ADR. Identitas pasien meliputi nama pasien, usia, berat badan, jenis kelamin dan kondisi medis yang mendasarinya. Informasi penggunaan obat meliputi bentuk sediaan, cara pemberian, dosis atau waktu pemberian, tanggal pemberian/ mulai pengobatan sampai akhir pengobatan. Informasi mengenai ADR meliputi gejala ADR yang dirasakan setelah 3 – 5 hari penggunaan OAINS dan pasien juga diwawancarai menggunakan algoritma naranjo dan formulir MESO.

Analisis Data

Literatur pendukung seperti *Martindale, British National Formulary, Drug Information Hand Book* digunakan untuk referensi efek samping dari OAINS. Prediksi aktual ADR yang terjadi dihitung dengan menggunakan skala naranjo untuk menilai efek samping yang terjadi. Berdasarkan skala naranjo, pengolahan data gejala ADR meliputi sangat mungkin dengan skor >9, mungkin dengan skor 5-8, cukup mungkin dengan skor 1-4 dan ragu-ragu dengan skor 0. Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan kejadian ADR berdasarkan algoritma naranjo dan

faktor risiko kejadian ADR. Analisis bivariat untuk menganalisis hubungan antara faktor risiko dengan kejadian ADR menggunakan SPSS uji Fisher's selanjutnya data disajikan secara deskriptif.

Hasil dan Pembahasan

Berikut disajikan hasil penelitian analisis faktor risiko kejadian *Adverse Drug Reaction* Obat Anti Inflamasi Non Steroid Pada Pasien Gout.

Karakteristik pasien

Pada penelitian ini karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin, usia, riwayat penyakit lambung dan kejadian ADR pada pasien gout ini dapat dilihat pada tabel 1. Hal ini sesuai dengan penelitian Sueni dan kolega (2021) yang menyebutkan bahwa laki-laki lebih sedikit menderita gout daripada perempuan. Berdasarkan usia yang paling banyak menderita gout yaitu rentan usia 45-59 tahun sebanyak 11 pasien (50%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lumintang (2022), rentang usia 45-59 tahun paling banyak menderita gout, usia >40 tahun rentan mengalami peningkatan asam urat. Hal ini terjadi karena perubahan metabolisme dalam tubuh termasuk perubahan fungsi ginjal sehingga memicu terjadinya gout.

Prevalensi Penggunaan OAINS Pada Pasien Gout

Pada tabel 2, dapat dilihat penggunaan OAINS yang paling banyak digunakan pada pasien gout adalah natrium diklofenak sebanyak 12 pasien (54,5%). Penggunaan OAINS menjadi terbatas dikarenakan efek samping pada saluran pencernaan dan kardiovaskular. Natrium Diklofenak dibandingkan jenis OAINS yang lain merupakan yang paling efektif dalam mengatasi nyeri dan telah ditetapkan sebagai *drug of choice* dalam mengetasi nyeri sendi (Isnenia, 2020).

Proporsi Kategori Kejadian Adverse Drug Reaction (ADR)

Berdasarkan tabel 3, pada penelitian ini kategori kejadian ADR yang paling banyak terjadi adalah ragu (*Doubtfull*) sebanyak 12 pasien (54,5%). Kategori yang dikatakan terjadi ADR yaitu cukup mungkin (*Possible*), mungkin (*Probable*) dan Sangat mungkin (*High probable*). Proporsi kejadian ADR pada penelitian ini sebanyak 10 pasien (45,5%) dengan kategori cukup mungkin sebanyak 6 pasien (27,3%) dan mungkin sebanyak 4 pasien (18,2%).

Dalam penelitian ini, natrium diklofenak adalah obat yang menyebabkan efek samping pada 7 orang. Studi ini memiliki beberapa kesamaan dengan studi Octavia (2020), yang menemukan bahwa 5 pasien (11%) yang diwawancarai dan diikuti selama 3 hingga 10 hari mengalami ADR OAINS. Insiden efek samping dari OAINS adalah 60% untuk asam mefenamat dan 40% untuk natrium diklofenak (Octavia, 2020).

