

NARRATIVE REVIEW:
ANALISIS EFEK SAMPING OBAT ANTIINFLAMASI NONSTEROID

Skripsi
Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Gelar Sarja Farmasi



Oleh:

Lusiana Dewi Anggraeni
33101800046

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2025

SKRIPSI

NARRATIVE RIVIEW:
ANALISIS EFEK SAMPING ANTIINFLAMASI NONSTEROID

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Lusiana Dewi Anggraeni

33101800046

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 29 Agustus 2025

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Dosen Pembimbing I

apt. Tri Diana Puspita Rini, M.Farm

Dosen Penguji II

apt. Nindita Sari Nastiti, M.Farm

Dosen Penguji I

apt. Dwi Monika Ningrum, M.Farm

Dosen Penguji III

apt. Rissa Maharani Dewi, M.Farm.,M.H

Semarang, 29 Agustus 2025

Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi

Universitas Islam Sultan Agung

Kota Semarang

Dekan,



apt. Rina Wijayanti, M.Sc

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Lusiana Dewi Anggraeni

NIM : 33101800046

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul

“NARRATIVE REVIEW: ANALISIS EFEK SAMPING OBAT ANTIINFLAMASI NONSTEROID”

Adalah benar karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan plagiaris atau mengambil sebagian atau seluruh karya tulis ilmiah orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Apabila dikemudian hari saya terbukti melakukan tindakan plagiaris tersebut maka saya siap menerima sanksi apapun termasuk pencabutan gelar sarjana yang telah diberikan.

Semarang, 1 September 2025

Yang menyatakan,



Lusiana Dewi Anggraeni

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Lusiana Dewi Anggraeni

Nim : 33101800046

Program studi : Farmasi

Fakultas : Farmasi

Dengan ini saya menyerahkan karya ilmiah berupa Skripsi dengan judul:

“NARRATIVE REVIEW: ANALISIS EFEK SAMPING OBAT ANTIINFLAMASI NONSTEROID”

Menyetujuinya menjadi hak milik universitas islam sultan agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif untuk disimpan, dialihmediakan, dikelola dalam pangkalan data, dan dipublikasikan di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama mencantumkan nama penulis sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dekemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 1 September 2025


METERAI
TEMPEL
BCC64ANX037044794
Lusiana Dewi Anggraeni

LEMBAR PENGECEKAN PLAGIASI (TURNITIN)

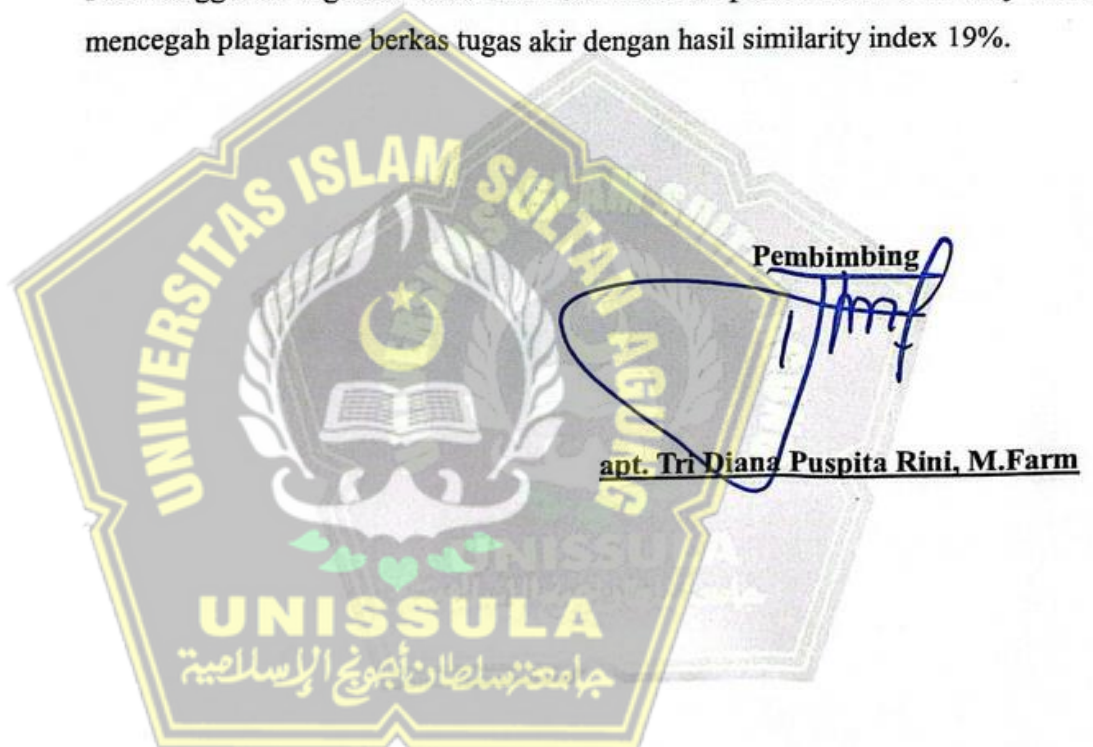
Tugas akhir oleh mahasiswa berikut ini:

Nama : Lusiana Dewi Anggraeni

Nim : 33101800046

JUDUL : *NARRATIVE REVIEW*: ANALISIS EFEK SAMPING OBAT ANTIINFLAMASI NONSTEROID

Pada tanggal 31 Agustus 2025 telah dilaksanakan pemeriksaan similarity untuk mencegah plagiarisme berkas tugas akhir dengan hasil similarity index 19%.



PRAKATA

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Narrative Review: Analisis Efek Samping Obat Antiinflamasi Nonsteroid”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Islam Sultan Agung.

Penulis menyadari banyaknya keterbatasan dan kekurangan dalam menyelesaikan skripsi. Oleh karena itu, penulis mendapatkan arahan, bimbingan, dukungan, serta dari pihak-pihak terkait membuat skripsi ini selesai. Sehingga penulis berkesempatan untuk menghaturkan ucapan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Gunarto S.H., S.E., Akt selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Ibu Dr. Apt Rina Wijayanti, M.Sc selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Ibu apt. Chintiana Nindya Putri, M.Farm selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
4. Ibu apt. Tri Diana Puspita Rini, M.Farm selaku dosen pembimbing yang telah dengan sabar dalam membimbing dan memberikan saran, motivasi, semangat, tenaga, waktu serta arahan kepada penulis selama proses penulisan skripsi ini.
5. Ibu apt. Dwi Monika Ningrum, M.Farm dosen penguji I, Ibu apt. Nindita Sari Nastiti, M.Farm dosen penguji II, serta Ibu apt. Rissa Maharani Dewi, M.Farm, M.H yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan serta masukan dan saran kepada penulis untuk perbaikan skripsi ini.
6. Keluarga tercinta yang selalu memberikan doa, dukungan moral dan materil, serta semangat yang tiada henti.

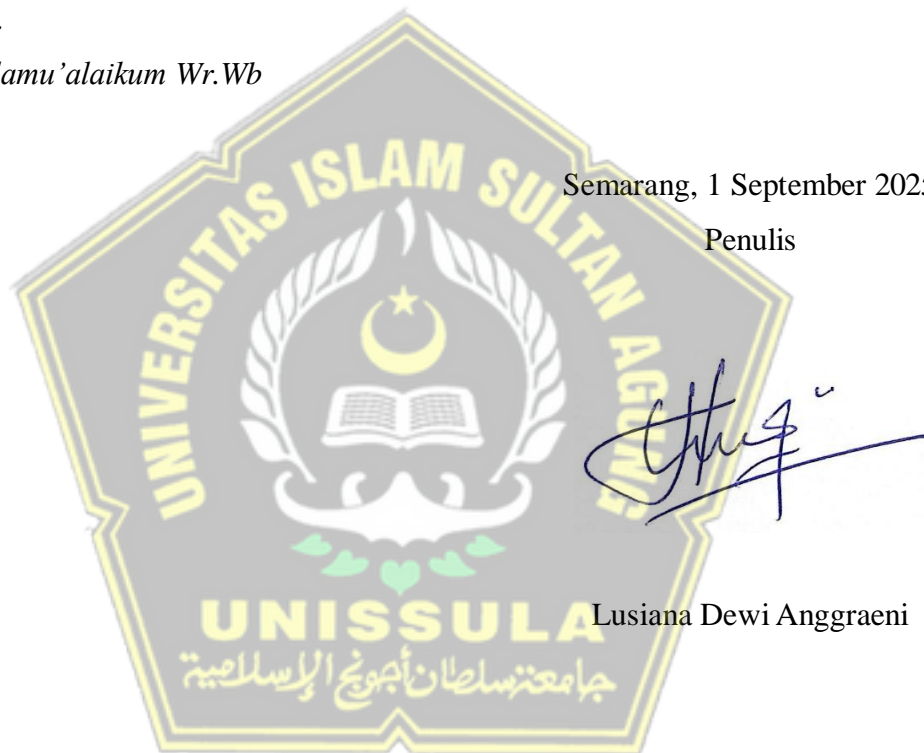
7. Teman-temanku Diah, Sisky, Syifa, dan Cici, yang selalu memberikan dukungan dan semangat luar biasa.
8. Serta pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terima kasih atas bantuan dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun sangat penulis harapkan demi perbaikan di masa mendatang. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu pengetahuan di bidang Farmasi.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb

Semarang, 1 September 2025

Penulis



Lusiana Dewi Anggraeni

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIA	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	iv
LEMBAR PENGECEKAN PLAGIASI	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR SINGKATAN ISTILAH	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
INTISARI	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat bagi penulis.....	3
1.4.2 Manfaat bagi mahasiswa farmasi.....	3
1.4.3 Manfaat bagi praktisi kesehatan	3
1.4.4 Manfaat bagi Masyarakat	3
BAB II Tinjauan Pustaka	4
2.1 Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)	4
2.1.1 Definisi NSAID	4
2.1.2 Mekanisme Kerja NSAID	4
2.1.3 Klasifikasi NSAID.....	4
2.1.4 Efek Samping NSAID	5

2.1.4.1 Klasifikasi Efek Samping Obat.....	6
2.1.4.2 Mekanisme Kerja Efek Samping NSAID.....	7
2.1.5 Faktor Risiko Efek Samping Golongan NSID	9
2.1.6 Interaksi NSAID.....	9
2.2 Tinjauan Islami Tentang Efek Samping Penggunaan NSAID.....	11
2.3 Kerangka Teori Penelitian.....	12
2.4 Kerangka Konsep Penelitian	13
2.5 Hipotesis.....	13
BAB III METODE PENELITIAN.....	14
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	14
3.2 Variabel Penelitian	14
3.2.1 Variabel Bebas.....	14
3.2.2 Variabel Terikat	14
3.3 Strategi Pencarian Literatur.....	14
3.3.1 <i>Framework</i>	15
3.3.2 Kata Kunci	15
3.3.3 <i>Data base</i> atau <i>Search engine</i>	15
3.4 Kriteria Inklusi Dan Eksklusi Dalam Seleksi Studi.....	15
3.5 Prosedur Pengumpulan Literatur	16
3.6 Alur Pengumpulan Literatur.....	17
3.7 Analisis Hasil.....	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	19
4.1 Hasil Penelitian.....	19
4.1.1 Data penelitian.....	20
4.1.2 Presentase karakteristik efek samping NSAID	22
4.2 Pembahasan Penelitian	23
4.2.1 Mekanisme Kerja Terjadinya Efek Samping.....	27
4.2.2 Klasifikasi Obat NSAID Selektive dan Non Selektive.....	29
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	33
5.1 Kesimpulan	33
5.2 Saran	33

DAFTAR PUSTAKA.....	34
LAMPIRAN.....	38



DAFTAR SINGKATAN/ISTILAH

NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
OAINS	: Obat Antiinflamasi Nonsteroid
ADR	: <i>Adverse Drug Reactions</i>
ESO	: Efek Samping Obat
COX	: Siklooksigenase
PGE	: Prostaglandin
PGI	: Prostrasiklin
PICO	: <i>Population, Interventions, Comparation, dan Outcome</i>
WHO	: <i>World Healt Organization</i>



