

## Pengaruh Penyakit Penyerta terhadap Toksisitas Obat Metamizole

Athira Syafika<sup>1</sup>, Syarifah NYRS Assegaf<sup>2\*</sup>, Mistika Zakiah<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

Email: nurulyanti@medical.untan.ac.id

### ABSTRAK

Metamizole merupakan obat yang memiliki efek analgesik, antipiretik, dan spasmolitik. Metamizole diketahui memiliki toksisitas yang dipengaruhi oleh penyakit penyerta, dosis dan interaksi obat. Hal ini yang menjadi salah satu latar belakang bagi peneliti untuk membahas lebih lanjut terkait pengaruh penyakit penyerta terhadap toksisitas metamizole. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh penyakit penyerta terhadap toksisitas obat metamizole. Desain penelitian yang digunakan adalah *literature review* dan data yang digunakan berasal dari *Google Scholar*, *PubMed*, dan *Science Direct*. Hasil dari *review* sepuluh jurnal menunjukkan bahwa adanya pengaruh penyakit penyerta seperti kardiovaskular, autoimun, infeksi virus, *acute liver injury*, kanker dan asma terhadap toksisitas obat metamizole. Pengaruh ini sering kali diperberat oleh interaksi obat seperti obat aspirin, antibiotik, antikonvulsan, dan cDMARD (*methotrexate*). Kesimpulan *review* ini adalah adanya pengaruh penyakit penyerta terhadap toksisitas obat metamizole. Penyakit penyerta tersebut antara lain adalah kardiovaskular yang dapat menyebabkan MACCE ( $P < 0,001$ ), autoimun yang dapat meningkatkan resiko agranulositosis dengan OR 2,28 (CI 95%: 1,294,04), infeksi virus, *acute liver injury*, kanker dan asma.

**Kata Kunci:** Penyakit Penyerta, Toksisitas, Metamizole, Interaksi Obat, Efek Samping Obat

### ABSTRACT

*Metamizole is a drug that has analgesic, antipyretic, and spasmolytic effects. Metamizole is known to have a toxicity that is influenced by comorbidities, dosage, and drug interactions. This is one of the backgrounds for researchers to discuss further regarding the effect of co-morbidities on metamizole toxicity. This study aims to examine the effect of comorbidities on the toxicity of the metamizole. The research design used was*

*a literature review and the data used came from Google Scholar, PubMed, and Science Direct. The results of a review of ten journals showed that there was an influence of comorbidities such as cardiovascular, autoimmune, viral infections, acute liver injury, cancer, and asthma on the toxicity of the metamizole. This effect is often exacerbated by drug interactions such as aspirin, antibiotics, anticonvulsants, and cDMARD (methotrexate). The conclusion of this study is that there is an effect of comorbidities on the toxicity of the metamizole. These comorbidities include cardiovascular disease that can cause MACCE ( $P < 0.001$ ), autoimmune which can increase the risk of agranulocytosis with an OR of 2.28 (95% CI: 1.29 4.04), viral infections, acute liver injury, cancer and asthma.*

**Keywords:** *Co-morbidities, Metamizole, Toxicity, Drug Interactions, Drug Side Effect*

## I. PENDAHULUAN

Metamizole atau sering disebut *dipyrone* merupakan obat yang sering digunakan dan telah diperkenalkan ke pasar sejak lama. Obat ini telah banyak di pasaran dengan berbagai merek yang ada. Obat ini memiliki efek analgesik, antipiretik, dan spasmolitik (Nurfita *et al.*, 2018). Metamizole merupakan obat golongan antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang memiliki tolerabilitas gastrointestinal yang baik sehingga obat ini diterapkan secara luas di seluruh dunia. Metamizole dinilai lebih efektif digunakan pada pasien gangguan hati dibanding parasetamol. Suatu penelitian telah membuktikan pasien dengan gangguan hati yang menggunakan parasetamol memiliki peningkatan enzim hati dan bilirubin yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan pasien yang menggunakan metamizole (Lutz, 2019). Hal ini membuktikan bahwa penggunaan metamizole pada pasien dengan gangguan hati dinilai cukup aman

dibandingkan dengan menggunakan parasetamol. Walaupun memiliki banyak keunggulan sebagai obat analgesik dan antipiretik, penggunaan yang tidak tepat dari metamizole dapat menyebabkan toksisitas obat (Sulistiani *et al.*, 2018). Beberapa hal yang dapat menyebabkan toksisitas obat metamizole antara lain adalah dosis yang tidak tepat, interaksi obat lain yang digunakan, dan riwayat penyakit penyerta (Thekenet *et al.*, 2020).

