

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Pustaka**

##### **1. Gout Arthritis**

###### **a. Definisi gout arthritis**

Gout merupakan Penyakit Tidak Menular (PTM), penyakit gout juga disebut penyakit yang bersifat kronis dan memiliki durasi yang lama (Jaliana *et al.*, 2018). Penyakit sendi yang dikenal sebagai gout arthritis disebabkan oleh peningkatan kadar asam urat dalam darah. Kadar asam urat darah yang naik di atas ambang normal akan menyebabkan asam urat menumpuk di persendian dan juga organ tubuh lainnya. Penumpukan asam urat dapat membuat persendian tidak nyaman, nyeri, dan rentan terhadap peradangan (Nurhamidah *et al.*, 2016)

Gout arthritis dapat terjadi akibat penumpukan zat purin yang membentuk kristal-kristal dan menyebabkan nyeri, biasanya terjadi pada persendian kaki, sendi pergelangan, sendi lutut dan sendi siku, apabila nyeri tidak segera ditangani, maka akan mengganggu aktivitas fisik sehari-hari seperti berjalan kaki dan aktivitas fisik lainnya (Radharani, 2020).

Penyebab utama gout arthritis adalah peningkatan kadar asam urat dalam darah (hiperurisemia). Masalah akan muncul ketika kristal monosodium urat (MSU) berkembang di persendian dan jaringan di sekitarnya. Struktur kristal berbentuk seperti jarum yang dapat memicu respons inflamasi yang terus menyebabkan ketidaknyamanan (Widyanto, 2017).

###### **b. Epidemiologi**

Menurut *World Health Organization* (WHO) (2017), prevalensi global gout adalah 34,2%. Gout arthritis umum terjadi di negara maju seperti Amerika Serikat. Prevalensi gout arthritis di Amerika Serikat adalah 26,3% dari populasi umum.

Peningkatan kejadian gout arthritis tidak hanya terjadi di negara maju, tetapi juga di negara berkembang, termasuk Indonesia.

Indonesia memiliki jumlah penderita gout arthritis terbanyak keempat di dunia, dengan 35% kasus gout arthritis terjadi pada pria di atas usia 45 tahun. Di Indonesia, prevalensi penyakit sendi antara usia 55 dan 64 tahun adalah 45%. Bahkan pada 65-74 dia 51%, dan di atas 75 dia 54,8%. Prevalensi yang diperkirakan oleh tenaga kesehatan Indonesia adalah 7,3% dan 24,7% berdasarkan diagnosis atau gejala. Berdasarkan prevalensi yang dilakukan oleh tenaga kesehatan lebih tinggi wanita yang mengalami gout yaitu sebesar 13,4% sedangkan pria sebesar 10,3%.

c. Faktor Risiko

Faktor risiko gout arthritis yaitu usia, jenis kelamin, riwayat kesehatan, obesitas, asupan purin, dan alkohol. Pada pria lebih mungkin mengalami gout arthritis dibandingkan wanita karena mereka memiliki kadar asam urat serum yang lebih tinggi. Sebelum usia 30 tahun, pria lebih sering mengalami gout arthritis daripada wanita. Namun, setelah usia 60 tahun, gout arthritis terjadi sama pada pria dan wanita. Gout arthritis lebih sering terjadi pada pria dengan usia kejadian antara usia 75 dan 84 tahun.

Gout dianggap jarang pada wanita premenopause. Hal ini disebabkan peran estrogen dalam hormon uricosuric (merangsang ekskresi asam urat dalam urin). Peningkatan kadar asam urat serum dikaitkan dengan menopause, dan perubahan hormon pascamenopause juga dikaitkan dengan kadar asam urat. Selama menopause, wanita mengalami tingkat estrogen yang lebih rendah dan hiperurisemia yang memburuk (Hastuti *et al.*, 2018). Penuaan dikaitkan dengan beberapa faktor, peningkatan kadar asam urat serum merupakan salah satu faktor yang paling sering akibat penurunan fungsi ginjal. Faktor

risiko yang signifikan dalam pengembangan gout artritis yaitu peningkatan penggunaan diuretik, dan obat lain yang dapat meningkatkan kadar asam urat serum pada pria khususnya. Diuretik meningkatkan kemampuan ginjal untuk mereabsorpsi asam urat sehingga dapat menyebabkan hiperurisemia (Widyanto, 2017).