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Interaksi Golongan Obat NSAID.....	10
Tabel 3.1. <i>Fromework</i>	15
Tabel 3.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	15
Table 4.1. Data Penelitian Resume jurnal	21
Table 4.2. Presentase Faktor Risiko	29



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.2. Kerangka Teori Peneitian.	12
Gambar 2.3. Kerangka Konsep Penelitian.....	13
Gambar 3.1. Strategi Pencarian Literatur	14
Gambar 3.2. Alur Pengumpulan Literatur	17
Gambar 4.1. Hasil <i>Screening</i> Literatur Riview	20
Gambar 4.2. Mekanisme Kerusakan Gastrointestinal	28
Gambar 4.3 Mekanisme Kejadian Ginjal dan Kardiovaskular	29
Gambar 4.4. Selektivitas Relative COX1 dan COX2	31



DAFTAR LAMPIRAN

Presentase karakteristik Efek Samping NSAID.....	38
Alur Pencarian Literatur di Google Scholar	39
Alur Pencarian Literatur di Pubmed	41



INTISARI

Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) merupakan kelompok obat yang umum digunakan untuk meredakan nyeri, demam, dan peradangan. Meskipun efektif, penggunaan NSAID secara tidak tepat dapat menimbulkan berbagai efek samping, terutama pada saluran cerna, ginjal, dan sistem kardiovaskular. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis berbagai efek samping utama obat NSAID, menjelaskan mekanisme farmakologis yang mendasari terjadinya efek samping NSAID dan menguraikan faktor risiko yang meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping pada pasien pengguna NSAID.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode deskriptif dengan pendekatan kualitatif melalui kajian pustaka. Hasil penelitian menunjukkan bahwa efek samping yang paling sering terjadi adalah gangguan saluran cerna seperti nyeri lambung dan mual, diikuti oleh gangguan fungsi ginjal dan peningkatan risiko hipertensi. Faktor risiko yang berkontribusi antara lain usia, dosis tinggi, dan penggunaan bersamaan dengan obat lain. Mekanisme kerjanya melibatkan penghambatan enzim siklooksigenase (COX), yang diperlukan untuk produksi prostaglandin. Penghambatan ini mengurangi perlindungan pada lapisan lambung, mengurangi aliran darah ke ginjal, dan menyebabkan retensi cairan, yang dapat meningkatkan tekanan darah dan risiko masalah jantung.

Kata kunci: Efek samping, NSAID, Faktor risiko, Mekanisme kerja

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) yaitu sediaan farmakologis yang digunakan dalam penatalaksanaan atau menghilangkan rasa nyeri (Hadi 2022). Obat ini banyak digunakan dalam pengobatan nyeri dan peradangan yang berhubungan dengan berbagai indikasi, termasuk kondisi rematik. Terdapat berbagai macam jenis NSAID yang tersedia secara bebas (*over-the-counter*). Di Amerika Serikat diperkirakan lebih dari 70 juta resep NSAID dikeluarkan setiap tahun dan jika dikombinasikan dengan pembelian secara bebas total konsumsinya mencapai 30 miliar tablet per tahun. Meski demikian, penggunaan NSAID tidak lepas dari risiko efek samping yang cukup serius terutama pada sistem pencernaan. Hal ini berkaitan dengan mekanisme kerja NSAID yang menghambat biosintesis prostaglandin, suatu senyawa penting dalam fungsi berbagai organ. Secara keseluruhan, dampak samping NSAID paling banyak dijumpai pada tiga sistem organ, yaitu pencernaan, ginjal, dan hati (Sari, 2018).

Di Indonesia ada beberapa obat NSAID termasuk golongan obat bebas ataupun obat bebas terbatas. Kemudahan akses ini ditambah dengan tingkat kesadaran masyarakat yang masih rendah terkait efek samping. Hal ini bisa berkontribusi terhadap tingginya angka kejadian reaksi obat yang merugikan. *Adverse Drug Reaction* adalah efek yang tidak diinginkan yang timbul setelah pemberian obat. ADR dapat terjadi karena berbagai faktor, termasuk interaksi obat, dosis yang salah, atau sensitivitas individu terhadap suatu obat. Kejadian ADR merupakan salah satu masalah utama dalam pengobatan modern yang dilakukan oleh institusi perawatan kesehatan dan terjadi hampir setiap hari. Kejadian ini mempengaruhi keamanan dan efektivitas pengobatan. ADR dapat menyebabkan peningkatan morbiditas, mortalitas, dan kualitas hidup pasien secara negatif (Idacahyati et al., 2019). Faktor pemicu ADR umumnya dapat meningkat karena berkaitan dengan usia, kehamilan, jenis kelamin, status

penyakit, kerusakan ginjal, kerusakan hati, kelemahan fisik, riwayat ADR sebelumnya serta polifarmasi (Musa et al., 2023).

Efek samping penggunaan obat – obat NSAID paling banyak dilaporkan adalah mual, muntah, pusing, dan gangguan pencernaan (Hanifah et al., 2021). Penelitian sebelumnya yang dilakukan di rumah sakit Singapura dengan memeriksa 1000 pasien menunjukkan bahwa 12% dari pasien tersebut mengalami ADR akibat menggunakan NSAID (Idacahyati et al., 2019). Pernyataan tersebut didukung oleh penelitian dari rumah sakit di Negeria, yang mengindikasikan NSAID sebagai salah satu jenis obat dengan beragam insiden yang dapat menyebabkan efek samping yang tinggi sebesar 19,6% berupa pendarahan yang diakibatkan oleh gastroenteritis. Jenis-jenis obat yang dapat menimbulkan efek samping, antara lain ibuprofen, piroksikam, serta natrium diklofenak. Studi tersebut mengungkapkan bahwa terdapat 7,8% kasus pasien yang mengalami kematian yang disebabkan oleh ADR (Ehizokhale Akhideno et al., 2018). Sebuah studi pada penelitian sebelumnya, inhibitor COX-2 selektif, dan campurannya sampai pada kesimpulan bahwa piroksikan dan ketorolak adalah dua NSAID yang memiliki efek paling merugikan pada sistem pencernaan. (Nurliah et al., 2023).

Berdasarkan uraian diatas, maka diperlukannya penelitian terkait *narrative review* analisis efek samping obat NSAID masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini. Besar harapan, penelitian ini mampu memberikan kontribusi dalam memperkaya literatur farmasi peningkatan pengetahuan mahasiswa serta praktisi dan mendukung peran farmasi dalam Upaya peningkatan keselamatan pasien (*Pasien Safety*).

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Melakukan kajian pustaka berbentuk *narrative review* untuk menggambarkan secara komprehensif efek samping obat NSAID, mekanismenya, serta implikasinya terhadap praktik kefarmasian.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengidentifikasi dan mendeskripsikan berbagai efek samping utama obat NSAID.
2. Menjelaskan mekanisme farmakologis yang mendasari terjadinya efek samping NSAID.
3. Menguraikan faktor risiko yang meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping pada pasien pengguna NSAID.

1.2. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Penulis

Besar harapan penelitian ini dapat menambah pengetahuan mengenai farmakologi klinik, khususnya terkait efek samping obat NSAID. Dan menjadi pengalaman akademik dalam menyusun karya ilmiah berbasis kajian pustaka (*narrative review*).

1.4.2. Bagi Mahasiswa Farmasi

Memberikan referensi tambahan mengenai efek samping NSAID yang dapat digunakan sebagai bahan pembelajaran maupun acuan dalam diskusi akademik.

1.4.3. Bagi Praktisi Kesehatan (Apoteker & Dokter)

Menjadi sumber informasi untuk mendukung praktik rasional penggunaan NSAID, termasuk aspek pemantauan terapi dan edukasi pasien.

1.4.4. Bagi Masyarakat

Memberikan pemahaman yang lebih baik mengenai risiko penggunaan NSAID, sehingga dapat meningkatkan kesadaran akan pentingnya penggunaan obat secara tepat, aman, dan rasional.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)

2.1.1 Definisi *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID)*

Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) merupakan golongan atau jenis obat yang sering digunakan dalam mengatasi peradangan, mengurangi nyeri, dan menurunkan demam. Cara kerja NSAID, yaitu dengan menghalangi enzim siklooksigenase 1 dan 2, sehingga menurunkan produksi prostaglandin (PGE₂) maupun prostasiklin (PGI₂), yang merupakan alat mediator inflamasi dan mengakibatkan pembuluh darah menyempit. Efek samping dan komplikasi akibat menggunakan NSAID, seperti gangguan fungsi ginjal, edema, hipertensi, serta pendarahan pada saluran pencernaan (Idacahyati et al., 2019).

2.1.2 Mekanisme Kerja *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID)*

Secara spesifik, mekanisme utama NSAID bekerja dengan menyumbat enzim siklooksigenase (COX), yang memiliki peran utama terhadap jalur asam arakidonat untuk memproduksi prostaglandin. Apabila terjadi stimulus, membran fosfolipid memproduksi fosfolipase-A₂ yang memicu asam arakidonat dalam menghasilkan enzim COX serta membantu endoperoksida dalam membentuk prostaglandin, postasiklin, dan tromboksan (Idacahyati et al., 2019).

2.1.3 Klasifikasi *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID)*

Tujuan melakukan klasifikasi obat berdasarkan mekanisme kerjanya yaitu, untuuk menilai risiko dari efek samping yang mungkin muncul akibat penggunaan obat jangka panjang. Apabila non selektif dan parsial selektif terhadap mekanisme obat, dapat menyebabkan efek samping yang merugikan. Maksud dari selektifitas inhibisi pada enzim COX-2. Enzim tersebut bekerja pada inflamasi dan rasa sakit, dengan menghambat COX-2 maka prostaglandin tidak terbentuk sehingga tidak

terjadi rasa nyeri. Tetapi, hal tersebut berpengaruh terhadap proteksi terhadap lambung akibat COX-1 tidak di hambat. Berikut 3 analisis selektifitas pada COX-2 :

1. NSAID COX non selektif, contohnya obat diklofenak, metamisol, piroksikam, paracetamol, acetosal, serta indometasin,
2. NSAID COX-2 prefential, contohnya obat meloxicam, nimesulid, nabumetan.
3. NSAID COX-2 selektif, contohnya obat celecoxib, refecozib.

(Soleha et al., 2018).

2.1.4 Efek Samping *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID)*

Frekuensi dalam penggunaan NSAID bervariasi tergantung pada jenis obat, dosis yang digunakan, dan lama pemakaian, kecuali terdapat efek samping terhadap trombosit. Efek samping tersebut dapat merugikan organ tubuh, contohnya jantung serta saluran pencernaan. Sebagian besar, mekanisme kerja NSAID menyumbat prostasiklin, maka semakin besar jumlahnya dapat menumpuk di organ asam, yaitu lambung, ginjal, serta jaringan yang mengalami peradangan atau gangguan pada sistem saraf (Arfania et al., 2023).

Umumnya, dalam mengonsumsi NSAID diserap dalam waktu 15-30 menit, dimana 90% obat tersebut akan mengikat albumin serta akan ikut beredar. Apabila terjadi hypoalbuminemia, yaitu kondisi dimana kadar albumin dalam darah dikatakan rendah serta obat yang terikat dengan jumlah banyak, dapat berpotensi menimbulkan efek samping (Flood 2022). Oleh karena itu, pentingnya dalam memberikan dosis rendah secara efektif dan membatasi waktu pemakaian supaya risiko efek samping penggunaan. Secara keseluruhan alasan penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid mencakup pertimbangan mekanisme kerja, jangkauan penggunaan, manajemen efek samping, dan profil keselamatan pasien. (Wika Gita Septiadi et al., 2024).

Analgesik dari golongan NSAID menimbulkan risiko terhadap kardiovaskuler serta saluran pencernaan. Penggunaan tersebut mengakibatkan risiko trombolitik kardiovaskuler, infark miokard, dan stroke. Risiko akan semakin tinggi terutama pasien yang memiliki penyakit kardiovaskuler atau pasien yang mempunyai faktor risiko penyakit kardiovaskuler akibat penggunaan obat dengan jangka waktu yang lama. Dalam meminimalisir risiko tersebut, perlunya memberikan dosis yang rendah dan durasi konsumsi yang singkat. Kemudian perawat perlu memantau respon pasien setelah memberikan analgesik, supaya mewaspadaai tanda-tanda hipersensitivitas, menilai ulang tingkat nyeri, serta mengamati perubahan tanda vital terhadap reaksi pengobatan. Selanjutnya, diperlukannya evaluasi skala nyeri untuk memastikan efektivitas terapi analgesik NSAID dan untuk meningkatkan kenyamanan pasien. Hal tersebut mengindikasikan, perawat mempunyai peran penting dalam melakukan manajemen nyeri (Khumaeroh & Sukmarini, 2022).