Tabel 1. Karakteristik pasien

Karakteristik pasien	Jumlah pasien (n =22)	Persentase (%)
<i>Jenis kelamin</i>		
Laki-laki	10	45,5
Perempuan	12	54,5
<i>Usia</i>		
19-44 tahun	4	18,2
45-59 tahun	11	50
≥60 tahun	7	31,8
Total	22	100

Tabel 2. Prevalensi penggunaan OAINS pada pasien gout

Jenis obat	Dosis obat	Jumlah pasien	Persentase (%)
Natrium diklofenak	50 mg	12	54,5
Asam mefenamat	500 mg	8	36,4
Ibuprofen	400 mg	2	9,1
Total:		22	100

Idacahyati juga mengatakan bahwa OAINS, seperti asam mefenamat dan natrium diklofenak, tidak secara selektif menghambat enzim siklooksigenase, tidak menghambat COX-I pada mukosa lambung dan cenderung menimbulkan ADR, sehingga secara tidak langsung mempengaruhi saluran cerna dan menyebabkan ADR berupa pendarahan (Idacahyati et al., 2020).

Kejadian ADR

Berdasarkan tabel 4, data yang dianalisis dikhususkan untuk pasien yang mengalami ADR akibat obat OAINS dan diketahui bahwa terdapat 10 pasien yang mengalami ADR. Diketahui kejadian ADR yang paling banyak terjadi pada penelitian ini adalah perih pada perut dan perih pada perut yang disertai mual masing masing 4 pasien (40%). Hasil penelitian ini memiliki kesesuaian dengan penelitian terdahulu, efek samping gastrointestinal (GI) dari OAINS disebabkan oleh penghambatan enzim COX-I yang diperlukan untuk produksi prostaglandin dari asam arakidonat, yang melindungi lapisan lambung. OAINS yang menghambat enzim COX-I mencegah produksi prostaglandin yang dapat mengiritasi lambung dan menyebabkan tukak lambung (Amrulloh & Utami, 2016).

Faktor Risiko Kejadian ADR

Berdasarkan tabel 5, kejadian ADR paling banyak terjadi pada jenis kelamin perempuan sebanyak 9 pasien (40,9%). Berdasarkan analisis menggunakan uji Fisher's didapatkan hasil bahwa jenis kelamin terbukti sebagai faktor risiko kejadian ADR dengan nilai P (Sig) = 0,004 (P < 0,05) OR = 27,000 dan 95% CI = (2,343-311,171). Penelitian panggalia juga menyatakan laki-laki kurang sensitif dibandingkan perempuan, jadi laki-laki tidak lebih cepat merasakan sakit dibandingkan perempuan.

Tabel 3. Proporsi kategori kejadian ADR

Kategori kejadian ADR	Obat			Total (n%)
	Ibuprofen	Natrium diklofenak	Asam mefenamat	
Ragu (<i>doubtfull</i>)	2	7	3	12 (54,5)
Cukup mungkin (<i>possible</i>)	-	3	3	6 (27,3)
Mungkin (<i>probable</i>)	-	4	-	4 (18,2)
Sangat mungkin (<i>highly probable</i>)	-	-	-	0 (0)
Total	2	14	6	22 (100)

Tabel 4. Kejadian ADR

Kejadian ADR	Obat		Jumlah pasien	Persentase (%)
	Natrium diklofenak	Asam mefenamat		
Mual + pusing	0	1	1	10
Mual + perih perut	2	2	4	40
Pusing + perih perut	1	0	1	10
Perih perut	4	0	4	40
Total:			10	100

Tabel 5. Faktor risiko kejadian ADR

Faktor risiko	Tidak terjadi ADR n (%)	Terjadi ADR n (%)	OR (95% CI)	Nilai P
<i>Jenis kelamin</i>				
Laki-laki	9 (40,9)	1 (4,6)	27,000	0,004*
Perempuan	3 (13,6)	9 (40,9)	(2,343- 311,171)	
<i>Usia</i>				
<60 tahun	8 (36,4)	7 (31,8)	0,857	1,000
≥60 tahun	4 (18,2)	3 (13,6)	(0,141- 5,228)	
<i>Riwayat penyakit lambung</i>				
Ya	0 (0)	9 (40,9)	0,077	0,001*
Tidak	12 (54,5)	1 (4,6)	(0,012- 0,506)	
<i>Penggunaan Natrium diklofenak</i>				
Ya	3 (13,6)	5 (22,75)	3,000	0,378
Tidak	9 (40,9)	5 (22,75)	0,495-18,169)	
<i>Penggunaan Asam mefenamat</i>				
Ya	3 (13,6)	5 (22,7)	3,000	0,378
Tidak	9 (13,6)	5 (22,7)	(0,495-18,169)	
Total:	22 (100)			