Kelebihan berat badan atau yang biasa disebut obesitas dan indeks massa tubuh memiliki korelasi yang signifikan terhadap risiko gout artritis. Pria dengan BMI antara 21 dan 22 memiliki risiko yang sangat rendah terkena gout artritis, sedangkan pria dengan BMI 35 atau lebih tinggi memiliki risiko tiga kali lipat. Resistensi insulin dan obesitas juga memiliki keterkaitan yang erat. Insulin mengatur reabsorpsi urat di ginjal melalui *urate anion exchange transporter-1* (URAT1) atau *sodium-dependent brush border anion cotransporter* yang terletak di membran tubulus proksimal. Mekanisme fosforilasi oksidatif terganggu oleh resistensi insulin sehingga mengakibatkan peningkatan kadar adenosin dalam tubuh. Saat adenosin menumpuk menyebabkan retensi natrium, asam urat dan air oleh ginjal (Widyanto, 2017).

Peningkatan risiko gout artritis dapat terjadi karena diet tinggi alkohol dan tinggi daging dan makanan laut (terutama kerang dan ikan laut lainnya). Sayuran yang banyak mengandung purin, yang sebelumnya dieliminasi dalam diet rendah purin, tidak ditemukan memiliki hubungan terjadinya hiperurisemia dan tidak meningkatkan risiko gout artritis. Peningkatan pembentukan adenosin monofosfat terjadi akibat metabolisme etanol menjadi asetil-KoA dan adenin nukleotida, prekursor pembentukan asam urat. Alkohol dapat menurunkan ekskresi asam urat dan meningkatkan kadar laktat darah (Widyanto, 2017). Penjelasan lain untuk hubungan antara alkohol dan gout artritis termasuk fakta

bahwa alkohol adalah sumber purin dan juga dapat mencegah ginjal mengeluarkan urin secara normal (widyastuti *et al.*, 2021).

d. Manifestasi Klinis

Gambaran klinis gout arthritis terdiri dari gout arthritis asimtomatik, gout arthritis akut, gout interkritikal, dan gout kronik

1) Gout arthritis asimtomatik

Tahapan ini merupakan gejala pertama tanpa gejala khusus. Pada tahap ini, terjadi peningkatan asam urat (hiperurisemia) tanpa gejala radang sendi, tofu, atau batu saluran kemih yang terjadi setelah pubertas pada pria dan setelah menopause pada wanita (Kusumayanti *et al.*, 2014). Pada tahap ini dapat di cegah dengan mengubah pola makan dan gaya hidup.

2) Gout arthritis akut

Tahap ini ditandai dengan serangan nyeri sendi yang parah secara tiba-tiba, disertai demam dan kemerahan. Sebagian besar serangan akut terjadi di jempol kaki. Serangan biasanya terjadi pada larut malam dan dini hari. Onsetnya tiba-tiba, tidak nyeri, dan melonjak dalam 24 jam (Kusumayanti *et al.*, 2014). Tempat yang paling umum adalah MTP-1 yang biasa disebut dengan podagra. Trauma lokal, diet purin, kelelahan fisik, stres, pembedahan, penggunaan diuretik, atau perubahan kadar asam urat adalah beberapa penyebab serangan akut (Widyanto, 2017).

3) Gout arthritis interkritikal

Fase ini merupakan kelanjutan dari fase akut, dengan interfase kritis tanpa gejala. Selama tahap ini, serangan asam urat berulang pada waktu yang tidak pasti. Pada tahap ini, tidak ada tanda klinis peradangan akut, namun kristal urat terlihat pada aspirasi sendi, menandakan bahwa proses inflamasi masih berlangsung meski tanpa gejala. (Noviyanti,2015).

#### 4) Gout arthritis Kronis

Tahapan ini ditandai dengan terbentuknya tofu. Tofu biasanya terbentuk setelah tofu tersebut berumur sebelas tahun sejak invasi pertama. Tahap ini terjadi ketika penyakit diabaikan. Pada tahap ini, frekuensi serangan biasanya mencapai 4-5 kali per tahun. Durasi nyeri lebih lama dan bahkan konstan, disertai pembengkakan dan kekakuan sendi. Pembentukan tofu dipengaruhi oleh kadar asam urat darah, fungsi ginjal, dan faktor lokal. Dengan nilai asam urat 11mg/dl, tofu bisa ditemukan di beberapa tempat, seperti tulang rawan, tendon, dan jaringan adiposa. Tofu yang besar sangat terlihat dan dapat menyebabkan masalah seperti persendian yang kaku dan tegang (Kusumayanti *et al.*, 2014).