2.1.4.1. Klasifikasi Efek Samping Obat

Berikut ciri-ciri dalam melakukan klasifikasi efek samping obat dibagi ke dalam tipe A sampai F, antara lain:

1. Tipe A merupakan reaksi yang bergantung pada dosis (umumnya terjadi) dan terkait dengan aktivitas farmakologis obat, yang dapat diperkirakan dan angka kematian yang rendah contoh perdarahan akibat penggunaan warfarin. Pada pengatasan Tipe A melalui penurunan dosis atau penghentian penggunaan obat, serta mempertimbangkan manfaat terapi kombinasi dari antibiotik tersebut.
2. Tipe B bersifat tidak bergantung pada dosis (jarang terjadi), tidak berkaitan dengan mekanisme farmakologis obat, sulit diprediksi, serta memiliki angka kematian yang tinggi, misalnya pada reaksi imunologis seperti anafilaksis akibat penggunaan penisilin. Pada pengatasan Tipe B biasanya dapat diatasi dengan menghentikan

menggunakan obat dan selanjutnya dan dapat dihindari penggunaan obat.

3. Tipe C bergantung pada dosis total dan lama pemberian, meski kejadiannya tidak umum. Sebagai contoh, penggunaan kortikosteroid dapat menyebabkan supresi hipotalamus, pituitari, serta kelenjar adrenal, sementara bisfosfonat dapat menimbulkan osteonekrosis rahang. Strategi penanganan tipe C ini biasanya dengan menurunkan dosis, dan apabila diperlukan terapi jangka panjang, sebaiknya pemakaiannya dihindari.
4. Tipe D merupakan reaksi yang jarang terjadi dan bergantung pada waktu, biasanya muncul setelah penggunaan obat dalam jangka tertentu serta berkaitan dengan dosis. Contoh dari reaksi ini antara lain karsinogenesis, tardive dyskinesia, dan teratogenesis, leukopenia akibat lomustin. *Adverse drug reactions* tipe D sulit untuk diatasi.
5. Tipe E penghentian obat (tidak umum), efek setelah obat dihentikan secara tiba-tiba contohnya sindrom akibat penghentian obat benzodiazepine (insomnia dan kecemasan). Tipe E dapat diatasi dengan informasi mengenai obat dan cara penghentian secara bertahap.
6. Tipe F merupakan kegagalan terapi yang bersifat tidak terduga dan umumnya bergantung pada dosis. Kondisi ini seringkali muncul akibat interaksi obat, misalnya penurunan efektivitas kontrasepsi oral karena penggunaan bersamaan dengan penginduksi enzim, atau timbulnya resistensi terhadap agen antimikroba. Reaksi obat merugikan tipe F dapat ditangani melalui peningkatan dosis serta dengan mempertimbangkan penggunaan terapi kombinasi. (Schatz dan Weber, 2015).

2.1.4.2 Mekanisme Kerja Efek Samping NSAID.

Berikut mekanisme kerja dari beberapa efek samping NSAID yang terjadi sebagai berikut :

1. Kerusakan pada saluran gastrointestinal, sebab NSAID tradisional larut dengan lemak serta asam dengan Ph lemah yang menimbulkan efek lokal yang menghambat enzim siklooksigenase COX-1 dan COX-2. Umumnya efek samping yang sering terjadi yaitu gangguan gastrintestinal yang ditemukan 56,7% pada pasien, termasuk gangguan gastrointestinal, termasuk dispepsia, diare, gastritis, mual, muntah, serta konstipasi.
2. Berdampak terhadap aktivitas antikanker akibat meningkatnya kadar COX-2 dan prostaglandin E2 (PGE2) yang menyebabkan proses proliferasi, migrasi, adhesi sel, serta invasi. Selain itu, berdampak pada kemopreventif dan antikanker pada beberapa jenis kanker. Saat menggabungkan NSAID dan agen antikanker dapat meningkatkan aktivitas antikanker, meskipun efek tersebut masih belum sepenuhnya jelas.
3. Dalam sistem kardiovaskular, di penelitian observasional menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan NSAID non selektif, seperti ibuprofen dan diklofenak dosis tinggi
4. Melalui studi observasional ditemukan hubungan antara NSAID non selektif seperti ibuprofen dan diklofenak dosis tinggi dengan kejadian kardiovaskular iskemik. Dalam menggunakan NSAID menyebabkan trombosis pada endotelium akibat ketidakseimbangan antara vasokonstriksi oleh tromboksan A2 dan vasodilatasi oleh prostasiklin serta protaglandin E2. Selain itu, NSAID menghambat COX-2 yang menyebabkan kenaikan retensi natrium dan air yang memperburuk gagal jantung, hipertensi, dan memperburuk remodeling ventrikel. Di sebuah studi dengan mengambil sampel 1000 pasien mengindikasikan 12,4% mengalami ADR akibat penggunaan obat kardiovaskular (Gondo, 2022).

2.1.5 Faktor Risiko Efek Samping Golongan NSAID

Faktor risiko yang dapat mempengaruhi efek samping penggunaan NSAID adalah,

1. Usia > 60 tahun (dan, khususnya, >70 tahun), pengobatan NSAID dosis tinggi, riwayat tukak lambung dengan atau tanpa komplikasi, koterapi dengan aspirin dosis rendah, antikoagulan, serotonin re - inhibitor serapan atau steroid dan infeksi *H.pylori* (Bordin et al., 2023). Supaya mencegah efek samping pada saluran pencernaan, terutama pada pasien lanjut usia dapat menggabungkan NSAID dengan obat gastroprotektif (Kinoshita et al., 2018).
2. Penyakit penyerta atau multimorbiditas, seperti gagal ginjal, diabetes melitus, infeksi *H. pylori*, penyakit kardiovaskular.
3. Peningkatan NSAID, terapi NSAID dosis tinggi.
4. Penggunaan obat secara bersamaan, aspirin, antikoagulan, antiplatelet, kortikosteroid oral, Selektive serotonin reuptake inhibitors (McEvoy et al., 2021).
5. Nilai pKa (sifat keasaman). Jika nilai pKa rendah, maka permeabilitas saluran pencernaan juga meningkat, sehingga menyebabkan inflamasi. Peningkatan tersebut mengakibatkan hilangnya fungsi penghalang pada saluran pencernaan yang memungkinkan bakteri dan zat asing dari luar saluran cerna masuk ke dalam mukosa (Chamoun-Emanuelli et al., 2019).

2.1.6. Interaksi *Nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID)

Apabila mengonsumsi obat dua atau lebih dapat menimbulkan interaksi ketika seseorang mengonsumsi obat. Dari obat-obat tersebut dapat saling memberikan efek masing-masing, yang memungkinkan timbulnya efek samping negatif. Interaksi dari NSAID dengan obat lain sering terjadi, sebab NSAID sebagai salah satu obat yang sering digunakan. Hal tersebut menyebabkan tidak signifikan terhadap dampak klinis yang ringan sampai mengancam nyawa, terutama dengan obat yang memiliki jendela terapi sempit pada penyakit berat, contohnya oral

antikoagulan, glikosida, antiaritmia, antikonvulsan, dan sitotoksik (Isnenia., 2020).

Akibat dari interaksi antar obat NSAID NSAID (Na diklofenak dan ibuprofen, meloxicam dan dexketoprofen, serta asam mefenamat dan dexketoprofen) tergolong minor, tetapi tetap memicu risiko pendarahan pada saluran cerna bagian atas.

Tabel 2.1. Interaksi Golongan NSAID.

No	Obat	Dampak dari Interaksi obat
1.	NSAID + NSAID	Menimbulkan risiko pada kerusakan gastrointestinal
2.	NSAID + Metil Prednisolon	Menyebabkan risiko pendarahan pada saluran pencernaan serta ulserasi
3.	NSAID (Meloxicam, Ketoprofen, Dexketoprofen, Na Diklofenak) + Antagonis Reseptor Angiotensin II (Candesartan, Valsartan, Irbesartan)	Efek antihipertensi berkurang, peningkatan potassium
4.	NSAID (Meloxicam, Dexketorofen, Ketoprofen) + Antidiabetik (Metformin, Glimepiride)	Terjadi efek hipoglikemia
5.	NSAID (Meloxicam, Piroxicam) + Prednison	Mengakibatkan terjadinya risiko pendarahan pada saluran pencernaan dan ulserasi

Interaksi obat secara signifikan berdampak pada peningkatan toksisitas atau menurunkan efektivitas obat. Dari interaksi tersebut dipengaruhi juga oleh variasi individu, seperti lanjut usia, kondisi penyakit tertentu, perbedaan metabolisme, serta faktor genetik pada masing-masing pasien. Untuk beberapa contoh interaksi obat golongan NSAID bisa dilihat pada **Tabel 2.1** (Zahara et al., 2019).

Dalam menggunakan amoksilin bersamaan dengan diklofenak berpotensi mengurangi efektivitas amoksilin. Menggabungkan NSAID dengan fluroquinolon dapat meningkatkan risiko penekanan pada sistem saraf pusat. Sementara itu, penggunaan NSID bersamaan dengan kortikosteroid dan duplikasi NSAID menimbulkan efek samping

gangguan gastrointestinal. Hal ini diakibatkan oleh penghambatan produksi prostaglandin yang berperan dalam melindungi mukosa lambung, akibat hambatan enzim siklooksigenase (COX) oleh NSAID. Risiko tersebut dapat meningkat akibat penggunaan kortikosteroid, sebab secara tidak langsung menyumbat enzim COX melalui penyumbatan dalam membentuk asam arakidonat (Maidatuz Zulfa et al., 2018).

2.2 Tinjauan Islami Tentang Efek Samping Penggunaan NSAID

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) dikenal mempunyai efek antipiretik, antiinflamasi, dan analgesic yang bekerja melalui mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase. Obat ini umumnya digunakan untuk meredakan demam dan berbagai keluhan nyeri ringan, contohnya sakit kepala, dismenore, sakit gigi, nyeri sendi akut, influenza, maupun kondisi inflamasi lainnya. Dengan demikian, NSAID memberikan manfaat yang cukup besar bagi kesehatan. Meskipun demikian, penggunaan NSAID tidak terlepas dari potensi efek samping yang merugikan. Oleh karena itu, penggunaannya harus memperhatikan keseimbangan antara manfaat dan risikonya, termasuk dosis, lama terapi, serta potensi toksisitas terhadap organ tubuh. Di sisi lain, NSAID juga menimbulkan dampak negatif, baik karena sifat kimianya yang bersifat asam maupun akibat efek sistemiknya yang menghambat produksi mukus, bikarbonat, dan prostaglandin. Mekanisme ini dapat berkontribusi pada terjadinya gangguan saluran pencernaan bagian atas, seperti perdarahan, ulkus, perforasi, obstruksi, maupun dispepsia.

Berikut disajikan kaidah-kaidah fiqih yang berhubungan dengan pengambilan keputusan dengan memperhatikan aspek kemaslahatan dan kemafsadatan.

