

## PERBANDINGAN EFIKASI DAN KEAMANAN PENGGUNAAN FEBUXOSTAT DAN ALLOPURINOL PADA PASIEN GOUT

Hendra Herman, Sukmawati\*, Andi Desiah Pranada

Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, Makassar

\*Email: [sukmawati.sukmawati@umi.ac.id](mailto:sukmawati.sukmawati@umi.ac.id)

### ABSTRACT

*Febuxostat and allopurinol are xanthine oxidase inhibitors to reduce uric acid levels. The research aimed to determine the differences in efficacy and safety of using febuxostat and allopurinol for gout patients. This research was conducted using a narrative review method for articles obtained from the PubMed and Willey databases published in 2010-2021. From the article exploration, 5 articles were reviewed showing that the determination of drug efficacy was seen by monitoring the changes in uric acid levels for 6 months from the beginning of drug use. Febuxostat and allopurinol had good efficacy in achieving target uric acid levels < 6 mg/dL, however, febuxostat was superior to allopurinol in usual doses. Febuxostat 80 mg had superior efficacy to febuxostat 40 mg, while febuxostat 40 mg had superior efficacy to allopurinol 300 mg ( $p < 0.05$ ). For safety, febuxostat and allopurinol possessed similar side effects in the form of upper respiratory tract infection, diarrhea, headache, nausea and vomiting..*

**Key words:** Allopurinol, efficacy, febuxostat, gout, safety.

### PENDAHULUAN

Hiperurisemia adalah suatu keadaan terjadinya peningkatan kadar asam urat (AU) darah diatas normal.<sup>1</sup> Keadaan ini merupakan gangguan metabolisme yang mendasari terjadinya gout.<sup>2</sup> Gout merupakan keadaan terjadinya peningkatan kadar asam urat (hiperurisemia) dan termasuk serangan berulang dari pembengkakan sendi dengan adanya pengendapan kristal monosodium urat (MSU) pada leukosit di cairan sinovial sehingga membentuk sebuah topos pada jaringan di dalam dan di sekitar sendi.<sup>3</sup>

Menurut IRA (2018) prevalensi gout meningkat seiring bertambahnya usia. Adapun prevalensi penyakit sendi berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk usia 15 tahun keatas menyatakan bahwa persentase tertinggi terdapat pada kelompok usia 75 tahun keatas

dengan persentase sebesar 18,95% sedangkan persentase terendah terdapat pada kelompok usia 15-24 tahun yaitu sebesar 1,23% dan berdasarkan diagnosis nakes di Indonesia sebesar 11,9% serta berdasarkan diagnosis dan gejala sebesar 24,7%.<sup>4,5,23</sup>

Gejala yang dirasakan penderita gout dapat mempengaruhi penampilan fisik dan menurunnya fungsi tubuh, sehingga hal tersebut perlu mendapatkan penanganan segera.<sup>6</sup> Terapi xanthine oxidase inhibitor (XOI) dengan allopurinol atau febuxostat direkomendasikan sebagai pengobatan farmakologi lini pertama untuk terapi dalam menurunkan kadar asam urat pada penyakit gout.<sup>7</sup>

Allopurinol direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk pencegah asam urat.<sup>8</sup> Obat ini merupakan penurun asam urat yang

efektif dan paling banyak diresepkan untuk penanganan gout jangka panjang, tetapi hingga 5% pasien tidak dapat mentolerirnya karena adanya efek samping sedangkan febuxostat direkomendasikan untuk pasien yang memiliki intoleransi atau gagal mencapai kadar asam urat yang dituju dengan penggunaan allopurinol.<sup>3</sup> Febuxostat dan allopurinol dapat menurunkan kadar asam urat yang bergantung pada dosis masing-masing.<sup>3</sup>