#### e. Penatalaksanaan

Tujuan utama pengobatan penderita gout arthritis adalah menghilangkan rasa sakit, memperbaiki fungsi sendi, dan mencegah kelumpuhan. Pengobatan yang diberikan harus sesuai dengan tingkat keparahan gout arthritis. Pengobatan diberikan sejak dini untuk menghindari cedera dan komplikasi lainnya. Tujuan pengobatan meliputi penghentian serangan akut, pencegahan serangan di masa mendatang, pengobatan nyeri dan pembengkakan yang cepat, serta pencegahan komplikasi seperti pembentukan tofu/hopi, batu ginjal, dan artropati yang merusak. Komorbiditas merupakan tantangan dalam mencapai kepatuhan, terutama ketika perubahan gaya hidup diperlukan, dan kemanjuran obat serta keamanan obat yang dapat bervariasi dari satu pasien ke pasien lainnya sehingga mempersulit pengelolaan gout arthritis.

Perawatan atau terapi farmakologi yang digunakan untuk meredakan nyeri pada penderita gout arthritis adalah NSAID. NSAID adalah golongan obat yang dapat mengurangi peradangan dengan cara menghambat enzim siklooksigenase.

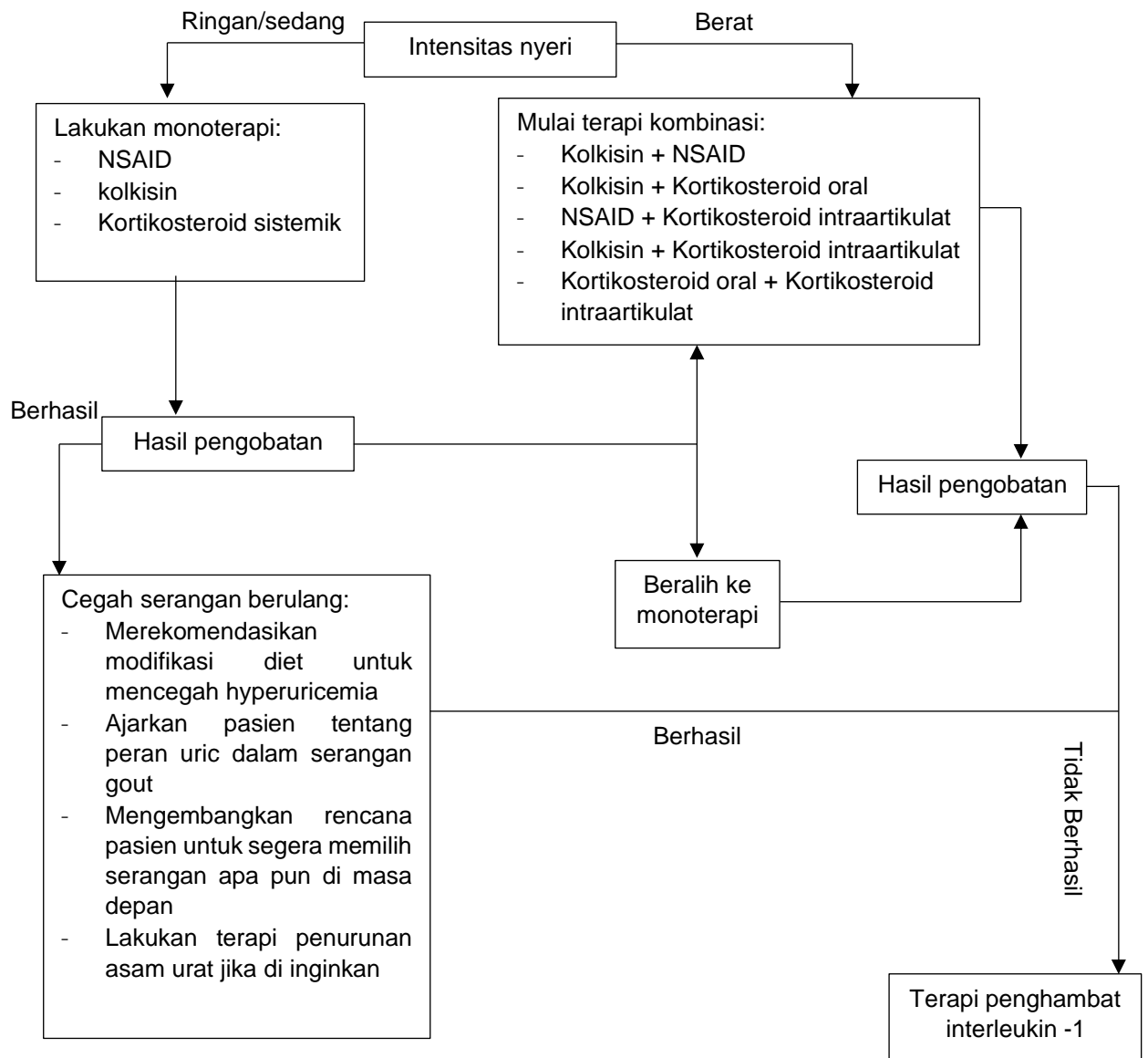
Obat ini menghilangkan rasa sakit dan memberikan kenyamanan bagi penderita masalah persendian kronis. Pasien dengan serangan gout akut juga dapat memperoleh manfaat besar dari penggunaan NSAID sebagai pengobatan lini pertama. NSAID lain yang umum digunakan adalah natrium diklofenak, ibuprofen, dan asam mefenamat (Isnenia, 2020).