يزال الضرر

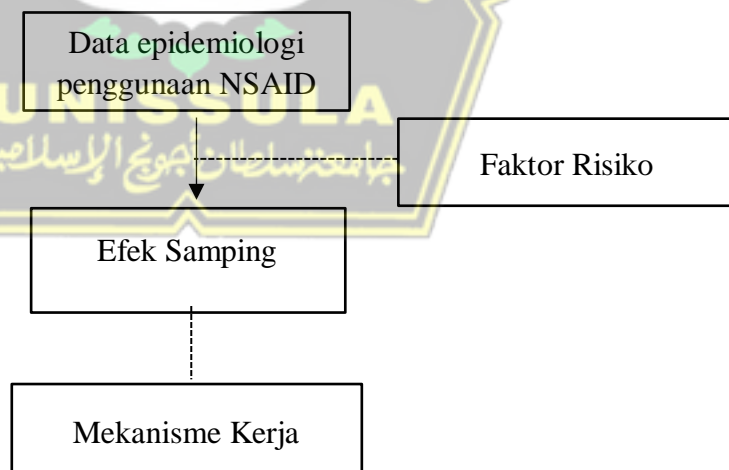
Artinya: “Bahaya itu harus dihilangkan”

مِنْهَا الْأَذَىٰ فَيُؤْمَرُ بِإِلْغَائِهِ وَإِذَا مِنْهَا أَلْعَلَىٰ فَيُؤْمَرُ بِإِحْصَائِهِ وَإِذَا مِنْهَا الْمَصْلَحَةُ فَيُؤْمَرُ بِتَحْقِيقِهَا

Artinya: “Apabila ada dua mafsadah yang bertentangan maka dijaga bahaya yang lebih besar di antara keduanya dengan jalan mengambil resiko bahaya yang lebih ringan.”

Salah satu kaidah islam yang dapat kita ambil adalah jika pasien tidak mengonsumsi NSAID, maka kemungkinan besar ia akan tetap mengalami nyeri atau penyakitnya tidak tertangani. Sebaliknya, jika NSAID digunakan, terdapat potensi timbulnya gangguan baru yang berkaitan dengan efek samping obat. Kondisi ini menjadi bahan pertimbangan penting bagi dokter muslim maupun pasien. Faktor yang harus diperhatikan adalah tingkat mudharat atau risiko yang mungkin muncul, baik ketika pasien mengonsumsi maupun ketika tidak mengonsumsi NSAID. Berdasarkan kaidah fiqih, penggunaan NSAID pada penderita gastritis diperbolehkan (mubah), karena manfaat yang diberikan lebih besar dibandingkan risiko yang ditimbulkan, dengan syarat pemberiannya disesuaikan dengan dosis yang tepat. Dalam meminimalisir terjadinya efek samping, khususnya gangguan saluran pencernaan, dapat melakukan terapi tambahan berupa obat-obatan pelindung mukosa lambung, seperti penghambat asam lambung (HCl inhibitor), sesuai anjuran medis. (Hilyati, 2023).

2.3 Kerangka Teori



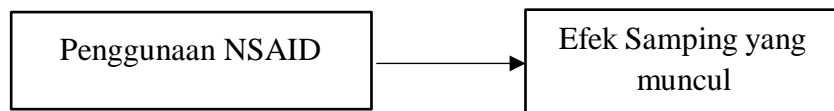
Gambar 2.1. Kerangka Teori.

Keterangan:

Garis Putus = tidak diteliti

Garis tidak putus = diteliti

2.4 Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka konsep.

2.5 Hipotesis

Penggunaan NSAID berdasarkan studi literatur dan review memiliki efek samping gangguan saluran cerna, gangguan fungsi ginjal, dan kardiovaskular yang dimana mekanismenya diduga dari beberapa faktor antara lain usia, riwayat tukak lambung, keluhan dispepsia, menggabungkan penggunaan obat (misalnya kortikosteroid dengan antikoagulan), mengonsumsi NSAID dengan dosis tinggi, serta kondisi penyakit kronis.

BAB III

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan *narrative review*. *Narrative review* adalah suatu teknik pengkajian yang meneliti dan meringkas tulisan yang sudah dipublikasi terdahulu, mencegah terjadinya replikasi dalam sebuah tulisan ilmiah atau penelitian, serta meneliti kajian baru yang belum dikaji atau ditelaah. Prosedur riset yang dilaksanakan melalui karya tulis ilmiah dengan menggunakan metode *narrative review* adalah penetapan judul, pengkajian referensi berdasarkan basis data jurnal atau riset terkait, seleksi literatur, pengolahan data dan Kesimpulan. Penelitian ini menggunakan data sekunder dengan memanfaatkan publikasi ilmiah dan hasil penelitian terdahulu yang telah terbukti validitasnya.

4.2. Variable Penelitian.

4.2.1. Variabel

3.2.1.1 Variabel Bebas

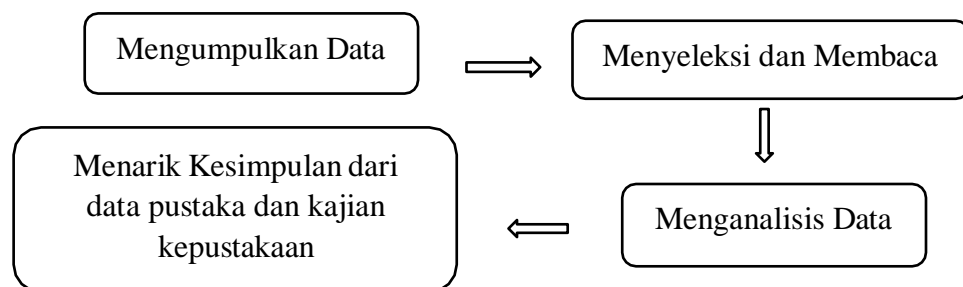
Pasien yang mengonsumsi Obat Antiinflamasi Nonsteroid (NSAID).

3.2.1.2 Variabel Terikat

Efek Samping obat Antiinflamasi Nonsteroid (NSAID).

4.3. Strategi Pencarian Literatur

Pendekatan deksriptif kualitatif digunakan dalam penelitian ini dengan metode kajian pustaka. Studi literatur dilakukan melalui serangkaian tahapan penelitian yang memanfaatkan teknik yaitu sebagai berikut:



Gambar 3.1. Strategi Pencarian Literatur

4.3.1. Framework

Pemilihan metode PICO (*Population, Interventions, Comparison, dan Outcome*) ditetapkan sebagai kerangka dalam penelitian ini.

Tabel 3.1. Framework

P	I	C	O
<i>Population</i>	<i>Interventions</i>	<i>Comparison</i>	<i>Outcome</i>
Pasien yang mengonsumsi NSAID	NSAID	Control negatif dan control positif dari masing masing penelitian	Efek Samping

4.3.2. Kata Kunci

4.3.2.1. “NSAID” OR “OAINS” OR “EFEK SAMPING OBAT NSAID” AND “EFEK SAMPING OBAT YANG MERUGIKAN”

4.3.2.2. “NSAID” OR “OAINS” OR “NSAID SIDE EFFECTS” AND “ADVERSE DRUG REACTION”

4.3.3. Data Base atau Search Engine.

Data base search engine dipakai untuk mencari artikel, baik dari *google scholar* maupun Pubmed.

4.4. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi Dalam Seleksi Studi

Tabel 3.2. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi

Kriteria inklusi	Kriteria eksklusi
Rentang waktu publikasi jurnal maksimal (2018-2025)	Jurnal yang sama
Populasi penelitian yaitu NSAID (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs)	tidak adanya efek samping
Tipe jurnal termasuk <i>literature research article</i>	
Kriteria jurnal memiliki internasional standard serrial Number (ISSN)	
Ketersedian naskah full text & open acces	
Berbahasa indonesia atau bahasa inggris	

4.5. Prosedur Pengumpulan Literatur

Metode PICO (*Population, Interventions, Comparation, dan Outcome*) digunakan untuk mengetahui kredibilitasnya. Adapun prosedur tersebut sebagai berikut:

a) Pencarian data

Pencarian data dilakukan melalui database meliputi Google scholar dan pubmed. Dalam pencarian literatur dengan kata kunci “NSAID” OR “OAINS” OR “EFEK SAMPING OBAT” AND “*ADVERSE DRUG REACTION*”

b) Skrining data

Penyortiran artikel penelitian berdasarkan kesesuaian masalah penelitian dengan topik meliputi judul, abstrak, dan kata kunci yang diteliti, serta dapat diakses secara penuh (*full text*).

c) Penilaian kelayakan data

Penilaian kelayakan berdasarkan kesesuaian artikel penelitian apakah sudah sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

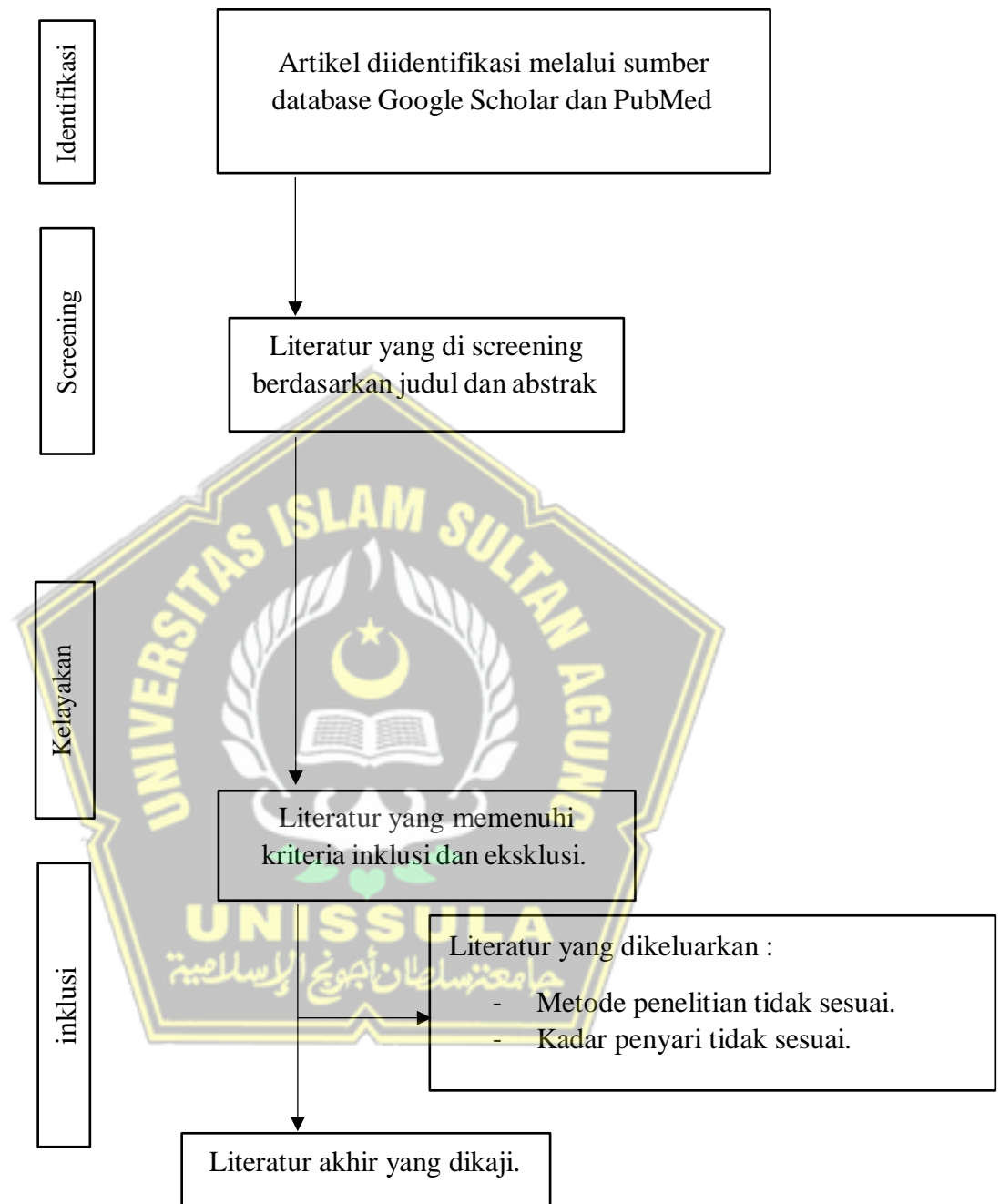
d) Hasil pencarian data

Semua artikel penelitian yang sudah sesuai dengan syarat maupun kriteria yang dikumpulkan untuk analisis selanjutnya.

e) Ekstraksi data

Setelah didapatkan hasil pengumpulan artikel penelitian, ekstraksi data dilakukan dengan membuat tabel di *software Microsoft Word* secara manual yang berisi; judul, tahun penelitian, penulis, nama jurnal, metode penelitian, dan lain lain.