Allopurinol dan febuxostat yang merupakan golongan lini pertama penurun kadar asam urat perlu diketahui berapa dosis masing-masing yang tepat dalam menurunkan kadar asam urat. Sehingga membuktikan bahwa kedua obat ini dengan dosis tertentu memiliki efikasi sebagai penurun kadar asam urat. Sedangkan pentingnya untuk mengetahui keamanan dari penggunaan kedua obat ini, agar pasien yang memiliki kondisi khusus seperti lanjut usia, mengalami gangguan ginjal, dan yang lainnya tetap aman jika mengkonsumsi febuxostat ataupun allopurinol karena pada umumnya penyakit gout meningkat sesuai dengan bertambahnya usia. Menurut Zein and Carvalho (2018)<sup>8</sup> terdapat pula beberapa faktor resiko yang menyebabkan terjadinya hiperurisemia seperti gangguan ginjal dan yang lainnya.

Terdapat beberapa kajian yang membahas mengenai perbandingan efikasi dan keamanan penggunaan febuxostat dan allopurinol pada pasien gout. Menurut Backer (2010)<sup>9</sup> keunggulan efikasi dari febuxostat dan allopurinol berturut-turut diperoleh dari penggunaan febuxostat 80 mg, febuxostat 40 mg, dan allopurinol  $\leq$  300 mg sedangkan menurut Wells (2012) allopurinol  $\leq$  300 mg memiliki efikasi yang lebih unggul dibanding febuxostat 40 mg.<sup>10</sup>

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan *review* artikel dengan metode *narrative review*. Adapun artikel yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari database jurnal internasional (*PubMed* dan *Willey*), serta dengan mempertimbangkan beberapa kriteria inklusi maupun eksklusi tertentu. Penelusuran artikel dilakukan dengan menggunakan kata kunci untuk memudahkan penelusuran. Adapun variasi kata kunci yang digunakan adalah *efficacy, safety, allopurinol, febuxostat, dan gout*.

### Kriteria inklusi

Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu rentang waktu penerbitan artikel dari tahun 2010-2021, artikel dimuat dalam jurnal internasional (berbahasa inggris), artikel tersedia dengan *free full text*, membahas mengenai efikasi ataupun keamanan penggunaan febuxostat dan allopurinol pada pasien gout, dan artikel memiliki nomor ISSN.

### Kriteria eksklusi

Adapun kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu artikel termasuk jenis *review* penelitian, artikel tidak mencantumkan dosis yang digunakan, artikel mencantumkan dosis berbeda antar artikel, artikel tidak mencantumkan perubahan kadar asam urat penggunaan allopurinol dan febuxostat, artikel tidak mencantumkan dengan jelas jumlah pasien yang digunakan pada penelitian, dan artikel tidak mencantumkan durasi atau berapa lama pasien mengkonsumsi allopurinol dan febuxostat hingga kadar asam urat pasien menurun.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan *review* artikel terkait perbandingan efikasi dan keamanan penggunaan febuxostat

dan allopurinol pada pasien gout, sehingga dengan review artikel ini dapat diketahui perbandingan efikasi dari kedua obat dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah serta keamanan dari penggunaan febuxostat dan allopurinol pada pasien gout.

Berdasarkan tabel 1, terdapat 5 artikel yang direview pada penelitian ini. Kelima artikel tersebut memiliki tahun publikasi yang

berbeda. Hasil review menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan hasil yang diperoleh, yaitu febuxostat lebih unggul dibanding allopurinol, artinya artikel dengan tahun publikasi terbaru memberikan gambaran hasil yang serupa dengan artikel tahun publikasi yang lebih lama. Sehingga data hasil dari kelima artikel dapat dijadikan sebagai acuan dalam penelitian ini karena tidak adanya perbedaan hasil.