Sediaan metamizole yang banyak tersedia di Indonesia adalah injeksi 1 gram. Dosis standar metamizole untuk orang dewasa dan remaja berusia lebih dari 15 tahun adalah 500-1.000 mg diberikan setiap 6-8 jam, dengan dosis maksimal 4.000 mg per hari. Dosis yang tidak tepat dari metamizole dapat menyebabkan efek samping (*European Medicines Agency*, 2018). Metamizole juga dapat menimbulkan beberapa toksisitas saat berinteraksi dengan obat lain. Ketika berinteraksi dengan

sulfonilurea dapat menyebabkan hipoglikemia dan dapat menyebabkan kejang saat berinteraksi dengan levofloxacin (Nikolova *et al.*, 2012). Selain itu, penggunaan metamizole bersamaan dengan obat antihipertensi seperti *angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor*, *beta blocker*, *angiotensin receptor blocker (ARB)*, dan diuretik dapat menyebabkan gangguan pengendalian tekanan darah (Theken *et al.*, 2020). Selain dosis yang tidak sesuai dan interaksi dengan obat lain, penyakit penyerta juga dapat menjadi faktor terjadinya toksisitas pada obat metamizole. Menurut sebuah jurnal dipaparkan bahwa penyakit *autoimmune* dapat meningkatkan risiko agranulositosis pada pasien yang mengonsumsi metamizole (Hoffmann *et al.*, 2020). Masih sedikit penelitian yang menjelaskan tentang pengaruh penyakit penyerta. Hal ini yang menjadi salah satu latar belakang bagi peneliti untuk membahas lebih lanjut terkait pengaruh penyakit penyerta terhadap toksisitas metamizole.

## II. METODE

*Literature review* adalah desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini. Penelitian *literature review* ini bertujuan untuk mencari tahu pengaruh penyakit penyerta terhadap toksisitas metamizole melalui informasi dan data-

data akurat dari jurnal ilmiah atau penelitian terdahulu yang sudah ada. Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder. Data yang diperoleh berupa jurnal dan artikel resmi yang berasal dari *Google Scholar*, *PubMed*, dan *Science Direct*.

## III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelusuran di *Google Scholar*, *PubMed*, dan *Science Direct* dengan kata kunci dan sinonim yang telah ditentukan, didapatkan 4.592 jurnal yang sesuai. Pencarian kata kunci penyakit penyerta dan toksisitas metamizole beserta sinonimnya disajikan dalam Tabel I.

Jurnal yang sesuai kemudian disaring dan didapatkan 2.741 jurnal yang diterbitkan pada tahun 2016 sampai 2021. Kemudian 2.741 jurnal disaring lagi menjadi 23 jurnal dengan abstrak dan isi yang sesuai dengan topik penelitian dan memiliki metode penelitian yang jelas. Selanjutnya didapat 10 sampel jurnal yang akan direview peneliti karena sesuai dengan kriteria inklusi. Diagram prisma yang menjelaskan langkah-langkah seleksi jurnal yang terbukti valid dan lengkap serta sesuai dengan topik penelitian dapat dilihat di Gambar 1.

Sepuluh jurnal yang dianalisis memiliki latar belakang yang sama yaitu menjelaskan tentang pengaruh berbagai

penyakit penyerta terhadap toksisitas metamizole. Perbedaan dari sepuluh jurnal ini terletak pada jenis penyakit penyerta dan berbagai toksisitas yang dapat terjadi pada penggunaan metamizole. Selain pengaruh penyakit penyerta terhadap toksisitas metamizole, beberapa jurnal yang dianalisis juga menjelaskan obat-obat yang dapat berinteraksi dengan metamizole sehingga menyebabkan berbagai macam toksisitas (Polzin *et al.*, 2021). Perbandingan jurnal berdasarkan jenis penyakit penyerta dan toksisitas metamizole yang terjadi dapat dilihat pada Tabel II.