4.6. Alur Pengumpulan Literatur.



Gambar 3.2. Alur Pengumpulan Literatur.

4.7. Analisis Hasil

Pada penelitian ini menggunakan analisis univariat secara deskriptif kualitatif Untuk menganalisis efek samping NSAID. Penelitian ini menggunakan perhitungan dengan rumus:

$$P = \frac{F}{N} \times 100 \%$$

Keterangan:

P = Presentase Karakteristik Efek Samping NSAID

F = Frekuensi (Jumlah pasien yang mengalami efek samping terkait NSAID)

N = Total pasien yang menggunakan NSAID (Hanifah dkk, 2021).

Presentase Karakteristik Efek Samping NSAID

1. Usia =

> 60 tahun =

$$P = \frac{\text{jumlah usia pasien yang mengalami efek samping}}{\text{total pasien yang ada di jurnal}} \times 100\%$$

< 60 tahun =

$$P = \frac{\text{jumlah usia pasien yang mengalami efek samping}}{\text{total pasien yang ada di jurnal}} \times 100\%$$

2. Riwayat Penyakit Lambung

a. Mual dengan pusing =

$$P = \frac{\text{jumlah pasien yang mengalami efek samping}}{\text{total pasien yang ada di jurnal}} \times 100\%$$

b. Mual dengan perut perih =

$$P = \frac{\text{jumlah pasien yang mengalami efek samping}}{\text{total pasien yang ada di jurnal}} \times 100\%$$

c. Pusing dengan perut perih =

$$P = \frac{\text{jumlah pasien yang mengalami efek samping}}{\text{total pasien yang ada di jurnal}} \times 100\%$$

d. Perut perih =

$$P = \frac{\text{jumlah pasien yang mengalami efek samping}}{\text{total pasien yang ada di jurnal}} \times 100\%$$

3. Penggunaan obat secara bersamaan

a. Interaksi NSAID dan Kortikosteroid =

$$P = \frac{\text{jumlah pasien yang mengalami efek samping}}{\text{total pasien yang ada di jurnal}} \times 100\%$$

b. Interaksi dua jenis NSAID =

$$P = \frac{\text{jumlah pasien yang mengalami efek samping}}{\text{total pasien yang ada di jurnal}} \times 100\%$$

4. Organ yang terpapar dari efek samping NSAID

a. Ginjal = $P = \frac{\text{jumlah pasien yang mengalami efek samping}}{\text{total pasien yang ada di jurnal}} \times 100\%$

b. Jantung = $P = \frac{\text{jumlah pasien yang mengalami efek samping}}{\text{total pasien yang ada di jurnal}} \times 100\%$

c. Gastrointestinal =

$$P = \frac{\text{jumlah pasien yang mengalami efek samping}}{\text{total pasien yang ada di jurnal}} \times 100\%$$

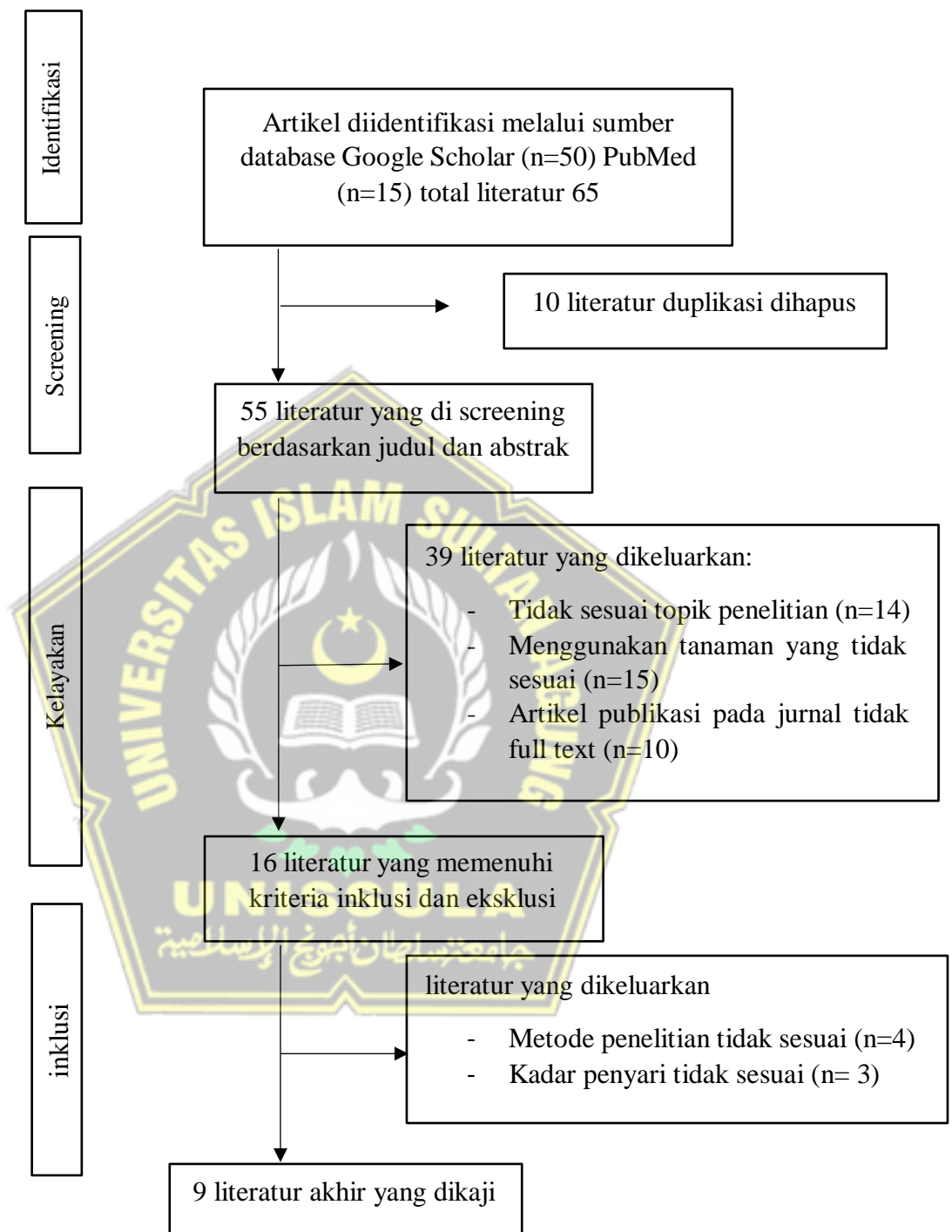
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Kajian studi *literatur review* ini dilakukan untuk mengetahui gambaran terjadinya efek samping pada penggunaan *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug* (NSAID) dilihat dari beberapa faktor risiko dan mekanisme kerja yang terjadi. Pencarian referensi dilakukan dengan mencari jurnal atau artikel. Google scholar sebagai database yang digunakan dalam mendapatkan referensi, dengan mencantumkan kata kunci sesuai dengan kriteria penelitian. Rujukan yang digunakan bersumber dari jurnal atau artikel yang dipublikasikan pada rentang waktu 2018-2025. Pengukuran rentang waktu ditujukan untuk menemukan penelitian terbaru berkaitan dengan topik yang dibahas sehingga dapat memperkirakan hal baru apa yang telah diteliti dan kebaruan apa yang akan diangkat nantinya. Di google scholar menyediakan peluang untuk peneliti pemula dalam mengembangkan hasil penelitian menjadi karya ilmiah yang berkualitas tinggi dengan akses yang gratis. Selain itu, disana memudahkan pengguna dalam memperoleh informasi yang dibutuhkan (Safitri dkk, 2024). Kemudian menggunakan database PubMed yaitu basis data secara gratis yang mengarah ke berbagai literatur dan abstrak mengenai ilmu alam serta topik biomedis, seperti *medline*. Selain itu, sebagai sumber penting untuk domain medis, PubMed menyediakan akses gratis dan dapat diandalkan ke literatur biomedis dan kesehatan yang luas dari sumber yang berwibawa (Williamson dkk, 2019).

Jurnal yang diperoleh diskriminasi sesuai dengan kriteria inklusi dan diperoleh 9 jurnal, Melalui alur pengumpulan jurnal sesuai dengan **Gambar 4.1** dengan menggunakan metode PICO (*Population, Interventions, Comparison, dan Outcome*) berdasarkan kata kunci yang dimasukkan ke data base atau *search engine* yaitu google scholar dan pubmed.



Gambar 4.1. Hasil *Screening* Literatur Review

4.1.1. Data penelitian dari Analisis jurnal berdasarkan efek samping NSAID

Tabel 4.1. Data penelitian resume jurnal

No	Jurnal	Populasi	Nama obat	Control positif negative	Efek Samping	Faktor Risiko
1	Idacahyati dkk, 2019.	Pasien di 2 apotek kota tasikmalaya	Asam mefenamat, Na diklofenak, meloxicam, ibuprofen, celecoxib, piroxicam.	Kejadian ADR berdasarkan usia (+) kejadian ADR berdasarkan jenis kelamin (-).	Mual, sakit lambung, tekanan darah naik.	Usia
2	Hilyati dkk, 2023.	-	Indomethacin, meclofenamate atau piroxicam.	-	Meningkatkan risiko dispepsia	Dosis
3	Isnenia, 2020	22 pasien	Piroxicam, ibuprofen, meloxicam, Na diklofenak,	-	Peningkatan risiko ulcer pada saluran pencernaan, meningkatkan mortality penyakit kardovaskuler.	Penggunaan obat secara bersamaan
4	Permata dkk, 2023.	-	Na diklofenak dan Asam mefenamat	-	Mual, pusing, perut terasa perih.	Riwayat penyakit lambung.
5	Hadi dkk, 2022.	-	Indomethacin, naproxen, dan sulindac.	Pasien gout (+) pasien covid 19 (-)	Saluran pencernaan dan ginjal.	Riwayat penyakit Gout
6	Bordin dkk, 2023.	Pasien Drug induced gastropathy.	Aspirin	-	gastrointestinal	Usia, dosis tinggi, riwayat tukak lambung

7	Sari dkk, 2018.	131 responden pengguna NSAID	Asam mefenamat, asetosal, Na dikliflenak, ibuprofen	-	Nyeri ulu hati	Penyakit penyerta Desminore
8	Akbar dkk, 2021.	96 responden pengguna NSAID	Asam mefenamat, Na diklofenak, ibuprofen, piroxicam	-	Memperburuk tekanan darah	Penderita hipertensi
9	Parhan dkk, 2019.	Tikus putih Jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-300 gram	Aspirin, asam mefenamat, Natrium diklofenak.	-	Tukak lambung	Lama pemberian obat.

4.1.2. Presentase terjadinya faktor risiko pada NSAID

Tabel 4.2 Presentase faktor risiko

Faktor risiko	Terjadi ADR n (%)
Riwayat penyakit lambung	
Mual + pusing	10
Mual + perut perih	40
Pusing + perut perih	10
Perut perih	10
Nyeri ulu hati	4,6
Usia	
Mual, sakit kepala, tekanan darah naik.	
<60 tahun	31,8
>60 tahun	13,6
Penggunaan obat secara bersamaan	

Peningkatan risiko ulcer, meningkatkan mortalitas penyakit kardiovaskuler

Interaksi NSAID + kortikosteroid 59

Interaksi dua jenis NSAID 32

4.2. Pembahasan penelitian

NSAID (*NonSteroidal Anti Inflammatory Drugs*) yaitu obat yang dikonsumsi untuk menurunkan nyeri, radang, dan demam. Keefektifan, NSAID diketahui memiliki berbagai efek samping yang dapat berakibat fatal. Berdasarkan analisis jurnal didapatkan efek samping dari NSAID yang mempengaruhi saluran cerna, ginjal, dan kardiovaskuler. Risiko efek samping NSAID berupa dispepsia ini dipengaruhi oleh sejumlah faktor lain, termasuk usia, riwayat ulserasi sebelumnya, penggunaan kortikosteroid, penggunaan beberapa jenis NSAID secara bersamaan, penggunaan antikoagulan, adanya penyakit sistemik yang serius, dan penggunaan NSAID dosis tinggi (Wahidah, 2024).