**Tabel 1.** Hasil penelusuran artikel dari berbagai jenis database jurnal internasional

No.	Nama Peneliti	Metode	Intervensi	Jumlah Pasien	Hasil	Nilai P
1.	Backer MA <i>et al</i> , USA (2010) <sup>9</sup>	RCT, dilakukan selama 6 bulan	Febuxostat 40 mg, Febuxostat 80 mg, dan Allopurinol 200/300 mg	2.268 (757:756:755)	Febuxostat 80 mg memiliki efikasi yang lebih unggul dalam mencapai target kadar asam urat hingga < 6mg/dL	<0,001
2.	Wells AF <i>et al</i> , USA (2012) <sup>10</sup>	RCT, dilakukan selama 6 bulan	Febuxostat 40 mg, Febuxostat 80 mg, dan Allopurinol 200/300 mg	2.091 (703:696:692)	Febuxostat 80 mg memiliki efikasi yang lebih unggul dalam mencapai target kadar asam urat hingga < 6mg/dL	<0,001
3.	Jackson RL <i>et al</i> , USA (2012) <sup>11</sup>	RCT, dilakukan selama 6 bulan	Febuxostat 40 mg, Febuxostat 80 mg, dan Allopurinol 200/300 mg	374 (115:128:131)	Febuxostat 80 mg memiliki efikasi yang lebih unggul dalam mencapai target kadar asam urat hingga < 6mg/dL	<0,001
4.	Backer MA <i>et al</i> , (2013) <sup>12</sup>	RCT, dilakukan selama 6 bulan	Febuxostat 40 mg, Febuxostat 80 mg, dan Allopurinol 200/300 mg	312 (89:113:110)	Febuxostat 80 mg memiliki efikasi yang lebih unggul dalam mencapai target kadar asam urat hingga < 6mg/dL	<0,001
5.	Shen <i>et al</i> , China (2018) <sup>13</sup>	Retrospektif, dilakukan selama 6 bulan	Febuxostat 40 mg Allopurinol 250 mg atau 50-100 mg	81 (48:33)	Febuxostat 40 mg memiliki efikasi yang lebih unggul dalam mencapai target kadar asam urat hingga < 6mg/dL	<0,05

Untuk durasi penelitian, kelima artikel memiliki durasi penelitian yang sama yaitu 6 bulan. Penentuan efikasi dari obat ditentukan dengan dilakukannya pemantauan pada perubahan kadar asam urat selama 6 bulan dari awal penggunaan obat. Kelima artikel memberikan hasil bahwa baik febuxostat dan

allopurinol dapat mencapai target kadar asam urat selama 6 bulan pemantauan. Menurut ACR (2020)<sup>14</sup> jangka waktu terapi dari obat-obat yang digunakan untuk menurunkan kadar asam urat yaitu 3-6 bulan dan menurut Khanna *et al*, (2012) bahwa kepatuhan penggunaan ULT pada pasien gout adalah masalah yang

umum, sehingga pemantauan selama 6 bulan dirasa cukup untuk dilakukan sehingga memperoleh hasil yang maksimal.<sup>7</sup>

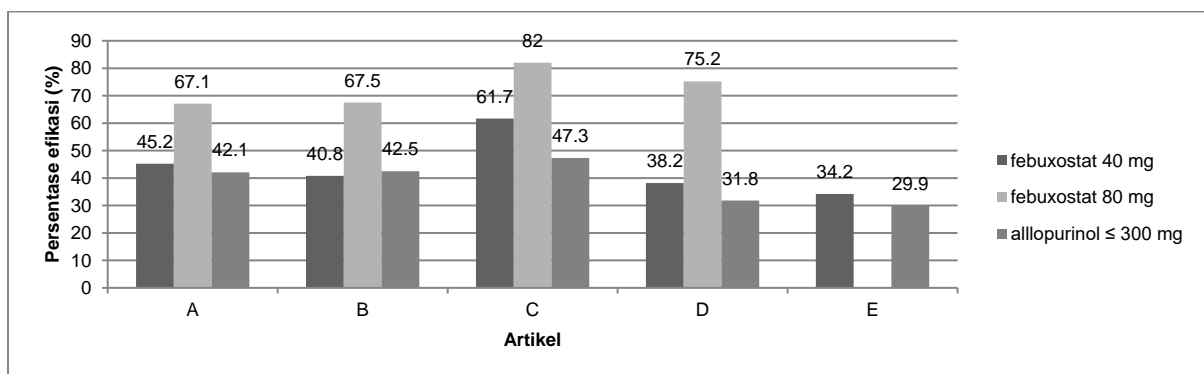
Untuk metode penelitian, terdapat 1 artikel menggunakan metode retrospektif dan 4 artikel lainnya menggunakan metode RCT *double blind*. Menurut Siswanto (2012) metode RCT merupakan *golden standard* untuk penelitian eksperimental guna membuktikan apakah suatu intervensi tertentu dapat menghasilkan *outcome* tertentu atau tidak dan untuk RCT *double blind* artinya metode ini tersamar ganda.<sup>15</sup> Menurut Pohan (2007), metode retrospektif merupakan metode yang dilakukan setelah penyelenggaraan layanan kesehatan selesai dilakukan.<sup>16</sup> Jika membandingkan antara kedua metode tersebut, metode retrospektif lebih mudah terkena bias sebab data yang diambil merupakan data dari masa lampau sehingga tidak dapat dikontrol seperti metode RCT, namun dari hasil review menunjukkan bahwa artikel yang menggunakan metode RCT *double blind* dan retrospektif memiliki hasil yang sama.

Febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg, dan allopurinol  $\leq$  300 mg digunakan dalam kelima artikel yang direview. Dosis tersebut

sesuai dengan yang tersedia di Indonesia (tercantum pada data PIONAS). Hal tersebut juga sesuai dengan tata laksana gout (IRA 2018)<sup>5</sup> dimana penggunaan febuxostat dimulai dengan dosis rendah dan dinaikkan secara bertahap hingga dosis maksimum yaitu 120 mg/ hari, begitupun penggunaan allopurinol dimulai dengan dosis rendah dan dinaikkan secara bertahap hingga 900 mg/ hari. Berdasarkan penggunaan dosis dari kelima artikel, maka dosis tersebut dapat dijadikan acuan dalam penelitian ini karena telah sesuai dengan rentang dosis yang tercantum pada data PIONAS dan Pedoman Diagnosis & Pengelolaan Gout (IRA 2018).

#### Review terkait efikasi

Berdasarkan gambar 1, dari kelima artikel menunjukkan hasil bahwa febuxostat memiliki efikasi yang lebih unggul dibandingkan dengan allopurinol dalam dosis lazim. Untuk febuxostat 40 mg memiliki efikasi yang lebih unggul dibanding dengan allopurinol  $\leq$  300 mg ( $p < 0,05$ ), namun terdapat 1 artikel yang menyatakan sebaliknya (Wells AF *et al*, 2012)<sup>10</sup>, hal tersebut kemungkinan terjadi akibat rendahnya tingkat kepatuhan pada kelompok febuxostat 40 mg.



**Gambar 1.** Data persentase efikasi obat dalam mencapai target kadar asam urat  $< 6$  mg/dL pada pasien gout sesuai artikel (A): Becker *et al*, 2010; (B): Wells AF *et al*, 2012; (C): Jackson RL *et al*, 2012; (D): Backer MA *et al*, 2013; (E): Shen *et al*, 2018.

Menurut Michelle AF & Michael EE<sup>3</sup>, Febuxostat 40 mg /hari lebih unggul dibanding

