



PENGARUH NSAIDS SEBAGAI GOLONGAN NON-OPIOID PADA PASIEN GOUT: REVIEW LITERATUR

**Casey Clarissa Gondo, Florence Pribadi*, Nur Aini, Glenn Gilang Manyering, Intan Murni Arifah,
Zefanja Andera Gondo**

Fakultas Kedokteran, Universitas Ciputra, CitraLand CBD Boulevard, Made, Sambikerep, Kota Surabaya, Jawa Timur 60219, Indonesia

*florence.pribadi@ciputra.ac.id

ABSTRAK

Gout adalah penyakit dengan peradangan akut atau kronis dan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh pengendapan kristal monosodium urat (MSU) di sendi tulang, ginjal dan situs subkutan. Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) termasuk inhibitor selektif siklooksigenase-2 (COX-2) (COXIBs) biasanya di gunakan untuk mengobati asam urat akut. Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) merupakan kelas obat yang disetujui FDA yang di gunakan sebagai agen antipiretik, antiinflamasi dan analgesik. Untuk mengetahui efikasi dan keamanan obat antiinflamasi non steroid (NSAID) pada gout. Referensi diperoleh melalui tinjauan literatur mengenai obat antiinflamasi non steroid (NSAID). Pencarian di lakukan melalui database PubMed, NCBI, Journal untuk mengidentifikasi artikel dengan kata kunci "NSAID For Gout", "Analgesik non-opioid". Serta dilanjutkan dengan diskusi panel pada kelompok kerja yang terdiri dari seluruh anggota kelompok. Diskusi dan kesepakatan berhasil menyusun topik pembahasan pada golongan non opioid dengan memilih jenis NSAIDs. Melalui data yang diperoleh dari Buku Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan GOUT, tata laksana daengan tujuan pencegahan serangan gout akut diberikan selama 6 bulan sejak awal pemberian terapi penurun kadar asam urat dengan menggunakan NSAIDs dosis rendah pada pasien yang mengalami intoleransi atau kontraindikasi kolkisin. Semua pilihan obat untuk menurunkan kadar serum asam urat dimulai dengan dosis rendah dan titrasi dosis meningkat sampai tercapai kadar asam urat <6 mg/dL dan bertahan sepanjang hidup. Untuk menilai tingkat efikas dan keamanan NSAIDs sendiri pada pasien GOUT, tata laksana harus diberikan sesuai dengan Algoritma Rekomendasi Pengelolaan yang dimulai dari pengecekan kadar asam urat serum, dan apabila hasilnya di atas 6 mg /dL, pasien harus memulai terapi pencegahan dengan terapi penurun kadar serum urat.

Kata kunci: antiinflamasi non steroid (NSAID); gout; non-opioid

THE EFFECT OF NSAIDS AS NON-OPIOID CLASSES IN GOUT PATIENTS: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Gout is a disease with acute or chronic inflammation and tissue damage caused by the deposition of monosodium urate (MSU) crystals in bone joints, kidneys and subcutaneous sites. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors (COXIBs) are commonly used to treat acute gout. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a class of FDA-approved drugs that are used as antipyretic, anti-inflammatory and analgesic agents. To determine the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in gout. References were obtained through a literature review on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). A search was conducted through the PubMed, NCBI, Journal databases to identify articles with the keywords "NSAID For Gout", "Non-opioid analgesics". And continued with a panel discussion in a working group consisting of all group members. Discussion and agreement succeeded in arranging the topic of discussion in the non-opioid group by choosing the type of NSAIDs. Based on data obtained from the Handbook for the Diagnosis and Management of GOUT, treatment with the goal of preventing acute gout attacks was given for 6 months from the start of uric acid-lowering therapy using low-dose NSAIDs in patients with intolerance or contraindications to colchicine. All drug options for lowering serum uric acid levels are started with low doses and titrated up the dose until a uric acid level is <6 mg/dL and

persists throughout life. To assess the level of efficacy and safety of NSAIDs themselves in GOUT patients, management should be given according to the Management Recommendation Algorithm starting from checking serum uric acid levels, and if the result is above 6 mg / dL, the patient should start preventive therapy with serum level-lowering therapy. tendon.