Menurut Idacahyati (2019) asam mefenamat, natrium diklofenak, meloxicam, ibuprofen, celecoxib, piroxicam mengakibatkan efek samping yang seperti mual, tekanan darah tinggi naik, serta sakit lambung. Kejadian ADR tersebut pada usia lanjut atau usia lebih dari 65 tahun. Hal tersebut menggambarkan hubungan linear pada meningkatnya kejadian efek samping obat dengan bertambahnya usia. Pada kelompok usia lanjut risiko munculnya efek samping meningkat, sebab bertambahnya usia menyebabkan perlambatan proses metabolisme, sehingga *clearance hepar*, aktivitas enzimatis, serta ketersediaan kofaktor endogen menyebabkan metabolisme obat menurun. Pada lansia juga mengalami perubahan anatomi dan fisiologis, yaitu dengan menurunnya unit fungsional organ yang menyebabkan obat tidak dapat bekerja secara maksimal dalam tubuh. Pengelolaan obat juga dapat berpengaruh terhadap respon farmakodinamik pasien (Idacahyati dkk, 2019).

Menurut Hilyati (2023) indometasin, meklofenamat atau piroxicam dapat meningkatkan risiko dispepsia dalam penggunaan dosis tinggi pada NSAID seperti dosis indomethacin, meklofenamat atau piroxicam dapat meningkatkan

risiko dispepsia sebesar 3 kali lipat dari penggunaan dosis biasa. Sedangkan penggunaan NSAID lainnya dengan dosis rendah tidak meningkatkan risiko dispepsia. Hal ini dikarenakan obat NSAID merupakan penyebab umum penyakit tukak lambung dan duodenum, serta gejala dyspepsia (Hilyati dkk, 2023).

Menurut Isnenia (2023) sebanyak 22% pasien berisiko mengalami interaksi antara NSAID dengan obat lain yang dikonsumsi secara bersamaan. Interaksi tersebut dengan kortikosteroid, seperti metilprednisolon dengan prednison sebesar 59%. Kortikosteroid ialah obat antiinflamasi yang mempunyai struktur steroid dengan cara kerjanya di jalur terbentuknya mediator inflamasi. Dampak dari penggunaan keduanya secara bersamaan, menyebabkan risiko ulcer pada saluran pencernaan, sebab keduanya tidak selektif terhadap COX-1. Hal ini mengakibatkan menurunnya proteksi lambung. Sebesar 32% terjadi akibat dampak dari penggunaan kedua jenis NSAID, dengan kombinasi seperti natrium diklofenak, ibu profen, natrium diklofenak, meloxicam, serta aspirin. Interaksi tersebut mengakibatkan peningkatan efek antikoagulasi, serum kalium, dan NSAID dalam tubuh. Kombinasi dua NSAID ini meliputi natrium diklofenak dan ibuprofen, meloxicam dan aspirin, serta natrium diklofenak dan aspirin. Hasil interaksi ini berupa efek antikoagulasi meningkat, serum kalium meningkat, serta NSAID yang digunakan kadarnya meningkat dalam tubuh. Penggunaan bersama ibuprofen dan aspirin meningkatkan mortalitas penyakit kardiovaskuler dibandingkan dengan penggunaan tunggal aspirin. Interaksi antara NSAID dan aspirin dapat dikurangi dengan memberi jarak ketika minum obat tersebut. Mekanisme utama NSAID dapat menghambat mekanisme fisiologis ginjal dalam mengkompensasi gangguan curah jantung. Selain itu, peningkatan resistensi vaskular sistemik dapat semakin memperburuk hemodinamik jika terjadi aktivasi neurohormonal berlebih pada awal terapi (Isnenia, 2020).

Menurut Permata (2023) natrium diklofenak dan asam mefenamat menimbulkan efek samping berupa mual, pusing, dan perut terasa perih yang sering terjadi pada pasien yang mempunyai riwayat penyakit lambung. Penggunaan NSAID sebagai analgesic dapat mempengaruhi perkembangan gastritis melalui dua mekanismenya, yaitu lokal dan sistemik. Secara umum, sifat

lipofilik dan asam NSAID menyebabkan obat dalam menghambat ion hydrogen yang ada di mukosa lambung, serta memicu kerusakan gastritis. Secara sistematis, gastritis muncul akibat menurunnya produksi prostaglandin (PG), khususnya PGE yang berperan sebagai zat sitoprotektif bagi mukosa lambung. Sehingga, pasien yang memiliki riwayat lambung berisiko tinggi terhadap reaksi penggunaan NSAID (Permata dkk, 2023).

Menurut Hadi (2022), indomethacin, naproxen, dan sulindac dapat menimbulkan efek samping serius pada saluran pencernaan dan ginjal sehingga obat golongan cyclooxygenase 2 inhibitor (COX-2) seperti celecoxib dapat digunakan pada penderita gout dengan kelainan pada saluran cerna atau intoleransi terhadap NSAID. Pemberian NSAID yang direkomendasikan dengan dosis awal yang besar yaitu indomethacin 150-200 mg/hari, naproxen 1000 mg/hari. Pengobatan diberikan umumnya selama 4-8 hari yang meminimalkan efek samping. Pasien harus dirawat hingga gejala teratasi dan secara bertahap mengalami pengurangan. Etoricoxib, selektif menghambat COX-2, terbukti memiliki efektivitas yang sama dengan indomethacin untuk pengobatan gout akut dengan efek samping gastrointestinal yang lebih sedikit. Namun, FDA tidak menyetujui obat ini untuk digunakan di Amerika Serikat sebab memiliki potensi efek samping kardiovaskular. Satu-satunya selektif menghambat COX-2 yang disetujui yaitu celecoxib. Akan tetapi, rasio risiko atau manfaat belum jelas untuk gout akut dan tidak ada uji coba penggunaan pada gout yang telah dipublikasikan. Perbandingan celecoxib dengan indomethacin pada RCT sebelumnya dalam bentuk abstrak pada ACR belum diterbitkan, namun penggunaan celecoxib diberikan dalam dosis tinggi (800 mg sekali, diikuti 400 mg pada hari pertama, kemudian 400 mg dua kali sehari selama satu minggu) pada gout akut. Celecoxib yang diberikan dalam dosis tinggi memiliki pengurangan intensitas rasa nyeri lebih besar pada hari kedua dibandingkan dengan celecoxib dosis rendah. Namun, penggunaan celecoxib dosis tinggi dan indomethacin tiga kali sehari memiliki pengurangan intensitas nyeri yang serupa pada hari kedua. (Hadi dkk, 2022).

Menurut Bordin (2023) Kerusakan gastrointestinal akibat NSAID/aspirin didasarkan pada blokade enzim siklooksigenase (COX), yang

mengatur sintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Terdapat dua COX pada isoform, ialah COX-1 struktural dan COX-2 terinduksi. Isoform COX-2 tidak terdeteksi pada jaringan normal. Ekspresinya diinduksi oleh mediator inflamasi (lipopolisakarida, interleukin-1, faktor nekrosis tumor alfa, makrofag, monosit) dan menyebabkan semua manifestasi klinis proses inflamasi: nyeri, demam, pembengkakan, dan disfungsi. Oleh karena itu, blokade COX-2-lah yang menyebabkan efek farmakologis utama NSAID/aspirin, termasuk antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Pada saat yang sama, blokade COX-1 menginduksi penurunan sistemik dalam sintesis prostaglandin (PG), yang memiliki efek sitoprotektif. Faktor risiko untuk pengembangan gastropati terkait NSAID/aspirin meliputi: > 60 tahun (dan khususnya, >70 tahun), pengobatan NSAID dosis tinggi, riwayat tukak lambung dengan atau tanpa komplikasi, terapi bersama dengan aspirin dosis rendah, antikoagulan, inhibitor reuptake serotonin atau steroid dan Bakteri H.pylori infeksi (Bordin dkk, 2024).

Menurut Sari (2018), OAINS memberikan efek samping terhadap tiga system, yakni pada saluran pencernaan, ginjal, serta hati. Akan tetapi, mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tahun 2014-2016 menunjukkan, dari keenam mahasiswi (100%) memberikan efek samping pengobatan berupa nyeri ulu hati (Sari dkk, 2018).

Menurut Akbar (2021) Responden yang menggunakan AINS ditemukan 3,13% memiliki riwayat penyakit hipertensi dan 96,87% tidak memiliki kondisi penyakit lain/riwayat penyakit. Obat AINS diketahui mampu memperburuk tekanan darah penderita hipertensi. Mekanisme kerja terjadi peningkatan tekanan darah dari penggunaan obat AINS disebabkan adanya penghambatan prostaglandin dan prostasiklin. Hal tersebut berdampak terhadap vasokonstriksi ginjal, meningkatnya reabsorpsi natrium, air, dan ekskresi natrium mengalami penurunan (Akbar dkk, 2021).

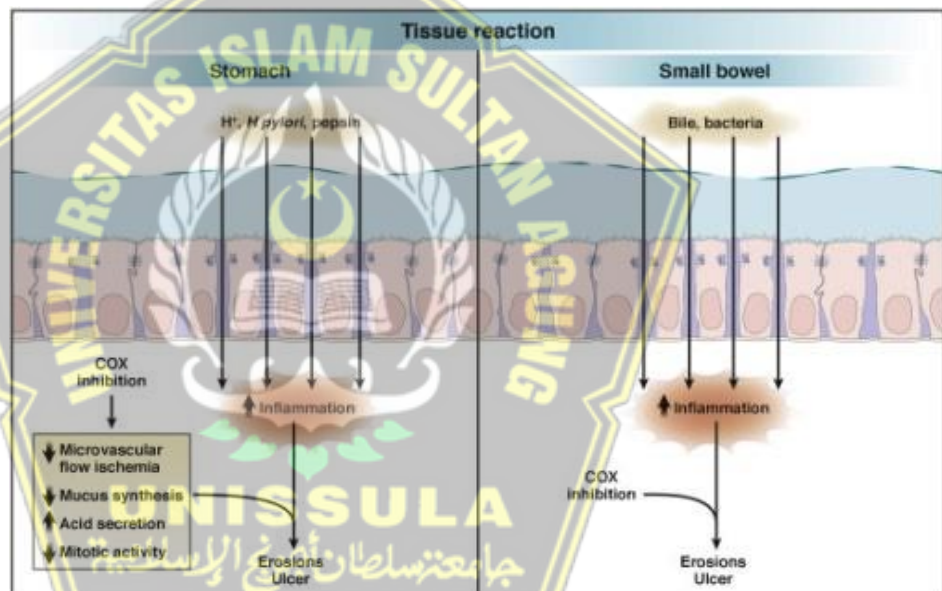
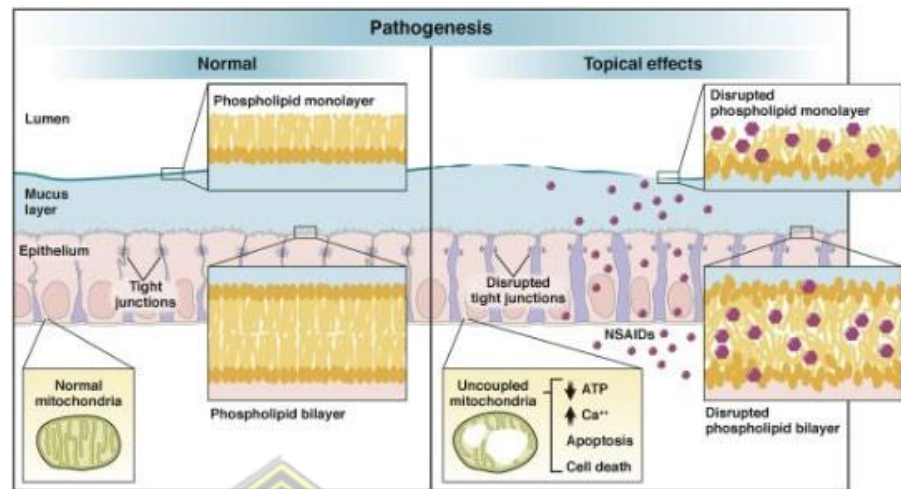
Menurut Parhan (2019), penggunaan NSAID dengan jangka waktu lama, terutama aspirin yang menyumbat COX1 serta mengurangi efek sitoprotektif prostaglandin, mengakibatkan risiko yang ada di gastrointestinal bagian atas, khususnya pendarahan dan ulserasi. Hal tersebut mengindikasikan, selama 10 hari

pemberian aspirin pada hewan percobaan aspirin berdampak pada tungkai lambung. Sedangkan, asam mefenamat berisiko munculnya diare, iritasi, wasir, serta disentri pada mukosa lambung yang mengakibatkan disfungsi ginjal. Sebab, obat tersebut menyumbat sintesis prostaglandin, yang mengakibatkan sirkulasi darah pasien tidak mampu menahan efek samping, seperti muntah, nyeri epigastrium, serta mual. Natrium diklofenak disebut sebagai NSAID yang bersifat non selektif yang menghambat kedua jenis COX. Akibat penyumbatan COX1 menyebabkan hilangnya perlindungan lambung, usus, serta ginjal yang menimbulkan iritasi dan efek toksik di ginjal. Hal tersebut mengakibatkan tikus percobaan mengalami peningkatan jumlah tungkai lambung setelah 10 hari penggunaan diklofenak (Parhan dkk, 2019).