Dari sepuluh jurnal tersebut, diketahui penyakit penyerta terbanyak

yang dibahas dan dapat menyebabkan toksisitas metamizole adalah penyakit penyerta kardiovaskular. Pasien dengan penyakit penyerta kardiovaskular umumnya sering menggunakan aspirin sebagai antiplatelet. Aspirin memberikan efek antiplateletnya dengan asetilasi serin 530 yang ireversibel di dekat situs aktif COX-1 (Santos-Gallego & Badimon, 2021). Hal ini akan menghambat pembentukan prostaglandin dan produksi thromboxan A<sub>2</sub> yang memiliki kemampuan untuk menginduksi agregasi platelet. Metamizole memberikan efek analgesiknya dengan ikatan hidrogen reversible bersama serin 530 dan tirosin 385 di COX-1 (Dannenberg *et al.*, 2019).

**Tabel I.** Pencarian kata kunci penyakit penyerta dan toksisitas metamizole beserta sinonimnya (Ghafar, 2015)

Database	Kata Kunci		
	Penyakit Penyerta/ <i>Comorbidities</i> , Penyakit Komorbid, Penyakit Multi-faktorial (#S1)	Toksisitas Metamizole/ <i>Metamizole Toxicity</i> , Efek Samping Metamizole/ <i>Metamizole Adverse Effect</i> , Keracunan Metamizole (#S2)	(#S1) AND (#S2)
Google Scholar	1.563.012 jurnal	5.580 jurnal	3.997 jurnal
PubMed	484.670 jurnal	959 jurnal	429 jurnal
Science Direct	438.430 jurnal	671 jurnal	166 jurnal
<b>Total Jurnal</b>			4.592 jurnal

Perlu diketahui bahwa waktu paruh plasma aspirin adalah 20 menit. Sedangkan, waktu paruh plasma

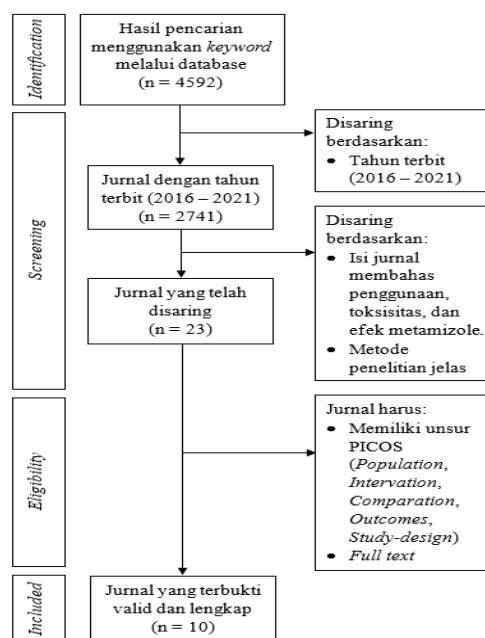
metamizole jauh lebih lama yaitu 2 jam. Maka tidak mustahil bila akses aspirin ke COX-1 dapat dihambat oleh metamizole

(karena memiliki situs kerja yang sama) sehingga meningkatkan reaktivitas platelet dan menyebabkan MACCE ( $P < 0,001$ ) (Polzin *et al.*, 2021). Tindakan yang dapat dilakukan untuk menghindari hal ini adalah dengan menganjurkan pasien untuk mengonsumsi aspirin 30 menit sebelum metamizole. Asupan oral dan dosis yang rendah dari penggunaan aspirin bersama metamizole juga dapat mengurangi terjadinya reaktivitas platelet (Dannenber *et al.*, 2019).