Kolkisin dapat digunakan secara efektif untuk meredakan nyeri dalam waktu 48 jam pada sebagian besar pasien asam urat akut. kolkisin secara efektif mengobati asam urat dan mencegah fagositosis kristal urat oleh neutrofil. Pemberian kolkisin dosis rendah dapat mengurangi efek samping gastrointestinal dan efek toksik dari kolkisin itu sendiri (Sholihah, 2014).

Kortikosteroid adalah pilihan yang digunakan untuk pasien yang tidak direkomendasikan menggunakan NSAID atau kolkisin terutama pada pasien dengan disfungsi ginjal atau kejang poliartikular serta pasien lanjut usia. Selain itu, kortikosteroid dan NSAID telah terbukti sama efektifnya dalam mengobati asam urat akut. Kortikosteroid dapat diberikan secara oral, intravena, intramuskular, dan intraartikular. Suntikan kortikosteroid intraartikular dapat dikombinasikan dengan NSAID, kolkisin atau kortikosteroid dan memberikan bantuan cepat dengan insiden efek samping yang relatif rendah ketika hanya satu atau dua sendi besar yang terkena (Chisholm-Burns et al., 2022).

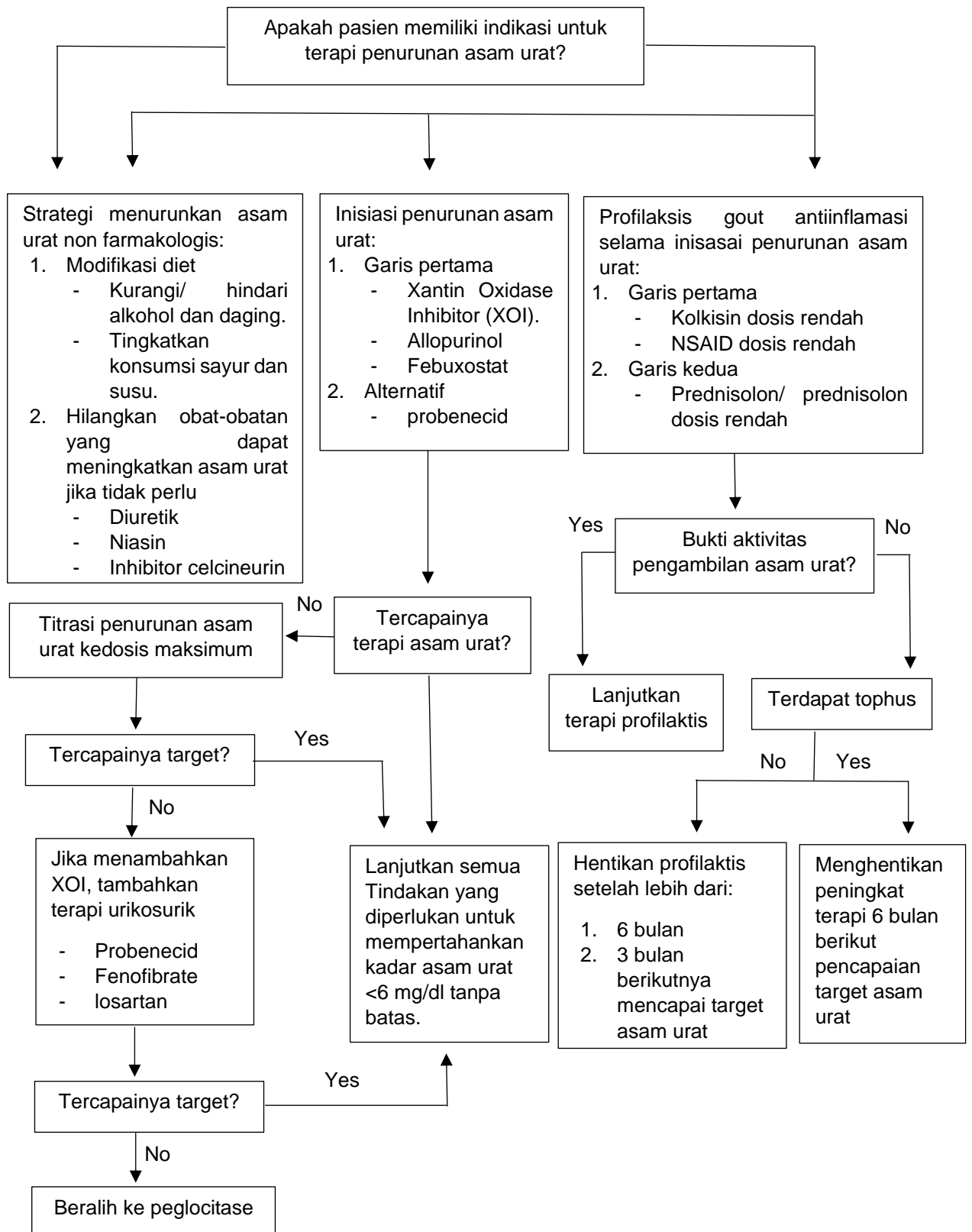
Allopurinol merupakan obat pilihan bagi penderita hiperurisemia, pembentukan fokal, nefrolitiasis, atau kontraindikasi lain terhadap terapi urikosurik (Sholihah, 2014). Obat penurun asam urat tetap diberikan pada situasi akut. Pengobatan dengan allopurinol dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular pada orang dengan gout arthritis, yang juga mengurangi risiko penyakit arteri koroner dan gagal ginjal kronis, yang berhubungan dengan peningkatan kadar asam urat darah (Hikmatyar et al., 2017).