Penggunaan NSAID secara signifikan terkait dengan peningkatan faktor risiko lainnya. Pencegahan melalui penggunaan PPI atau inhibitor COX2, serta pengembangan produk dapat membantu mengurangi faktor risiko. Penting untuk mempertimbangkan faktor risiko individu dan menggunakan strategi pencegahan yang tepat saat meresepkan NSAID. Penggunaan inhibitor COX2 selektif merupakan alternatif yang lebih aman bagi pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi atau yang memiliki riwayat komplikasi ulkus peptikum. Obat golongan ini juga efektif dalam mencegah komplikasi gastrointestinal, contoh obat golongan ini adalah celecoxib, rofecoxib, dan valdecoxib (Wahidah dkk, 2024).

4.2.1 Mekanisme Kerja Terjadinya Efek Samping Pada Lambung, Ginjal, dan Jantung.

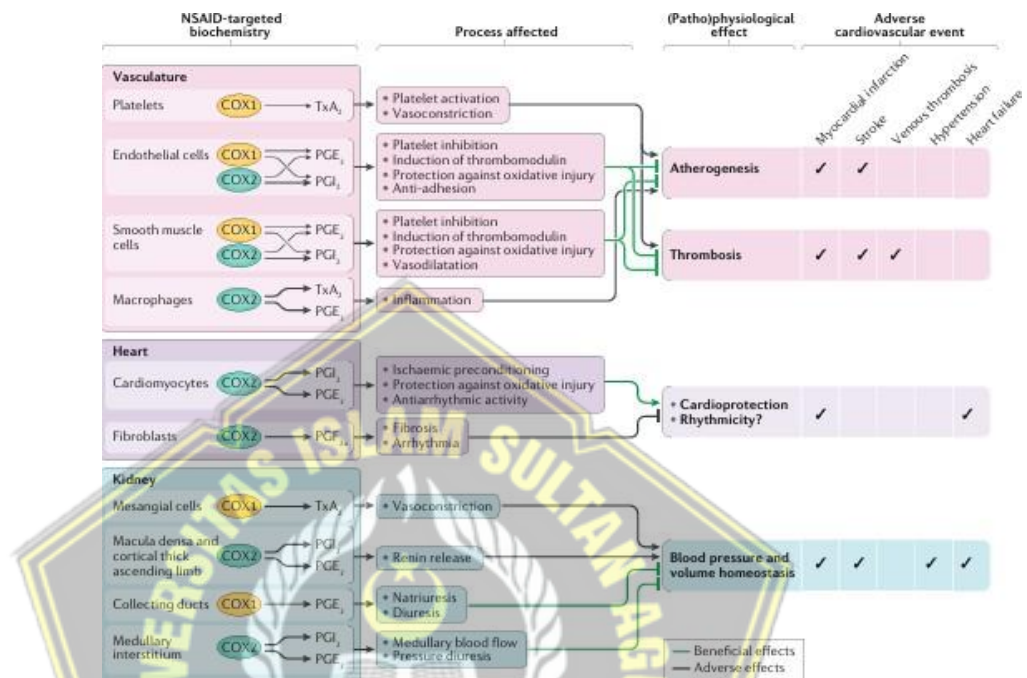
Interaksi antara NSAID dan fosfolipid serta pelepasan fosforilasi oksidatif merusak sel-sel usus dan meningkatkan permeabilitas gastrointestinal. Penghambatan COX mengurangi aliran darah mikrovaskular, dan faktor agresif luminal memodifikasi dan memperkuat reaksi ini, yang menyebabkan peradangan, erosi, dan ulkus. Agresor luminal utama adalah asam dan pepsin di lambung serta asam, empedu, dan bakteri di usus halus (lihat **Gambar 4.1**).



Gambar 4.2 Mekanisme kerusakan gastrointestinal akibat NSAID

Telah banyak penelitian tentang patogenesis kerusakan gastrointestinal yang diinduksi NSAID. NSAID menghambat prostaglandin-endoperoxidase synthase 1 (PTGS1 atau siklooksigenase [COX] 1) dan COX2, yang diyakini memediasi kerusakan gastrointestinal. Penurunan kadar prostaglandin mukosa yang diinduksi NSAID (didorong oleh penghambatan COX1) berkorelasi dengan kerusakan lambung dan usus halus, yang dapat dilemahkan dengan pemberian prostaglandin eksogen. Karena COX2 tidak diekspresikan secara konstitutif di saluran gastrointestinal, inhibitor selektif COX2 dianggap lebih aman daripada NSAID konvensional. Mekanisme kerusakan lambung yang diusulkan

melibatkan peningkatan sekresi asam lambung yang dimediasi prostaglandin, penurunan sekresi mukus dan bikarbonat, penurunan proliferasi sel, dan penurunan aliran darah mukosa (Bjarnason dkk, 2018).



Gambar 4.3 Mekanisme yang mendasari kejadian kardiovaskular dan ginjal yang merugikan terkait dengan NSAID. Produk siklooksigenase 1 (COX1) dan COX2 dalam pembuluh darah, jantung, dan ginjal, proses yang terpengaruh, efek fisiologis terkait yang menguntungkan dan merugikan, serta pengaruh terhadap sistem kardiovaskular yang dapat timbul akibat penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID). PG, prostaglandin; TxA₂, tromboksan (Schjerning AM dkk, 2020).

4.2.2 Klasifikasi Obat NSAID Selektif dan Non Selektif

1. Selective

Terdapat empat jenis obat yang termasuk selektif dalam menyumbat enzim COX-2. Kemudian terdapat satu jenis obat yang masih di bawah pengawasan yaitu Lumiracoxib (Prexige). Berikut ke empat jenis obat-obatan tersebut :

- a. Celecoxib (celebrex, solexa, artilog) diberikan dengan dosis 100mg atau 200mg hingga 3 kali sehari. Efek sampingnya mual, sakit kepala, muntah, pusing, dispepsia.
- b. Rofecoxib (vioxx, cox ill, arofexx) diberikan dengan dosis 50mg/hari. Efek sampingnya diare, sakit kepala, mual, infeksi saluran pernapasan atas.
- c. Valdecoxib (bextra) diberikan dengan dosis 40mg/hari. Efek sampingnya mual, muntah, sakit perut, pusing, perut kenyang.
- d. Parecoxib (dynastat, rayzon, xapit) diberikan dengan dosis 20-40mg/hari secara intravena.

2. Non-Selective

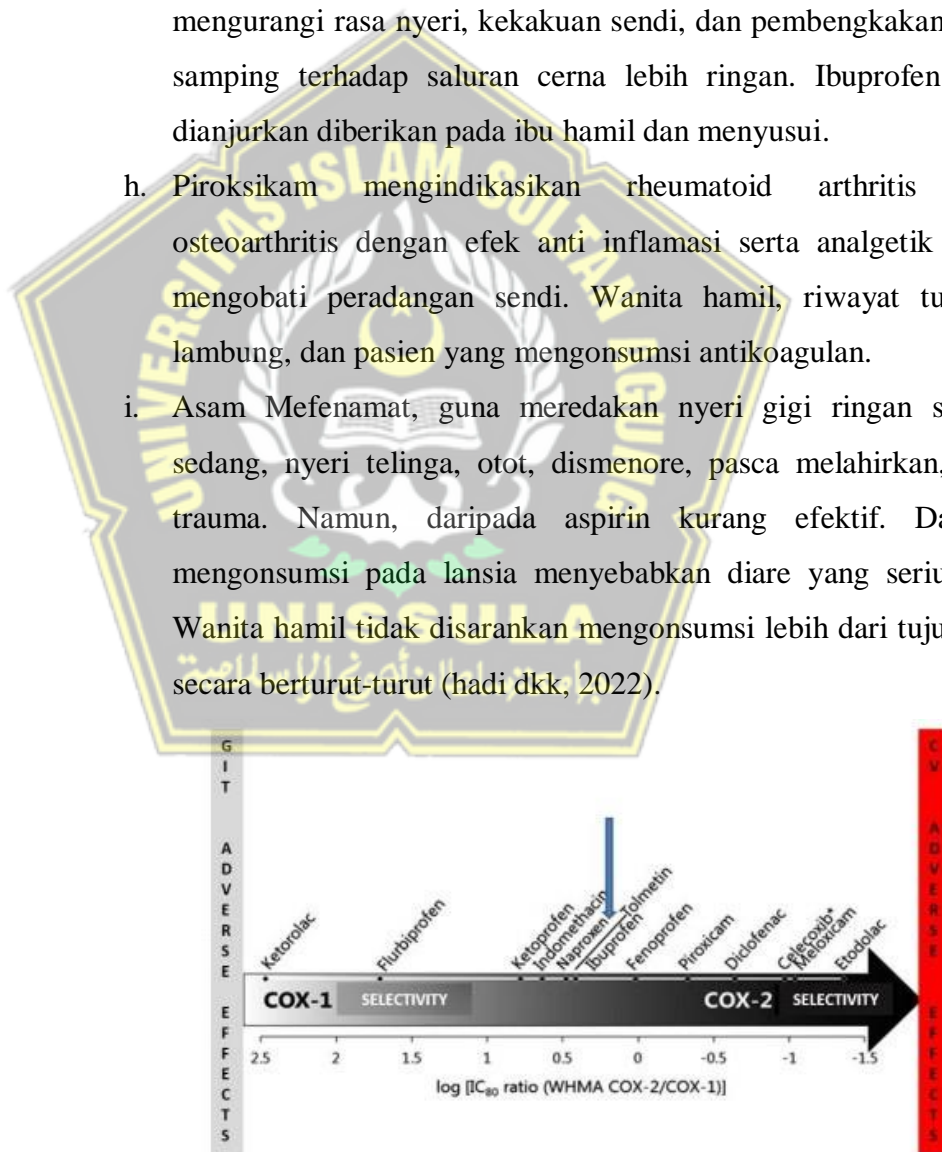
Pada jenis ini mengakibatkan penyumbatan COX-1 dan COX-2.

Berikut golongan dari obat-obat non-selektif :

- a. Paracetamol sering digunakan di Indonesia sebagai obat analgesik dan antipiretik. Penggunaan obat ini tidak boleh untuk jangka panjang, karena dapat menyebabkan nefropati analgesic. Dosis toksik paracetamol, menyebabkan nekrosis hati, tubuli renalis, dan koma hipoglikemik.
- b. Fenilbutazon digunakan secara eksklusif untuk jenis obat analgesic dan antipiretik, sebab mempunyai antiinflamasi yang sedikit.
- c. Diklofenak berisiko besar daripada indometasin. Kemudian, mengurangi konsentrasi asam arakidonat bebas di leukosit untuk mengubah pelepasan atau penyerapan asam lemak.
- d. Diklofenak memiliki potensi yang lebih besar daripada indometasin. Selain itu diklofenak dapat menurunkan konsentrasi intrasel arakidonat bebas dalam leukosit dengan mengubah pelepasan atau pengambilan asam lemak.
- e. Asetosal banyak digunakan karena dapat menghilangkan nyeri ringan sampai sedang, seperti Asetosal sakit kepala, nyeri otot, dan nyeri sendi. Obat ini dapat menghilangkan rasa nyeri secara perifer

melalui penghambatan pembentukan prostaglandin di tempat inflamasi, serta menurunkan suhu tubuh dengan cepat dan efektif.