Penyakit penyerta selanjutnya yang banyak dibahas adalah penyakit *autoimmune*. Penyakit autoimun sendiri merupakan salah satu faktor resiko terjadinya agranulositosis (Andrès *et al.*, 2019). Penggunaan metamizole juga dapat menyebabkan agranulositosis karena metamizole dapat menimbulkan toksisitas di sel progenitor yang ada di sumsum tulang (Rudin *et al.*, 2019). Sehingga penggunaan metamizole pada pasien dengan penyakit penyerta *autoimmune* tentu saja akan meningkatkan insidensi terjadinya agranulositosis. Hal ini dibuktikan di dalam jurnal 3 dengan nilai *odd ratio* 2,28 (CI 95%: 1,294,04) (Hoffmann *et al.*, 2020). Agranulositosis ini cukup berbahaya dan dapat menyebabkan kematian.

Pasien dengan penyakit autoimun sering menggunakan obat *methotrexate*. Lebih dari setengah kasus di jurnal 3

(50.7%) mengalami agranulositosis akibat penggunaan kombinasi metamizole dan *methotrexate* (Hoffmann *et al.*, 2020). *Methotrexate* sendiri diketahui merupakan obat yang bersifat *myelotoxic* (dapat merusak sumsum tulang) (Sierocinski *et al.*, 2021). Maka penggunaan metamizole yang bersifat toksik di sel progenitor sumsum tulang bersama *methotrexate* yang dapat merusak sumsum tulang dapat menyebabkan peristiwa agranulositosis. *Rheumatoid arthritis* merupakan salah satu penyakit autoimun. Penggunaan metamizole bersama *cDMARD* (*conventional disease-modifying antirheumatic drugs*) yang merupakan obat dari *rheumatoid arthritis* diketahui dapat menyebabkan kelainan hematologi (Pflugbeil *et al.*, 2020).



**Gambar 1.** Diagram prisma seleksi jurnal pengaruh penyakit penyerta terhadap toksisitas metamizole (Page *et al.*, 2021).

**Tabel II.** Analisis perbandingan jurnal berdasarkan jenis penyakit penyerta dan toksisitas metamizole yang terjadi (Bailey *et al.*, 2019)

Jurnal	Jenis penyakit penyerta	Toksistas metamizole yang terjadi
1	<i>Acute liver injury</i>	<i>Acute liver failure</i>
2	Hipertensi dan <i>chronic pulmonary</i>	Agranulositosis
3	<i>Autoimmune</i>	Agranulositosis
4	Hepatitis C	Leukopenia
5	COVID-19	Neutropenia
6	Kanker, infeksi virus dan penyakit kardiovaskular	ACDR ( <i>Adverse cutaneous drug reactions</i> )
7	Kanker, <i>rheumatoid arthritis</i> , gagal ginjal kronis, dan infeksi virus	SJS ( <i>Stevens-johnson syndrome</i> )
8	Penyakit kardiovaskular	MACCE ( <i>Major adverse cardiac and cerebrovascular events</i> )
9	<i>Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis</i>	Kelainan hematologi
10	Asma, penyakit kardiovaskular	<i>Bronchospasm</i> , agranulositosis

Penyakit penyerta lain yang dapat menimbulkan toksistas metamizole adalah infeksi virus. Infeksi virus seperti hepatitis C dan COVID-19 terbukti dapat meningkatkan ADR (*adverse drug reaction*) obat. Salah satunya adalah metamizole. Penggunaan metamizole pada pasien dengan infeksi virus diketahui dapat mempengaruhi mekanisme imun berupa aktivasi sel T. Hal ini dapat mempengaruhi rekrutmen neutrofil sehingga terjadi perubahan pada *blood count* (Lerman *et al.*, 2021). Akibatnya bila seseorang dengan penyakit penyerta infeksi virus rentan mengalami kelainan hematologi (seperti leukopenia dan neutropenia). Hal ini dibuktikan pada jurnal 4 yang menyatakan bahwa penyakit infeksi virus seperti hepatitis C meningkatkan resiko terjadinya leukopenia

pada pasien yang mengonsumsi metamizole dengan nilai odd ratio 11,59 (CI 95%: 1,35 – 99,78) (P=0.026) (Blaser *et al.*, 2017).