Keywords: gout; non-steroidal anti-inflammatory (NSAID); non-opioid

PENDAHULUAN

The International Association for Study of Pain mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional tidak menyenangkan yang berkaitan dengan kerusakan jaringan (Seth B, 2019). Sementara Encyclopaedia Britannica mendefinisikan analgesik merupakan semua jenis obat yang meredakan nyeri tanpa menghambat konduksi dari impuls saraf sehingga tidak mengakibatkan perubahan persepsi sensoris dan tidak berpengaruh terhadap perubahan kesadaran (Seth B, 2019). Hal inilah yang membedakan antara obat analgesik dengan obat anestesi.

Gout adalah penyakit dengan peradangan akut dan/atau kronis dan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh pengendapan kristal monosodium urat (MSU) di sendi tulang, ginjal, dan situs subkutan (Wu M, 2020). Pilihan obat untuk penanganan awal harus mempertimbangkan ada tidaknya kontraindikasi obat, serta pengalaman pasien dengan obat-obat sebelumnya.

Pengobatan sendiri, selain melalui perubahan gaya hidup juga diberikan melalui beberapa obat yang terbagi menjadi golongan opioid dan golongan non opioid. Golongan non opioid terdiri berbagai jenis, yaitu Paracetamol, Non Steroidal Anti Inflammatory Drug (NSAID), Antidepressants (contoh: Tricyclic Antidepressants dan Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), dan Anticonvulsants. Di review ini kelompok kami memfokuskan topik bahasan pada golongan non opioid dengan memilih jenis NSAIDs.

Review Literatur

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) adalah salah satu obat yang paling populer digunakan yang menegaskan posisinya dalam Daftar Model Obat Esensial WHO[2].

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) merupakan kelas obat yang disetujui oleh FDA yang dapat digunakan sebagai agen antipiretik, antiinflamasi, dan analgesic (Ghlichloo, 2021) (Phillips WJ, 2004). Dimana efek ini membuat obat golongan NSAID berguna untuk mengobati nyeri otot, dismenore, kondisi rematik, demam, asam urat, migrain, dan juga digunakan sebagai agen opioid-sparing dalam kasus trauma akut tertentu (Dalbeth, 2019). NSAID biasanya dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan struktur kimia dan selektivitasnya : salisilat asetat (aspirin), salisilat non-asetat (diflunisal, salsalat), asam propionat (naproxen, ibuprofen, asam asetat (diklofenak, indometasin), asam enolat (meloxicam, piroxicam) asam antranilat (meklofenamat, asam mefenamat), naftil alanin (nabumeton), dan penghambat COX-2 selektif (celecoxib, etoricoxib) (Ghlichloo, 2021).

Menjurus kepada pengobatan dan terapi lini pertama terhadap gout akut yang tidak memiliki kontraindikasi yang mendasari penggunaannya dapat digunakan obat dari golongan NSAID seperti indometasin dan naproksen, namun mungkin memiliki efek samping yang serius seperti toksisitas gastrointestinal, toksisitas ginjal, atau perdarahan gastrointestinal. Juga mengakibatkan lebih dari 100.000 kasus rawat inap dan 16.500 kematian setiap tahun di AS saja (Cronstein, 2006). Studi endoskopi menunjukkan bahwa tukak lambung atau duodenum berkembang di antara 15% dan 30% pasien yang secara teratur menggunakan agen ini.

Di bawah ini adalah NSAID yang disetujui FDA:

NSAID non-selektif

Diklofenak
Diflunisal
Etodolac
Fenoprofen
Flurbiprofen
Ibuprofen
Indometasin
Ketoprofen
Ketorolac
Asam mefenamat
Meloksikam
Nabumeton
Naproksen
Oksaprozin
Piroksikam
Sulindac
Tolmetin

NSAID Selektif COX-2

Celecoxib
Rofecoxib
Valdecoxib

(Namun, rofecoxib dan valdecoxib ditarik dari pasar masing-masing pada tahun 2004 dan 2005).