dengan allopurinol 300 mg /hari dalam mencapai target kadar asam urat, namun

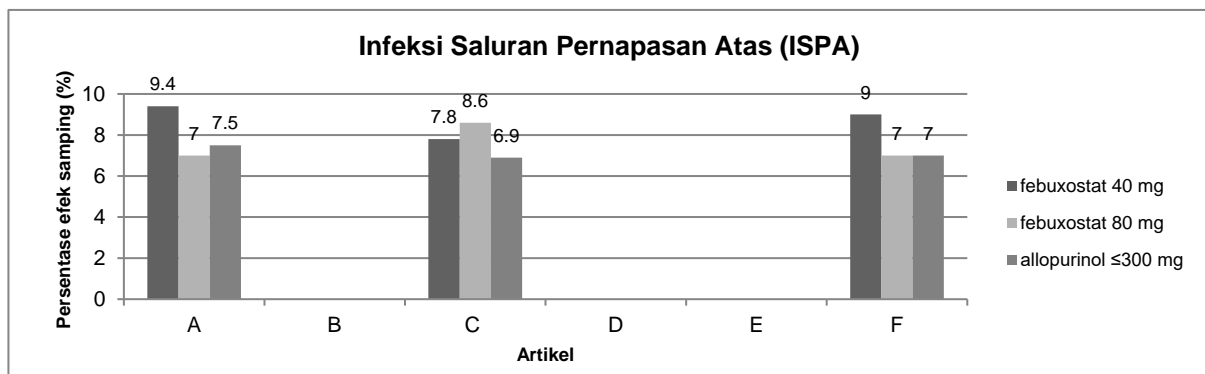
sebenarnya penelitian tentang febuxostat lebih unggul dibanding allopurinol masih sangat kurang sehingga febuxostat tetap menjadi pilihan kedua dibanding allopurinol. Menurut Kimberly F & KarenBeth H<sup>8</sup> penelitian yang dilakukan pada tahun 2012 membuktikan febuxostat lebih unggul dibanding dengan allopurinol 300 mg dalam mencapai target kadar asam urat.<sup>8</sup>

Mengenai hasil review dari artikel yang diperoleh dengan referensi lainnya menyatakan bahwa efikasi febuxostat lebih unggul dibanding allopurinol dapat dikaitkan dengan mekanisme kerja dari kedua obat, dimana febuxostat bekerja lebih selektif untuk xantin oksidase dibanding allopurinol. Hal

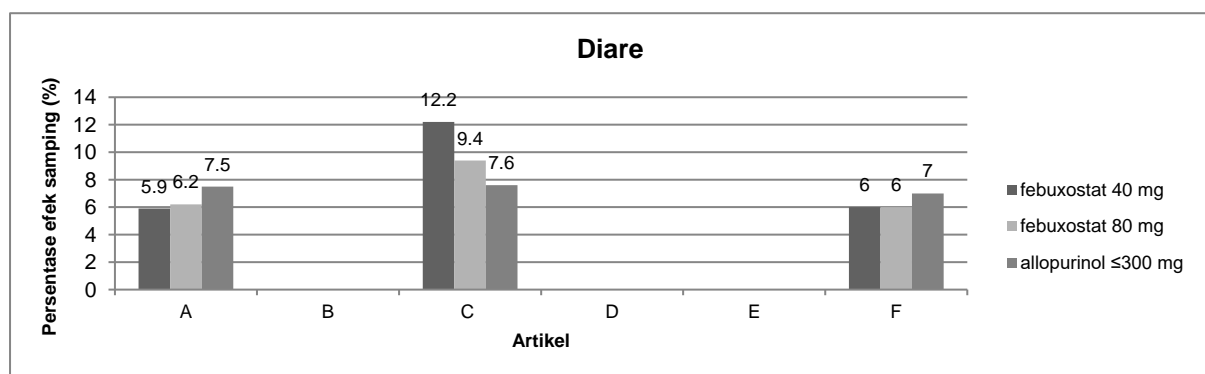
#### Review terkait keamanan

tersebut juga dapat dikaitkan dengan pedoman EULAR yang merekomendasikan febuxostat digunakan untuk pasien yang memiliki intoleransi atau gagal memenuhi pengobatan untuk penurunan kadar asam urat dengan allopurinol.