Pasien yang alergi terhadap obat allopurinol dapat diberikan febuxostat, yang juga merupakan penghambat enzim xanthine oxidase oral yang tidak diekskresikan oleh ginjal, sehingga relatif aman bahkan ketika fungsi ginjal terganggu. Farmakokinetik febuxostat dimetabolisme dengan buruk oleh oksidasi dan glukuronidasi hati dan ekskresi di ginjal.



Gambar 2. 1 Algoritma untuk pengelolaan serangan gout (Dipiro, 2021)





Gambar 2. 2 Algoritma pengelolaan hiperurisemia pada gout (Dipiro, 2021)

Obat antiinflamasi nonsteroid adalah sekelompok zat yang berbeda secara kimiawi yang berbeda dalam efek antipiretik, analgesik, dan antiinflamasinya. Obat antiinflamasi nonsteroid merupakan obat yang biasa digunakan untuk mengatasi peradangan pada pasien artritis (Imananta *et al.*, 2018).

NSAID bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase 1 dan 2 untuk mengurangi pembentukan prostaglandin (PGE<sub>2</sub>) dan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), mediator inflamasi yang menyempitkan pembuluh darah. Menggunakan NSAID dapat menyebabkan banyak masalah dan efek samping termasuk pendarahan gastrointestinal, edema, hipertensi dan disfungsi ginjal (Lovell, 2017).

Penurunan produksi prostaglandin (PGE<sub>2</sub>) dan (PGI<sub>2</sub>) terjadi karena penghambatan enzim (COX-1 dan COX-2) akibatnya dari penurunan produksi prostaglandin adalah peningkatan retensi natrium. Retensi natrium yang meningkat ini dapat menyebabkan komplikasi seperti hipertensi, penurunan fungsi ginjal, edema, dan pendarahan gastrointestinal. Peningkatan retensi natrium dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah (Landefeld *et al.*, 2016; Lovell 2017). Tekanan darah meningkat seiring bertambahnya usia, dan hipertensi (tekanan darah yang terus meningkat) umum terjadi pada orang tua.

Efek samping ginjal dari NSAID disebabkan oleh penghambatan sintesis prostaglandin dan prostasiklin, yang bertindak sebagai vasodilator ginjal. Prostaglandin memiliki efek sebagai penghambat penyerapan natrium dan air di ginjal. Prostasiklin memiliki efek merangsang ekskresi natrium di ginjal, tetapi penghambatan kedua sintesis dengan pemberian NSAID tidak hanya menyebabkan vasokonstriksi ginjal tetapi juga dapat meningkatkan penyerapan natrium dan air di ginjal. Terjadinya peningkatan ekskresi natrium dan air karena penurunan ekskresi natrium di ginjal menyebabkan peningkatan tekanan darah pada manusia (Imananta *et al.*, 2018).

Tabel 2. 1 Adverse Drug Reactions (ADR) obat NSAID

NSAID yang tersedia di Puskesmas	<i>Adverse Drug Reactions (ADR)</i> (Medscape,2023)
Natrium diklofenak	Edema, mual, sakit kepala, sakit perut, diare, sembelit, dispepsia, perut kembung, maag dan ulkus GI.
ibuprofen	Pusing, nyeri epigastric, mual, mual, edema, retensi cairan, sakit kepala dan muntah.
Asam mafenammat	Sembelit, diare, mual, sakit perut, anoreksia, radang perut, perut kembung, dan juga steatorrhea.