- f. Indometasin mempunyai efek anti inflamasi, analgesik dan antipiretik. Karena toksisitasnya, indometasin tidak dianjurkan diberikan pada anak, wanita hamil, pasien dengan gangguan psikiatri dan pasien dengan penyakit lambung.
- g. Ibuprofen merupakan obat analgesik dengan anti inflamasi yang tidak terlalu kuat. Indikasi Ibuprofen antara lain reumatik arthritis, mengurangi rasa nyeri, kekakuan sendi, dan pembengkakan. Efek samping terhadap saluran cerna lebih ringan. Ibuprofen tidak dianjurkan diberikan pada ibu hamil dan menyusui.
- h. Piroksikam mengindikasikan rheumatoid arthritis serta osteoarthritis dengan efek anti inflamasi serta analgetik untuk mengobati peradangan sendi. Wanita hamil, riwayat tungkai lambung, dan pasien yang mengonsumsi antikoagulan.
- i. Asam Mefenamat, guna meredakan nyeri gigi ringan sampai sedang, nyeri telinga, otot, dismenore, pasca melahirkan, serta trauma. Namun, daripada aspirin kurang efektif. Dampak mengonsumsi pada lansia menyebabkan diare yang serius dan Wanita hamil tidak disarankan mengonsumsi lebih dari tujuh hari secara berturut-turut (hadi dkk, 2022).



Gambar 4.4. Selektivitas relative COX1 dan COX2 untuk NSAID
(Stoev dkk, 2021).

Keterbatasan penelitian ini yang hanya berdasarkan berbagai literatur yang sudah ada, sehingga perlu penelitian lebih lanjut dengan menggunakan pembaruan metode dalam menganalisis efek samping NSAID agar didapatkan hasil yang lebih akurat serta bisa dilakukan penelitian secara langsung pada pasien.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

1.1. Kesimpulan

1. Golongan NSAID memiliki beberapa efek samping yang merugikan (ADR) diantaranya adalah gangguan saluran cerna, ginjal, dan kardiovaskuler. Gejala yang muncul seperti mual, pusing, ulu hati terasa nyeri, meningkatnya tekanan darah, dan terjadinya dispepsia.
2. Melalui mekanisme kerjanya, NSAID (Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid) menyebabkan gangguan pada saluran cerna, ginjal, dan kardiovaskular karena menghambat enzim siklooksigenase (COX), yang diperlukan untuk produksi prostaglandin. Penghambatan ini mengurangi perlindungan pada lapisan lambung, meminimalisir aliran darah ke ginjal, berdampak pada retensi cairan dan tekanan darah naik serta risiko masalah jantung.
3. Efek samping tersebut dipengaruhi beberapa faktor risiko yang meliputi usia, dosis, penggunaan obat secara bersamaan, dan penyakit penyerta.

1.2. Saran

Sebaiknya dilakukan penelitiann lebih lanjut dengan menggunakan pembaruan metode dalam menganalisis efek samping NSAID agar didapatkan hasil yang lebih akurat serta bisa dilakukan penelitian secara langsung pada pasien. Selain itu, perlu adanya tingkatan literatur seperti menggunakan literatur atau jurnal internasional sebagai acuan dalam melakukan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiansyah, E.V.P, dkk. 2021. Studi Literatur Efek Penggunaan Non-steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID) pada Sistem Gastrointestinal. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, v.5, n.1.
- Akbar, M, R. Difa, I. Herningtyas, N. L. Studi Obeservasional Pola Penggunaan Dan Tingkat Pengetahuan Tentang Anti Inflamai NonSteroid Pada Masyarakat Kelurahan Sungai Besar Pada Masyarakat Kelurahan Sungai Besar Kecamatan Banjarbaru Selatan. *Jurnal Pharmascience*, Vol. 8, No.2, Oktober 2021, hal: 29-39. ISSN 2355-5386.
- Arfania, M., Friyanto, D., Nurfarida Musfiroh, E., Ainun Sathi, F., Irawan, L., Dwi Yuliani, N., & Happy Herawati, S. (2023). Efek Samping Terhadap Pemakaian Analgetik Golongan Nsaid (Ibu Profen).
- Barkin, R. L. (2022). Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. www.americantherapeutics.com
- Bjarnason I. Carmelo Scarpignato, Erik Holmgren, Michael Olszewski, Kim D. Rainsford, and Angel Lanas. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology* 2018;154:500–514.
- Bordin, D. S., Livzan, M. A., Gaus, O. V., Mozgovoi, S. I., & Lanas, A. (2023). Drug-Associated Gastropathy: Diagnostic Criteria. In *Diagnostics* (Vol. 13, Issue 13). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
- Chamoun-Emanuelli, A. M., Bryan, L. K., Cohen, N. D., Tetrault, T. L., Szule, J. A., Barhoumi, R., & Whitfield-Cargile, C. M. (2019). NSAIDs disrupt intestinal homeostasis by suppressing macroautophagy in intestinal epithelial cells. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51067-2>
- Dhedie Prasatia Sam, A., Mula Putra, F., Muslim Indonesia, U., Orthopedi dan Traumatologi, B., & Kedokteran, F. (2024). *Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Tingkat Keberhasilan Terapi pada Fraktur Tertutup dan Terbuka: Literature Review*.

- Ehizokhale Akhiden, P., John Fasipe, O., & Ohumagho Isah, A. (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. https://doi.org/10.4103/jcrsm.jcrsm_20_18
- Flood , Rathmell, James P.,, Urman, Richard D.,, P. *Stoelting's Pharmacology & Physiology In Anesthetic Practice.*; 2022.
- Gondo, C. C. ., Pribadi, F., Aini, N., Manyering, G. G., Arifah, I. M. ., & Gondo, Z. A. (2022). Pengaruh NSAIDS Sebagai Golongan Non-Opiod pada Pasien Gout: Review Literatur. *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*, 12(4), 795802. Retrieved from <http://journal2.stikeskendal.ac.id/index.php/PSKM/article/view/344>
- Hadi, Florence, Arini, Ni Luh, Ummul., Menggagas Pengaruh Nsaid Terhadap Keberhasilan Penyembuhan Dari Asam Urat (Gout) Dan Covid-19. *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*, 12(04)., 2022.
- Hanifah, H., Tiadeka, P., & Aulia, R. (2021). Non-Steroid Inflammation (Nsaid) Drug Selling Profile Based On Self-Medication Service at Mida Farma I Drugstore Gresik. *PHARMADEMICA: Jurnal Kefarmasian Dan Gizi*, 1(1), 24–29. <https://doi.org/10.54445/pharmademica.v1i1.8>
- Idacahyati, K., Nofianti, T., Aswa, G. A., & Nurfatwa, M. (2019). Hubungan Tingkat Kejadian Efek Samping Antiinflamasi NonSteroid dengan Usia dan Jenis Kelamin. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 6(2), 56.
- Khumaeroh, A., & Sukmarini, L. (2022). Manajemen Nyeri Akut pada Pasien dengan Batu Ureter Level UVJ dan Batu Ginjal Dextra. *Journal of Telenursing (JOTING)*, 4(2), 1012–1020. <https://doi.org/10.31539/joting.v4i2.3703>
- Kinoshita, Y., Ishimura, N., & Ishihara, S. (2018). Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 24(2), 182–196. <https://doi.org/10.5056/jnm18001>
- Maidatuz Zulfa, I., Ilmu Farmasi Klinik, B., Manajemen, dan, & Farmasi Surabaya, A. (2018). Artikel Penelitian. *Journal of Pharmacy and Science*, 3(1). www.drugs.com

- McEvoy, L., Carr, D. F., & Pirmohamed, M. (2021). Pharmacogenomics of NSAID-Induced Upper Gastrointestinal Toxicity. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.684162>
- Musa, S., Purwaningsihb, D., Latamac, A. A., Tinggi, S., Farmasi, I., & Abstrak, M. (2023). Seminar Nasional Kefarmasian STIFA Makassar Kajian Pola Pengobatan Congestive Heart Failure (CHF) Terhadap Kejadian Adverse Drug Reaction (ADR) Di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar Study Of Treatment Patterns Of Congestive Heart Failure (CHF) In Adverse Drug Reaction (ADR) Events at Education Hospital, Hasanuddin University, Makassar.
- Permata A, Nur Azmi R, 2023. Analisis Faktor Risiko Kejadian Adverse Drug Reaction Obat Anti Inflamasi NonSteroid Pada Pasien Gout Risk Factor Analysis of Adverse Drug Reaction of Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug in Gout Patients. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol. 21 No. 01.
- Parhan & Gulo, 2019. Pengaruh Kecepatan Pembentukan Tukak Lmabung Terhadap Pemberian Berbagai Golongan NSAID Pada Tikus Jantan. *JURNAL FARMASIMED (JFM)* (2019) 1(2) 8-17.
- Putri Aprilia, M., Septiyana, R., Suwarni, S., Studi Sarjana Farmasi, P., Tinggi Ilmu Kesehatan Kendal, S., & Tinggi Ilmu Farmasi Nusaputera, S. No 01 | (2024) Studi Farmakovigilans Obat Antidiabetes Oral Pada Pasien Diabetes. In *Jurnal Pembangunan dan Kemandirian Kesehatan* (Vol. 01).
- Safitri A N, Siti Chaerani Djen Amar², Evi Nursanti Rukmana. Penelitian teori pengembangan koleksi Edward Evans di perpustakaan melalui database Google Scholar. *Informatio: Journal of Library and Information Science* Vol. 4, No. 2 (May 2024) 133-148 ISSN 2775-0043.
- Schjerning A M, Patricia McGettigan, Gunnar Gislason. Cardiovascular effects and safety of (non- aspirin) NSAIDs. *Nature reviews | Cardiology*. (2020).
- Stove SV, Stanislav Radoslavov G, Vasil G, Madzharov, Hristina Viktorova Lebanova. Naproxen in Pain and Inflammation – A Review. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research (eIJPPR)*. 2021.1(1).

- Sohail R, Mathew M, Patel KK, Reddy SA, Haider Z, Naria M, Habib A, Abdin ZU, Razzaq Chaudhry W, Akbar A. Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Gastroprotective NSAIDs on the Gastrointestinal Tract: A Narrative Review. *Cureus*. 2023 Apr 3;15(4):e37080. doi: 10.7759/cureus.37080. PMID: 37153279; PMCID: PMC10156439.
- Soleha, M., Isnawati, A., Fitri, N., Adelina, R., Soblia, H. T., & Winarsih, W. (2018). Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonstreoid di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 109–117. <https://doi.org/10.22435/jki.v8i2.316>
- Surya Nata, A., Kurniawati, D., Herawati, A., Studi Sarjana Farmasi, P., Kesehatan, F., Sari Mulia, U., & Studi Promosi Kesehatan, P. (2023). Studi Rasionalitas Penggunaan Obat Rheumatoid Arthritis Pada Pasien Rawat Jalan Di Rumah Sakit Umum Daerah Ulin Wilayah Banjarmasin.
- Wahidah P K, Dyah Wulan Sumekar Rengganis Wardani², Rekha Nova Iyos. Penggunaan OAINS sebagai Faktor Risiko Dispepsia: Tinjauan Literatur. *Medula*, Volume 14. Nomor 10 (2024).
- Wika Gita Septiadi, G., Nugrahini, L., Putu Desy Puspaningrat, L., & Tinggi Ilmu Kesehatan Buleleng Jl Raya Air Sanih, S. (2024). Proper Analysis Of Drugs And Appropriate Doses Of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Ains) At Ina Farma Pharmacy For The 2022/2023 Period. *Jurnal Farmasi Kryonaut*, 3(1). <https://doi.org/10.59969/jfk>.
- Williamson P O, MLS, MS, AHIP; Christian I. J. Minter, Exploring PubMed as a reliable resource for scholarly communications services. *MSLIS. ORIGINAL INVESTIGATION. Journal of the Medical Library Association*,. (2019).