METODE

Metode yang digunakan menggunakan Referensi diperoleh melalui tinjauan literatur mengenai obat antiinflamasi non steroid (NSAID). Pencarian dilakukan melalui database PubMed, NCBI, Journal untuk mengidentifikasi artikel dengan kata kunci “NSAID For Gout”, “Analgesik non-opioid”. Serta dilanjutkan dengan diskusi panel pada kelompok kerja yang terdiri dari seluruh anggota kelompok.

HASIL

NSAIDs merupakan golongan obat yang paling banyak digunakan di dunia, karena penggunaannya yang besar pada banyak penyakit, khususnya penyakit inflamasi sistemik (Marsico, 2017). Beberapa Studi ekstensif juga telah dilakukan untuk menganalisis efek NSAID pada tingkat molekuler dan merancang formulasi kombinatorial baru dalam bentuk produk NSAID dengan kemanjuran yang ditingkatkan (Bindu,2020). Mekanisme dari NSAIDs sendiri memiliki beberapa efek pada pengobatan penyakit tertentu, beberapa contoh dari efeknya antara lain adalah kerusakan saluran gastrointestinal, mempengaruhi aktivitas antikanker, dan berhubungan dengan penyakit kardiovaskular. NSAIDs dapat menimbulkan kerusakan saluran gastrointestinal karena NSAIDs tradisional dengan jenis yang larut dalam lemak dan asam dengan pH lemah akan menginduksi efek topikal yang kemudian akan menghambat bentuk siklooksigenase dari COX-1 dan COX-2.

Efek topikal melibatkan interaksi seperti deterjen dengan fosfolipid dan pelepasan fosforilasi oksidatif seluler (García-Rayado, 2018). Obat golongan ini juga bisa mempengaruhi aktivitas dari antikanker karena disebabkan oleh peningkatan kadar COX-2 dan prostaglandin E2 (PGE2) yang mendorong proses proliferasi, migrasi, invasi, dan adhesi sel, selain itu, NSAIDs sendiri memberikan efek kemopreventif dan antikanker terhadap beberapa jenis kanker[4].

Akan terjadi peningkatan aktivitas antikanker pada saat NSAIDs dan agen antikanker dikombinasikan. Namun, mekanisme pasti yang mendasari aktivitas ini masih belum jelas.

NSAIDs sendiri bekerja dengan menghalangi proses biosintesis prostaglandin dan prostasiklin dan menghambat siklooksigenase yaitu COX-1 dan COX-2. Penurunan produksi tromboksan akan terjadi pada saat mengkonsumsi NSAIDs jenis aspirin karena jenis tersebut menghambat COX-1 dan biasanya berkontribusi di efek antiplateletnya. Sedangkan, ibuprofen, naproxen, diklofenak dan coxib akan menyebabkan terjadinya efek antiinflamasi, antipiretik, dan analgesik karena COX-2 terhambat. Perdarahan gastrointestinal karena iritasi lambung, efek antiplatelet, perbaikan mukosa yang hilang karena prostaglandin adalah salah satu contoh dari efek samping NSAIDs non selektif. COX-1 diekspresikan secara konstitutif di sebagian besar jaringan, sedangkan COX-2 diinduksi oleh peradangan dan merupakan respons pada tegangan geser di jaringan endotel. Oleh karena itu, COX-1 yang terhambat akan menimbulkan efek samping pada gastrointestinal dan NSAID yang menghambat COX-2 secara selektif akan mengurangi risiko toksisitas gastrointestinal.

Di bidang kardiovaskular, melalui studi observasional ditemukan hubungan antara NSAIDs non selektif seperti ibuprofen dan diklofenak dosis tinggi dengan kejadian kardiovaskular iskemik. Lalu terjadi pula trombosis pada endotelium karena penggunaan NSAIDs yang menimbulkan ketidakseimbangan vasokonstriksi tromboksan A₂ dengan vasodilatasi prostasiklin dan prostaglandin E₂. meningkatkan retensi natrium dan air yang kemudian akan memperburuk gagal jantung dan hipertensi serta meningkatkan remodeling ventrikel yang merugikan juga terjadi karena terjadinya penghambatan COX-2 .