NSAID merupakan obat yang dapat mengurangi rasa sakit dan peradangan yang akibat serangan gout. Agen ini baik diberikan dalam 24 jam pertama setelah onset nyeri. Dosis yang lebih rendah dapat memperpanjang durasi terapi dan menyebabkan rasa sakit serta ketidaknyamanan lebih lanjut.

Obat xantin oxidase yang biasa digunakan untuk gout adalah Allopurinol. Dengan memblokir enzim xanthine oxidase, allopurinol dapat mengurangi produksi asam urat. Allopurinol diberikan hanya setelah serangan akut berakhir. Hal ini karena dapat memperpanjang durasi atau menyebabkan serangan lainnya. Hal ini dapat diminimalisir dengan pemberian secara bersamaan dengan NSAID (Fadhilatu Rahmah & Mukaddas, 2016).

## 2. *Adverse Drug Reaction (ADR)*

*World Health Organization (WHO)* menjelaskan *Adverse Drug Reactions (ADR)* atau efek samping obat didefinisikan sebagai reaksi obat yang merugikan yang terjadi pada dosis yang biasanya dipakai untuk mencegah, mendiagnosis, atau mengobati suatu penyakit serta untuk mengubah fungsi fisiologis pasien (Sharma *et al.*, 2014).

Farmakologis intervensi terkadang membawa hal yang dapat dicegah seperti reaksi obat yang merugikan, interaksi obat, dan konsekuensi dari penggunaan obat yang tidak tepat adalah semua

masalah terkait obat yang dapat dihindari. Istilah reaksi obat yang merugikan mengacu pada reaksi merugikan terhadap obat yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan untuk tujuan terapeutik. ADR telah diketahui menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan selama berabad-abad sebagai setua obat itu sendiri. Meskipun studi ekstensif dan perhatian diberikan pada ADR, namun ADR masih mewakili masalah dan beban klinis yang signifikan dengan prevalensi tinggi (Akhideno *et al.*, 2018).

Efek samping yang dapat terjadi diyakini disebabkan oleh obat dan dapat mengakibatkan perubahan signifikan pada obat yang sedang dikembangkan misalnya penyesuaian dosis. Terutama berlaku untuk reaksi yang paling parah dan berpotensi fatal. Reaksi tersebut harus segera dilaporkan ke BPOM dan *National Pharmacovigilance/* Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Nasional. Mendefinisikan kejadian medis serius atau tidak terduga membutuhkan beberapa kriteria. ADR yang terjadi harus segera dilaporkan.

Konsekuensi fisiologis yang tidak ada hubungannya dengan efek obat yang diinginkan disebut reaksi obat yang merugikan atau ADR. Semua obat memiliki efek samping yang tidak diinginkan dan diinginkan. Bahkan ketika obat diminum dalam dosis yang benar, efek samping dapat terjadi.

a. Klasifikasi *Adverse* ADR atau efek samping obat

*Adverse Drug Reactions* atau Efek Samping Obat (ESO) menurut Sano 2020 merupakan penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas. Secara historis, ESO telah diklasifikasikan dengan tipe A atau tipe B. Namun demikian, tidak semua ESO masuk ke dalam kategori tipe A dan tipe B. Oleh karena itu, kategori tambahan telah dikembangkan.

1) Tipe A terkait dengan dosis

Sekitar 80% dari semua efek samping termasuk dalam kategori ini, yang merupakan efek farmakologis berkelanjutan.

ADR ini dipengaruhi oleh dosis obat dan mekanisme kerja. Kemanjuran obat dapat diprediksi dan frekuensi kematian rendah. Pilihan pengobatan untuk jenis ADR ini adalah mengurangi dosis obat atau menghentikan terapi obat. Kedua pendekatan itu sederhana karena menghilangkan dosis yang menyebabkan efek samping pada pasien. Namun, efek samping harus dikelola jika pasien perlu terus minum obat (Sano, 2020).

2) Tipe B tidak terkait dengan dosis

ADR khusus ini jarang terjadi, tidak tergantung dosis, dan tidak terkait dengan mekanisme kerja obat. Kematian yang tinggi dan ketidakpastian terkait dengan ADR tipe B. Pilihan pengobatan untuk ADR tipe B adalah dengan menghentikan penggunaan obat-obatan dan menghindarinya di masa mendatang (Sano, 2020).