Perbedaan sensitivitas nyeri antara laki-laki dan perempuan mudah terlihat saat mengukur durasi ambang nyeri (threshold). Hal ini menunjukkan bahwa perempuan memiliki durasi ambang nyeri yang lebih pendek dibandingkan laki-laki, lebih sensitif dan memiliki toleransi nyeri yang lebih rendah dibandingkan laki-laki, sehingga perempuan lebih mudah terkena ADR obat (Panggalia *et al.*, 2016).

Rata-rata usia pasien pada penelitian ini adalah 54 tahun. Pasien termuda dan tertua dalam penelitian ini berkisar antara 32 hingga 79 tahun. Menurut hasil uji statistik, P(Sig) = 1,00 (P > 0,05), hasil ini menunjukkan bahwa tidak ada korelasi antara usia pasien gout yang menggunakan OAINS dan kejadian ADR. Dalam penelitian ini, pasien di bawah usia 60 tahun merupakan mayoritas dari mereka yang mengalami ADR yaitu sebanyak 7 pasien. Beberapa penelitian juga memiliki hasil yang berbeda yaitu dari penelitian Reni dan kolega (2016), penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian ADR obat meningkat seiring bertambahnya usia. Seiring bertambahnya usia proses metabolisme akan semakin lambat sehingga clearance hepar, aktivitas enzimatis, dan ketersediaan kofaktor endogen yang membantu metabolisme obat menurun, berdasarkan

kategori usia obat OAINS memiliki risiko lebih tinggi mengalami efek samping obat. (Reni *et al.*, 2016).

Berdasarkan tabel 5, terdapat (40,9%) responden yang memiliki Riwayat penyakit lambung. ADR terjadi paling banyak pada responden yang memiliki Riwayat penyakit lambung. Berdasarkan uji statistik menunjukkan perolehan nilai P (Sig) = 0,001 (P<0,05) OR = 0,077 95% CI = (0,012-0,506). Hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kejadian ADR dengan riwayat penyakit lambung.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Amrulloh dan Utami (2016), Penggunaan OAINS sebagai analgesik dapat mempengaruhi perkembangan gastritis melalui dua mekanismenya, lokal dan sistemik. Mekanisme lokalnya adalah sifat lipofilik dan asam dari OAINS membuat mereka rentan untuk menjebak ion hidrogen di mukosa lambung dan menyebabkan kerusakan, yang menyebabkan gastritis. Dalam mekanisme sistemik, gastritis terjadi karena cedera mukosa karena produksi PG (*prostaglandin*) sangat berkurang, PG terutama PGE adalah zat sitoprotektif yang sangat penting untuk mukosa lambung. Oleh karena itu, pasien dengan riwayat lambung sangat rentan terhadap ADR setelah menggunakan obat OAINS

(Amrulloh & Utami, 2016). Cedera mukosa GI yang terkait dengan penggunaan OAINS merupakan masalah klinis yang serius, dan studi menunjukkan bahwa tingkat komplikasi tidak berkurang dengan durasi penggunaan. Ada beberapa strategi dan formulasi produk obat OAINS yang mungkin berhubungan dengan penurunan risiko GI, namun tidak ada satu terapi yang akan memberikan pereda nyeri yang optimal dan menurunkan risiko untuk semua pasien (Cryer & Goldstein, 2015). Angraini 2016, menyatakan bahwa secara teoritis OAINS memiliki efek samping pada gastrointestinal sehingga bisa diberikan bersama obat golongan H2 blocker terutama untuk pasien yang memiliki riwayat pada gastritis (Anggriani et al., 2016). Menurut Adiansyah dan kolega, untuk mencegah efek samping OAINS pada pasien dengan riwayat lambung dapat diresepkan dalam kombinasi dengan agen gastroprotektif (GPA) seperti penghambat pompa proton dan misoprostol selain itu juga dapat menggunakan OAINS spesifik COX-2 untuk mengurangi ADR pada pasien yang memiliki Riwayat penyakit lambung (Adiansyah et al., 2021)