Penggunaan aspirin dapat dilemahkan apabila dilakukan pemberian NSAIDs dalam waktu yang bersamaan. Homeostasis dari vasodilatasi karena prostasiklin yang dihambat oleh inhibitor COX-2 dan vasokonstriksi karena tromboksan A₂ yang terganggu saat digunakan bersama dengan inhibitor COX-2 (selektif atau nonselektif). NSAIDs mampu meningkatkan resiko infark miokard (MI), stroke dan gagal jantung karena golongan obat ini akan meningkatkan retensi garam dan air, tekanan darah, dan afterload.

Paparan NSAID yang paling umum ditemukan di ekosistem perairan, yaitu asam asetilsalisilat, diklofenak, ibuprofen, naproxen, parasetamol, serta campurannya, mungkin merupakan risiko bagi invertebrata air tawar non-target[10]. NSAIDs merupakan penginduksi kuat dari generasi spesies oksigen reaktif (ROS) di sel jantung dan menginduksi kardiotoxikitas dengan mekanisme yang bergantung pada ROS dan melibatkan disfungsi mitokondria serta proteasome (Pepine, 2017). Selain itu, NSAIDs juga mengurangi rasa sakit dan inflamasi yang berbeda dengan pengobatan analgesik opioid dan dapat mengurangi kebutuhan opioid sebagai salah satu strategi analgesia multimodal (Martinez, 2019).

Dalam pengobatan kronis inflamasi dengan NSAID, dapat menyebabkan kerusakan mukosa pada lambung. Menurut studi yang dilaksanakan oleh 8 perguruan tinggi kedokteran di India menunjukkan bahwa prevalensi NSAID dengan gangguan gastrointestinal sebesar 30,08 %. Selain itu, penelitian di Pakistan menunjukkan bahwa dari 820 pasien yang menjalani endoskopi pada gastrointestinal, 14,7% pasien mengalami ulkus peptikum yang berkaitan dengan NSAID. Diperkirakan, golongan non selektif COX inhibitor memulai menghambat PGHS-1 derivat PGI₁ dan PGE₂ yang kemudian menyebabkan cedera mukosa lambung. NSAID yang merupakan asam lemah, dilaporkan memiliki cara kerja dengan cara berikatan dengan lapisan mukosa fosfolipid dan mengurangi hidrofobisitas pada mukosa gastroduodenal sehingga mudah terpapar dengan asam lambung[12]. Kombinasi penggunaan aspirin dengan fosfolipid atau agen selektif PGHS - 2 dapat mengurangi risiko cedera pada mukosa lambung. Selain itu, NSAID

dapat menjadi mediator dalam pelepasan fosforilasi oksidatif dengan cara memerangkap ion dan menjadikan produksi ATP menjadi tidak stabil berujung pada krisis bioenergi. Sebuah studi paramagnetik elektron dengan menggunakan subpartikel mitokondria menyatakan bahwa salah satu jenis obat NSAID, Indometasin dapat berikatan dengan ubiquinone oksidoreduktase menyebabkan akumulasi radikal. Bukti ini didukung dengan ditemukannya spesi oksigen reaktif pada mukosa lambung dengan stres oksidatif mitokondria dan apoptosis. Tidak berhenti disitu saja, NSAID mampu melepaskan faktor - faktor proinflamasi seperti TNF- α , NF- κ B, ICAM-1 di lambung. Pada pasien dengan perdarahan gastrointestinal atau yang memiliki riwayat ulkus peptikum harus menghindari penggunaan NSAID karena dapat menyebabkan peningkatan risiko terjadinya perdarahan (Brian, 2021).