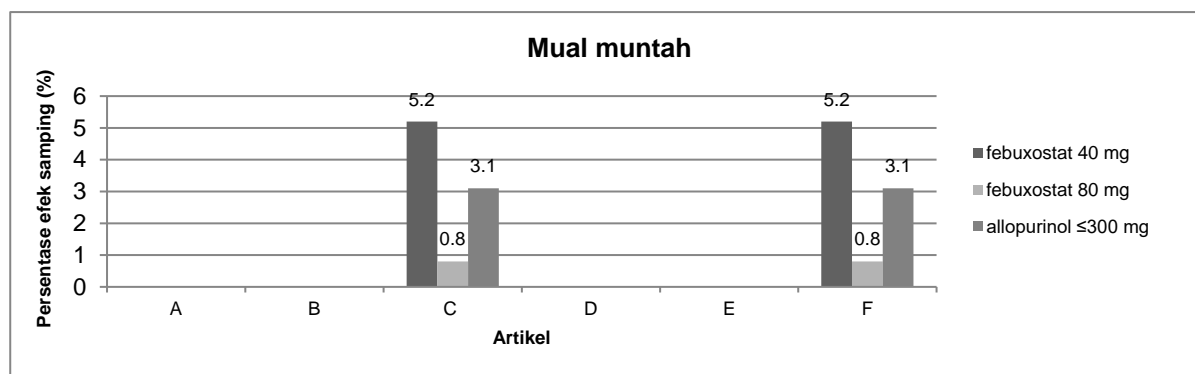
Pada artikel A, B, C, dan D febuxostat 80 mg memiliki tingkat efikasi yang lebih unggul dibanding febuxostat 40 mg dalam mencapai target kadar asam urat. Michelle AF & Michael EE<sup>3</sup> juga menyatakan hal yang sama. Perbedaan dosis pada febuxostat ini dapat memberikan acuan bahwa semakin tinggi dosis febuxostat yang diberikan maka semakin tinggi pula efikasi yang dihasilkan.



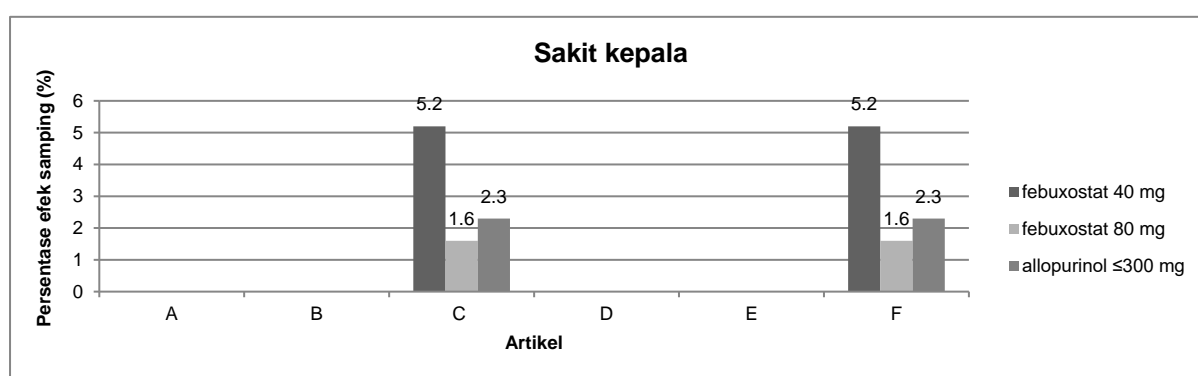
**Gambar 2.** Data efek ISPA yang timbul dari penggunaan obat. **(A):** Becker MA *et al*, 2010; **(B):** Wells AF *et al*, 2012; **(C):** Jackson RL *et al*, 2012; **(D):** Backer MA *et al*, 2013; **(E):** Shen *et al*, 2018; **(F):** Estimasi total.



**Gambar 3.** Data efek diare yang timbul dari penggunaan obat. **(A):** Becker MA *et al*, 2010; **(B):** Wells AF *et al*, 2012; **(C):** Jackson RL *et al*, 2012; **(D):** Backer MA *et al*, 2013; **(E):** Shen *et al*, 2018; **(F):** Estimasi total.