3) Tipe C terkait dengan dosis dan dengan waktu

ADR tipe C jarang terjadi dan bersifat kumulatif, bergantung pada dosis dan durasi obat. ADR disebabkan oleh penggunaan jangka panjang. Mengurangi dosis atau menghentikan obat adalah dua perawatan utama yang dapat menyebabkan gejala penarikan yang terus-menerus (Sano, 2020).

4) Tipe D terkait dengan waktu

ADR golongan D jarang terjadi dan sering dikaitkan dengan waktu penggunaan obat. Selang beberapa waktu setelah menggunakan obat tersebut, efeknya mulai terlihat atau menjadi nyata. ADR farmakologis tipe D ini sering kali tidak hilang sama sekali (Sano, 2020).

5) Tipe E berhenti menggunakan obat

Jenis efek samping ini jarang terjadi, efeknya muncul lebih cepat apabila pasien berhenti menggunakan obat (withdrawal). Dosis obat dapat dikurangi secara bertahap

(*tapering-off*) hingga pasien dapat berhenti meminumnya sepenuhnya sebagai pengobatan yang memungkinkan (Sano, 2020).

6) Tipe F Kegagalan Terapi yang Tidak Diduga

Efek samping ini sering terjadi karena kegagalan pengobatan. Terkadang tergantung pada dosis dan sering terjadi karena interaksi obat. Perawatan untuk efek Tipe F ini adalah dengan meningkatkan dosis atau menghindari efek bersamaan (Sano, 2020).

b. Karakteristik laporan *Adverse Drug Reactions* (ADR) efek samping obat yang baik

Ciri-ciri laporan yang baik, meliputi beberapa kriteria penting seperti berikut (Rusli, 2018):

- 1) Menjelaskan setiap kejadian buruk yang anda atau pasien alami, termasuk saat gejala atau tanda pertama kali muncul (*time to onset of signs/symptoms*).
- 2) Menjelaskan rincian spesifik obat seperti dosis, tanggal, frekuensi atau lama pemberian, nomor batch, obat bebas, suplemen makanan, atau obat lain yang sebelumnya mengalami ADR segera dihentikan.
- 3) Karakteristik pasien seperti demografis (usia, ras, jenis kelamin, dll.), diagnosis awal sebelum penggunaan obat yang dicurigai, penggunaan obat lain secara bersamaan, penyakit penyerta, riwayat keluarga yang relevan, dan adanya faktor risiko yang lainnya.
- 4) Diagnosis ADR, termasuk juga bagaimana diagnosis dibuat dan ditegakkan.
- 5) Nama, alamat dan nomor telepon pelapor harus dicatat.
- 6) Perawatan pasien atau perawatan medis untuk mengelola kejadian tidak diinginkan dan konsekuensinya (pemulihan, pemulihan dengan gejala sisa, rawat inap atau kematian).
- 7) Data dari uji yang relevan atau laboratorium.

- 8) Informasi dechallenge atau rechallenge (jika ada).
- 9) Data tambahan yang relevan.

### 3. Faktor Risiko Kejadian *Adverse Drug Reactions (ADR)* obat NSAID

#### a. Usia

Penuaan mengakibatkan fungsi hati menurun, khususnya kontribusi enzim CYP 450 untuk metabolisme dan ekskresi obat, meningkatkan potensi efek samping obat. Selain itu, terjadinya efek samping obat menjadi lebih umum seiring bertambahnya usia. Proses metabolisme melambat seiring bertambahnya usia, sehingga mengurangi ketersediaan kofaktor endogen yang mendukung pembersihan hati, aktivitas enzimatik, dan metabolisme obat. Struktur manusia dan proses fisiologis berubah seiring bertambahnya usia, termasuk hilangnya unit fungsional organ hal ini menunjukkan bahwa kinerja obat dalam tubuh di bawah rata-rata. Respons farmakodinamik dapat berubah akibat perubahan cara tubuh memproses obat (Idacahyati *et al.*, 2020).