Tidak hanya mengakibatkan komplikasi pada gastrointestinal, NSAID memiliki pengaruh terhadap gangguan kardiovaskular. Pada percobaan yang dilakukan oleh Vioxx Gastrointestinal Research pada tahun 2000, menunjukkan adanya hubungan antara NSAID selektif PGHS - 2. Hasilnya, pasien asam urat yang diterapi menggunakan rofecoxib (NSAID selektif) memiliki risiko terkena infark miokard 5 kali lebih tinggi daripada naproxen (NSAID non – selektif) (Bindu, 2020). Selain itu, ditemukan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara celecoxib, rofecoxib, valdecoxib dalam memberikan efek buruk terhadap kardiovaskular. Losartan dan amlodipine dapat digunakan secara khusus untuk hipertensi, diuretik dan beta-bloker harus dihindari karena dapat menyebabkan hiperurisemia yang juga berhubungan dengan asam urat (Abhishek, 2017).

Terakhir, NSAID memberikan komplikasi signifikan pada ginjal seperti gagal ginjal akut dan penyakit ginjal kronis yang meliputi ketidakseimbangan elektrolit, glomerulonefritis, asidosis tubular renalis, hipokalemia dan hiponatremia. NSAID dosis tinggi dapat menyebabkan gagal ginjal akut, sementara NSAID yang digunakan dalam jangka panjang menyebabkan penyakit ginjal kronis (Abhishek, 2017). Ginjal sendiri merupakan organ ekskresi obat - obatan sehingga arteriol ginjal dan glomerulus secara langsung berhubungan dengan NSAID, memungkinkan terjadi nefrotoksisitas.

Pasien gout dengan komorbiditas seperti hipertensi, hiperlipidemia, penyakit kardiovaskular, obesitas serta CKD sangat dipengaruhi oleh pemilihan penggunaan obat dalam terapinya. Selain tidak disarankan dalam penggunaan NSAID penggunaan prednison juga tidak disarankan karena dapat memicu terjadinya kenaikan berat badan serta dapat meningkatkan tekanan darah sehingga berisiko terjadinya hipertensi dan peningkatan gula darah yang tidak terkontrol. Selain itu, pada pasien dengan CKD penggunaan terapi colchicine juga harus dalam dosis yang rendah.

PEMBAHASAN

NSAIDs bekerja sebagai obat antiinflamasi dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase pada jalur asam arakidonat. Penghambatan tersebut mengakibatkan terjadinya penghambatan sintesis prostaglandin, tromboxan, dan prostasiklin yang merupakan mediator inflamasi (Landefeld et al., 2016). Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) atau nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) adalah kelompok obat yang digunakan untuk mengurangi peradangan, meredakan nyeri, dan menurunkan demam. Analgesik non-opioid terdiri dari obat-obat yang tidak bersifat narkotik dan tidak bekerja sentral, sedangkan analgesik opioid khusus digunakan untuk menghalau rasa nyeri hebat, seperti pada fractura dan kanker (Nugraha., 2011).

SIMPULAN

Gout adalah penyakit dengan peradangan akut atau kronis dan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh pengendapan kristal monosodium urat (MSU) di sendi tulang, ginjal dan situs subkutan. Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) termasuk inhibitor selektif siklooksigenase-2 (COX-2) (COXIBs) biasanya di gunakan untuk mengobati asam urat akut. Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) merupakan kelas obat yang disetujui FDA yang di gunakan sebagai agen antipiretik, antiinflamasi dan analgesik. NSAID yang di setujui FDA dibagi menjadi 2 ada non selektif dan selektif COX-2. NSAIDs merupakan golongan obat yang sering digunakan karena banyak penyakit khususnya penyakit inflamasi sistemik. NSAIDs sendiri memberikan efek kemopreventif dan antikanker terhadap beberapa jenis kanker. NSAIDs bekerja untuk menghalangi proses biosintesis prostaglandin dan prostasiklin yang menghambat siklooksigenase yaitu COX-1 dan COX-2.