**Gambar 4.** Data efek mual muntah yang timbul dari penggunaan obat. **(A):** Becker MA *et al*, 2010; **(B):** Wells AF *et al*, 2012; **(C)** Jackson RL *et al*, 2012; **(D):** Backer MA *et al*, 2013; **(E):** Shen *et al*, 2018; **(F):** Estimasi total.



**Gambar 5.** Data efek sakit kepala yang timbul dari penggunaan obat. **(A):** Becker MA *et al*, 2010; **(B):** Wells AF *et al*, 2012; **(C):** Jackson RL *et al*, 2012; **(D):** Backer MA *et al*, 2013; **(E):** Shen *et al*, 2018; **(F):** Estimasi total.

Berdasarkan hasil review terdapat beberapa efek samping yang terjadi setelah penggunaan febuxostat dan allopurinol yaitu ISPA, diare, mual muntah, dan sakit kepala (gambar 5, 6,7, dan 8). Efek samping yang didapatkan juga terdapat di beberapa referensi lain.<sup>3,8</sup>

Persentase efek diare yang timbul paling besar ditunjukkan pada penggunaan allopurinol dibanding dengan febuxostat (7% vs 6%). Untuk efek ISPA, mual muntah dan sakit kepala paling besar ditunjukkan pada penggunaan febuxostat 40 mg dibandingkan dengan allopurinol (9% vs 7%; 5,2% vs 3,1%; 5,2% vs 2,3%). Namun belum ditemukan literatur yang mendukung bahwa allopurinol lebih berpotensi menimbulkan efek samping tersebut dibanding febuxostat ataupun

sebaliknya. Untuk mekanisme terjadinya efek samping tersebut juga belum diketahui secara pasti, hal ini disebabkan karena belum ditemukan adanya penjelasan terkait hubungan mekanisme kerja obat dengan efek samping tersebut. Hal ini yang mendasari bahwa diare, ISPA, mual muntah, dan sakit kepala dapat dikategorikan sebagai efek yang tidak diinginkan (*adverse event*) dari penggunaan febuxostat dan allopurinol.<sup>3</sup>

Terdapat beberapa artikel yang membahas mengenai efek samping yang timbul akibat penggunaan febuxostat dan allopurinol. Pada artikel Greaser dan Jordan (2018)<sup>17</sup> menyatakan bahwa efek samping yang sering dilaporkan dari penggunaan febuxostat seperti ISPA, diare, dan sakit kepala serta menurut Pandey *et al.*, (2011)<sup>18</sup> efek

samping terkait penggunaan febuxostat termasuk mual muntah dan sakit kepala. Menurut Mcinnes *et al.*, (1981) tentang reaksi yang merugikan terkait penggunaan allopurinol salah satunya yaitu diare dan mual muntah.<sup>19</sup> Menurut *Australian Rheumatology Association* (2016)<sup>20</sup> salah satu efek samping akibat penggunaan allopurinol adalah sakit kepala dan menurut Backer M. A *et al.*, (2015) penggunaan allopurinol dapat menyebabkan ISPA.<sup>21</sup>

Dari hasil review, febuxostat 40 mg memiliki persentase yang lebih besar dibanding febuxostat 80 mg dalam memberikan efek samping (gambar 5, 7, dan 8) namun hasil tersebut bertentangan dengan artikel penelitian Paracelsus (1993) "The dose alone makes poison" yang menyatakan bahwa semakin tinggi dosis maka, efek samping yang dihasilkan pun semakin besar.<sup>22</sup>

#### KESIMPULAN

Febuxostat dan allopurinol memiliki efikasi yang baik dalam mencapai target kadar asam urat dalam darah < 6 mg/dL. Untuk perbandingannya, febuxostat memiliki efikasi yang lebih unggul dibanding allopurinol dalam mencapai target kadar asam urat dalam darah ( $p < 0,05$ ). Febuxostat dan allopurinol memiliki efek samping yang sama yaitu infeksi saluran pernapasan atas, diare, sakit kepala, mual dan muntah. Febuxostat 40 mg memiliki efek samping infeksi saluran pernapasan atas, sakit kepala, mual dan muntah yang lebih tinggi dibandingkan allopurinol (9% vs 7% ; 5,2% vs 2,3% ; 5,2% vs 3,1%) sedangkan untuk efek samping diare memperlihatkan hal sebaliknya (6% vs 7%).