Kesimpulan

Profil kejadian *Adverse Drug Reaction* (ADR) penggunaan OAINS pada pasien gout didapatkan 10 pasien (45,5%) mengalami ADR akibat OAINS. Natrium diklofenak dan asam mefenamat merupakan jenis obat OAINS yang menyebabkan ADR dengan kejadian masing masing 7 (70%) pasien dan 3 (30%) pasien. ADR yang paling sering dikeluhkan yaitu perih pada perut (gangguan GI) sebanyak 9 kasus (56,3%). Berdasarkan hasil uji fisher's menggunakan SPSS, jenis kelamin memiliki nilai $P = 0,004$ dan Riwayat penyakit lambung memiliki nilai $P = 0,001$ ($P < 0,05$) hasil tersebut menunjukkan bahwa jenis kelamin dan riwayat penyakit lambung merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian ADR penggunaan OAINS pada pasien Gout.

Daftar Pustaka

Adiansyah EEPs, Ariyani H, Hendera. 2021. Studi literatur efek penggunaan non-steroidal anti inflammatory

drugs (NSAID) pada sistem gastrointestinal. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 5(1), 418–428.

Akhideno PE, Fasipe OJ, Isah AO. 2018. The incidence and prevalence of adverse drug reactions among medical inpatients in a Nigerian University Teaching Hospital. *Journal of Current Research in Scientific Medicine*, 4(2), 86–93.

Amrulloh FM, Utami N. 2016. Hubungan konsumsi OAINS terhadap Gastritis. *Majority*, 5, 18–21.

Anggriani A, Lisni I, Faujiah DSR. 2016. Analisis Masalah terkait obat pada pasien lanjut usia penderita osteoarthritis di Poli Ortopedi di salah satu rumah sakit di Bandung. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(2), 13–20.

Cryer B, Goldstein JL. 2015. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: A case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug, Healthcare, and Patient Safety*, 7, 31–41.

Idacahyati K, Nofianti T, Aswa GA, Nurfatwa M. 2020. Hubungan tingkat kejadian efek samping antiinflamasi non steroid dengan usia dan jenis kelamin. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 6(2), 56.

Isnena I. 2020. Penggunaan non-steroid antiinflammatory drug dan potensi interaksi obatnya pada pasien muskuloskeletal. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 6(1), 47–55.

Lumintang CT. 2022. Peningkatan pengetahuan tentang diet gout arthritis melalui pendidikan kesehatan. *Jurnal Indah Sains Dan Klinis*, 2(3), 52–57.

Panggalia K, Wowor P, Hutagalung B. 2016. Perbandingan efektivitas pemberian asam mefenamat dan natrium diklofenak sebelum pencabutan gigi terhadap durasi ambang nyeri setelah pencabutan gigi *Jurnal E-GiGi (EG)*, 4(2), 124–132.

Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2015. *Rekomendasi Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout*.

Wahyono RTYM, Yulismar. 2016. Kejadian efek samping obat anti tuberkulosis pada pasien tuberkulosis. *Jurnal Respirologi Indonesia*, 36(4), 222–230.

Riskesmas 2018. 2019. *Laporan Provinsi Kalimantan Timur Riskesdas 2018*. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Litbang Kesehatan.

Sueni, Haniarti, Rusman, Putri AD. 2021. Analisis Penyebab faktor resiko terhadap peningkatan penderita gout (asam urat) di wilayah kerja Puskesmas Suppa Kecamatan Suppa Kabupaten Pinrang. *Jurnal Ilmiah Manusia Dan Kesehatan*, 4(1), 1–9.

Widyanto F. 2017. Arthritis gout dan perkembangannya. *Saintika Medika*, 10(2), 145.