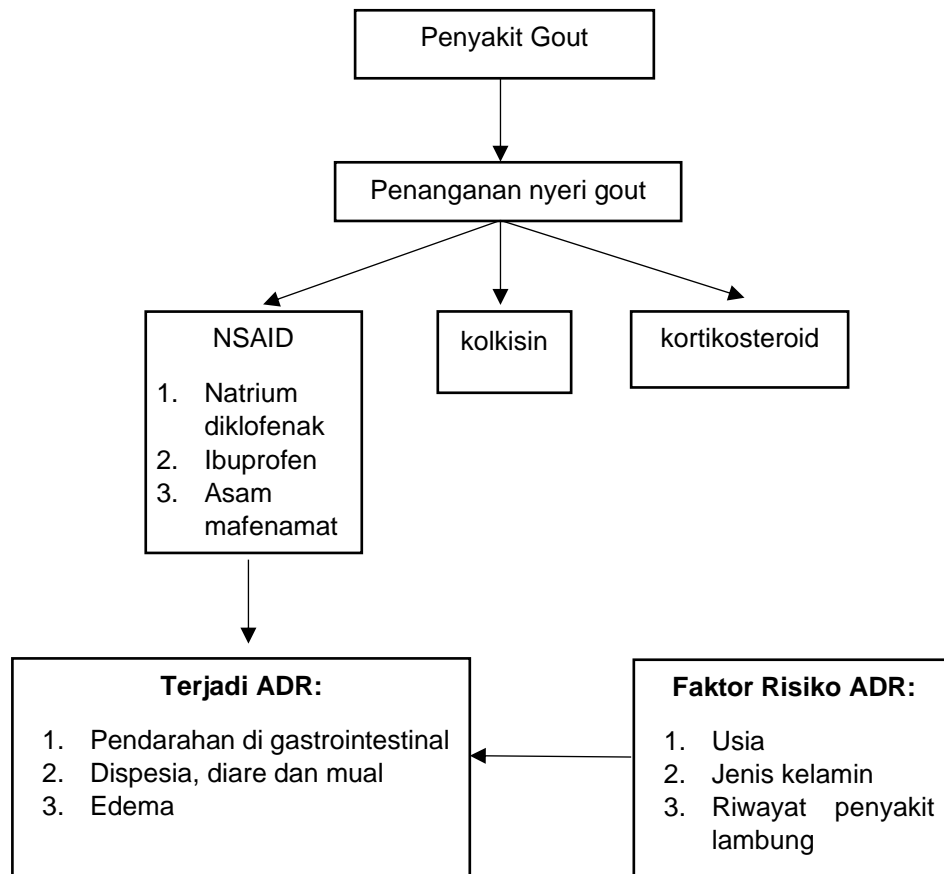
#### b. Jenis kelamin

NSAID lebih sering digunakan oleh wanita karena wanita lebih sering mengalami nyeri daripada pria. Menurut beberapa penelitian, wanita lebih mungkin mengalami reaksi obat yang merugikan dibandingkan pria dan lebih rentan terhadap ADR (Idacahyati *et al.*, 2020).

#### c. Riwayat penyakit lambung

Efek samping yang umum dari penggunaan NSAID adalah toksisitas gangguan saluran pencernaan, meliputi dispepsia, *peptic ulcer*, pendarahan saluran cerna hingga terjadinya perforasi. Sehingga pasien dengan riwayat penyakit lambung seperti tukak lambung, dispepsia, *peptic ulcer*, gastritis serta maag memiliki risiko terkena efek samping NSAID (Isnenia, 2020).

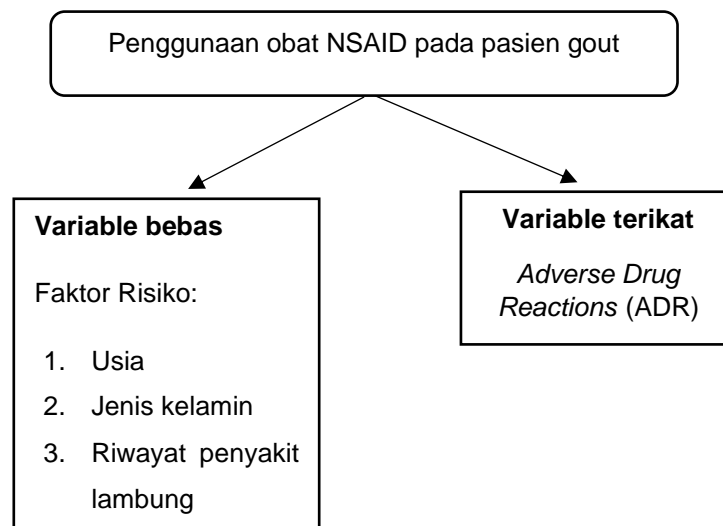
## B. Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2. 3 Kerangka Teori Penelitian



### C. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2. 4 Kerangka Konsep Penelitian

### D. Hipotesis Penelitian

- a. H0: Adanya faktor risiko yang tidak signifikan terhadap kejadian *Adverse Drug Reactions* (ADR) penggunaan NSAID pada pasien gout di Puskesmas Padang Pengrapat.
- b. H1: Adanya faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian *Adverse Drug Reactions* (ADR) penggunaan NSAID pada pasien gout di Puskesmas Padang Pengrapat.