DAFTAR PUSTAKA

- Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout – a guide for the general and acute physicians. *Clinical Medicine*. 2017;17(1):54-59.
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020;180:114147.
- Brian W. Coburn T. Treatment Options for Acute Gout [Internet]. PubMed Central (PMC). 2021 [cited 14 July 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366613/>
- Chaichian Y, Chohan S, Becker M. Long-Term Management of Gout. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2014;40(2):357-374.
- Cronstein B, Terkeltaub R. *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8(Suppl 1):S3.
- Dalbeth N, Choi H, Joosten L, Khanna P, Matsuo H, Perez-Ruiz F et al. Gout. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1). Marsico F, Paolillo S, Filardi P. NSAIDs and cardiovascular risk. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017;18:e40-e43.
- Del Favero A. Anti-inflammatory analgesics and drugs used in rheumatoid arthritis and gout. *Side Effects of Drugs Annual*. 1993;:102-119.
- Engel B, Just J, Bleckwenn M, Weckbecker K. Treatment Options for Gout. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2017;.
- García-Rayado G, Navarro M, Lanás A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(10):1031-1043.
- Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2021 [cited 14 July 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
- Gouda A, Beshr E, Almalki F, Halawah H, Taj B, Alnafaei A et al. Arylpropionic acid-derived NSAIDs: New insights on derivatization, anticancer activity and potential mechanism of action. *Bioorganic Chemistry*. 2019;92:103224.
- Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald G. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017;38(8):733-748.

- Kazberuk A, Zareba I, Palka J, Surazynski A. A novel plausible mechanism of NSAIDs-induced apoptosis in cancer cells: the implication of proline oxidase and peroxisome proliferator-activated receptor. *Pharmacological Reports*. 2020;72(5):1152-1160.
- L L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy [Internet]. PubMed. 2021 [cited 14 July 2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8803564/>
- Lucas G, Leitão A, Alencar R, Xavier R, Daher E, Silva Junior G. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2019;41(1):124-130.
- Martinez L, Ekman E, Nakhla N. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. *Clinical Therapeutics*. 2019;41(12):2612-2628.
- Oh T, Song I. Long-term opioid use among patients with chronic gout: a cross-sectional study of a sample cohort in South Korea. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(10):3033-3039.
- Otani K, Watanabe T, Higashimori A, Nadatani Y, Nagami Y, Taira K et al. Effects of Colchicine on NSAID-Induced Severe Small Intestinal Damage: A Pilot Study. *Digestion*. 2020;:1-6.
- Parolini M. Toxicity of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: A review. *Science of The Total Environment*. 2020;740:140043.
- Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout. jakarta pusat: Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2018.
- Pepine C, Gurbel P. Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. *Clinical Cardiology*. 2017;40(12):1352-1356.
- Phillips WJ, Currier BL. Farmakologi analgesik: II. Analgesik spesifik. *J Am Acad Orthop Surg*. 2004 Juli-Agustus; 12 (4): 221-33.
- Pillinger M, Mandell B. Therapeutic approaches in the treatment of gout. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(3):S24-S30.
- Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney International*. 1993;44(3):643-653.
- Seth B. Non-opioid analgesics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2019;20(8):456-459.
- Sidari A, Hill E. Diagnosis and Treatment of Gout and Pseudogout for Everyday Practice. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018;45(2):213-236.
- Steins M, Eschbach C, Villalobos M, Thomas M. Schmerztherapie in der Palliativmedizin. *Pneumologie*. 2017;71(05):297-306.
- Towiwat P, Phungoen P, Tantrawiwat K, Laohakul P, Aiewruengsurat D, Thanadetsuntorn C et al. Quality of gout care in the emergency departments: a multicentre study. *BMC Emergency Medicine*. 2020;20(1).

- Van Durme C, Wechalekar M, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewé R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014
- Widiyanto, A., Murti, B., & Soemanto, R. B. (2018). Multilevel analysis on the Socio-Cultural, lifestyle factors, and school environment on the risk of overweight in adolescents, Karanganyar district, central Java. *Journal of Epidemiology and Public Health*, 3(1), 94-104.
- Wu M, Tian Y, Wang Q, Guo C. Gout: a disease involved with complicated immunoinflammatory responses: a narrative review. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(10):2849-2859.