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. *Buku Ajar Ilmu*

*Penyakit Dalam, Edisi 6, Jilid 1*. Jakarta: Interna Publishing., 2014.

2. Tanto C, Liwang F, Hanifati S, Pradipta EA. *Kapita Selekta Kedokteran, Edisi 4*. Jakarta: Media Aescalapius, 2016.
3. Dipiro JT, Yee GC, Posey M, Haines ST, Nolin TD and Ellingrod VE. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11th edn. USA: Mc Graw Hill., 2020.
4. Riskesdas 2013. *Risert Kesehatan Dasar 2013: Kementrian Kesehatan RI*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan., 2013.
5. Perhimpunan Reumaologi Indonesia. *Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout*. Jakarta: Perhimpunan Reumaologi Indonesia, IRA, 2018.
6. Zahroh C, Faiza K. Pengaruh kompres hangat terhadap penurunan nyeri pada penderita penyakit Arthritis Gout, *Jurnal Ners Dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery)*. 2018;5(3):182-187.
7. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, Pillinger MH, Merrill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Lioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Terkeltaub R. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care and Research*. 2012;64(10):1431–1446.
8. Zein CS, Carvalho M, G. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs, 11th edn*. China: Wolters Kluwer, 2018.
9. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, Lademacher C. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: The CONFIRMS trial. *Arthritis Research and Therapy*. 2010;12(2):16–18.
10. Wells AF, MacDonald PA, Chefo S, Jackson RL. African American patients with gout: Efficacy and safety of febuxostat vs allopurinol. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2012;13.

11. Jackson RL, Hunt B, MacDonald PA. The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients  $\geq 65$  years of age. *BMC Geriatrics*. 2012;12. inhibitor febuxostat. Pharmaceuticals. 2018.11(2):1-19.
12. Backer MA, MacDonals MA, Hunt BJ, Jackson RL. Diabetes and gout: efficacy and safety of febuxostat and allopurinol. *Africa's Potential for the Ecological Intensification of Agriculture*. 2013;53(9):1689–1699.
13. Shen X, Li J, Fu Q, Liu L, Gao X, Chen X, Chen P, Wang C. Comparison of efficacy and safety between febuxostat and allopurinol in early post-renal transplant recipients with new onset of hyperuricemia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2019;44(2):318–326.
14. American College Of Rheumatology. *Guidelines For Management of Gout*. Atalanta: Lake Boulevard NE, 2020.
15. Siswanto. Sekilas Tentang Randomized Controlled Trial. *Newsletter PTTK&EK*. 2012;1(3):01-03.
16. Pohan S. *Jaminan Mutu layanan Kesehatan: Dasar-Dasar Pengertian dan Penerapan*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC, 2007.
17. Jordan A, Gresser U Side effects and interactions of the xanthine oxidase inhibitor febuxostat. Pharmaceuticals. 2018.11(2):1-19.
18. Pandey A, Chaturvedi M, Prakash H, Meena D. Febuxostat - A new treatment for hyperuricaemia in gout. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2012;2(1):23–28.
19. McInnes GT, Lawson DH, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalised patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1981;40(3):245–249.
20. Australian Rheumatology Association. *Patient information on allopurinol*. Australia: Arthritis Australia, 2016.
21. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, Dalbeth N, Storgard C, Cravets M, Baumgartner S. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015;45(2):174–183.
22. Paracelcua. *The dose alone makes posion*. 1993. diakses pada tanggal 25 Mei 2021, <http://ace.ace.orst.edu/info/extoxnet/tibs/doseresp.htm>.
23. Riskesdas 2018. *Laporan Nasional Riskesdas 2018: Kementerian Kesehatan RI*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2018.