*Acute liver injury* merupakan salah satu penyakit penyerta yang dapat menimbulkan toksistas metamizole. Metamizole adalah obat yang dimetabolisme di hati dengan bantuan sitokrom P450. Metamizole juga diketahui memiliki sifat lipofilitas yang tinggi sehingga sering menyebabkan *acute liver failure* (Weber *et al.*, 2021). Lipofilitas adalah kemampuan senyawa kimia untuk larut kedalam lemak, minyak, lipid, maupun pelarut non-polar seperti heksana atau toluena (Lobo, 2020). Insidensi *acute liver failure* yang disebabkan oleh penggunaan metamizole (terutama dengan dosis yang tinggi) akan meningkat pada

pasien dengan penyakit penyerta *acute liver injury* (Weber *et al.*, 2021).

Kanker adalah penyakit akibat pertumbuhan tidak normal dari sel-sel pada jaringan tubuh yang mengalami mutasi dan perubahan struktur biokimia. Kanker adalah salah satu penyakit penyerta yang dapat mempengaruhi toksisitas dari metamizole. Seperti yang telah dijelaskan di jurnal 7, pasien dengan penyakit penyerta kanker yang mengonsumsi metamizole dapat meningkatkan resiko terjadinya SJS (OR 14 (CI 95%: 2,8 – 71) (Rodríguez-Martín *et al.*, 2018). Hal ini terjadi karena pasien yang alergi metamizole dan mengalami kanker akan mengalami aktivasi sel T (termasuk CD4 dan CD8) secara berlebihan yang akan meningkatkan destruksi keratinosit di kulit sehingga terjadi SJS (Dewi, 2019). Terakhir penyakit penyerta yang dibahas adalah asma. Penggunaan metamizole dapat meningkatkan insidensi terjadinya *bronchospasm* pada pasien asma. Hal ini dikarenakan metamizole dapat memicu reaksi alergi dan menyebabkan terjadinya serangan asma (ditandai dengan *bronchospasm*) (Miljković *et al.*, 2018).

Selain penyakit penyerta, penggunaan obat tertentu dapat meningkatkan insiden terjadinya toksisitas dari metamizole. Seperti obat-obat yang telah dijelaskan sebelumnya. Antibiotik

juga dapat menyebabkan toksisitas metamizole berupa agranulositosis. Terutama antibiotik golongan beta-laktam seperti amoxicillin, piperacillin, dan flucloxacillin (Munir *et al.*, 2022). Selain antibiotik, ada lagi obat yang dapat mempengaruhi toksisitas metamizole. Obat tersebut adalah antikonvulsan. Antikonvulsan dapat meningkatkan insidensi toksisitas dari metamizole berupa ACDR. Hal ini berhubungan dengan peningkatan limfosit atipikal dalam infiltrat dermal pada pasien yang menggunakan antikonvulsan dan metamizole (Ott, 2011).

#### IV. KESIMPULAN

Dari *review* sepuluh jurnal di atas menunjukkan bahwa adanya pengaruh penyakit penyerta terhadap toksisitas obat metamizole. Penyakit penyerta tersebut antara lain adalah kardiovaskular yang dapat menyebabkan MACCE (P<0,001), autoimun yang dapat meningkatkan resiko agranulositosis dengan *odd ratio* 2,28 (CI 95%: 1,294,04), Hepatitis C yang dapat meningkatkan resiko leukopenia dengan *odd ratio* 11,59 (CI 95%: 1,3599,78), COVID-19 yang dapat menyebabkan neutropenia, *acute liver injury* yang dapat menyebabkan *acute liver failure* (P=0.03), kanker yang dapat meningkatkan resiko SJS dengan *odd ratio* 14 (CI 95%: 2,871) dan asma.

Pengaruh ini sering kali diperberat oleh interaksi obat yang digunakan pasien untuk menangani penyakit penyerta tersebut. Seperti obat aspirin yang dapat meningkatkan reaktivitas platelet jika digunakan bersama metamizole dan obat *methotrexate* yang dapat meningkatkan insidensi terjadinya agranulositosis jika digunakan bersama metamizole. Selain itu ada antibiotik golongan beta-laktam, antikonvulsan, dan cDMARD.

Dengan adanya *literature review* ini, diharapkan tenaga medis menjadi lebih paham dan berhati-hati dalam persepsian metamizole khususnya pada pasien dengan penyakit penyerta tertentu. Sehingga pasien dapat sembuh lebih cepat dan terhindar dari komplikasi lain yang lebih parah.

#### KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Andrès, E., Villalba, N. L., Zulfiqar, A. A., Serraj, K., Mourot-Cottet, R., & Gottenberg, J. E. (2019). State of art of idiosyncratic drug-induced neutropenia or agranulocytosis, with a focus on biotherapies. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9). <https://doi.org/10.3390/jcm8091351>
- Bailey, C. J., Drummond, M. J., & Ward, P. R. (2019). Food literacy programmes in secondary schools: A systematic literature review and narrative synthesis of quantitative and qualitative evidence. *Public Health Nutrition*, 22(15), 2891–2913. <https://doi.org/10.1017/S1368980019001666>
- Blaser, L., Hassna, H., Hofmann, S., Holbro, A., Haschke, M., Rätz Bravo, A., Zeller, A., Krähenbühl, S., & Taegtmeyer, A. (2017). Leucopenia associated with metamizole: a case-control study. *Swiss Medical Weekly*, 147(May), w14438. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14438>
- Dannenber, L., Petzold, T., Achilles, A., Naguib, D., Zako, S., Helten, C., M'Pembele, R., Mourikis, P., Podsvyadek, Y., Grandoch, M., Levkau, B., Zeus, T., Kelm, M., Hohlfeld, T., & Polzin, A. (2019). Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve aspirin antiplatelet effects in dipyron co-medicated chronic artery disease patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(1), 13–20. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2560-z>
- Dewi, C. C. (2019). Tinjauan atas Stevens-Johnson Syndrome dan Toxic Epidermal Necrolysis. *Cermin Dunia Kedokteran*, 46(7), 55–59. <http://www.cdkjournal.com/index.php/CDK/article/view/457>
- European Medicines Agency. (2018). *Assessment Report: Metamizole-Containing Medicinal Products*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf) (diakses 18 Mei 2021)
- Ghafar, N. H. Universiti Kuala Lumpur, Malaysian, (2015). Systematic Literature Review: Mapping the Topology of a Decade of of the Talent Management Research. *South East Asia Journal of Contemporary*



- Business, Economics and Law, Vol. 6, Issue 2 (Apr.) ISSN 2289-1560, 6(2).*
- Hoffmann, F., Bantel, C., & Jobski, K. (2020). Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology, 126(2)*, 116–125. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13310>
- Lerman, T. T., Sagi, M., Shafir, Y., Sheena, L., Cohen, E., Goldberg, E., & Krause, I. (2021). A possible increased risk of metamizole-associated neutropenia among COVID-19 patients. *British Journal of Clinical Pharmacology, 87(7)*, 2902–2906. <https://doi.org/10.1111/bcp.14703>
- Lobo, S. (2020). Is there enough focus on lipophilicity in drug discovery? *Expert Opinion on Drug Discovery, 15(3)*, 261–263. <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1691995>
- Lutz, M. (2019). Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacology, 59(11)*, 1433–1442. <https://doi.org/10.1002/jcph.1512>
- Miljković, M., Rančić, N., Simić, R., Stamenković, D., & Dragojević-Simić, V. (2018). Metamizole: Current status of the safety and efficacy. *Hospital Pharmacology - International Multidisciplinary Journal, 5(3)*, 694–704. <https://doi.org/10.5937/hpimj1803694m>
- Munir, F., Javaid, H. W., Rana, M. B. M., & Shaukat, F. (2022). Ceftriaxone-Induced Reversible Agranulocytosis: A Case Report and Review of Drug-Induced Agranulocytosis. *Cureus, 14(3)*, 10–14. <https://doi.org/10.7759/cureus.23226>
- Nikolova, I., Tencheva, J., Voinikov, J., Petkova, V., Benbasat, N., & Danchev, N. (2012). Metamizole: A review profile of a well-known “forgotten” drug. Part I: Pharmaceutical and nonclinical profile. *Biotechnology and Biotechnological Equipment, 26(6)*, 3329–3337. <https://doi.org/10.5504/bbEq.2012.0089>
- Nurfita, Arifian, H., & Fadraersada, J. (2018). Analisis Biaya Minimal dan Efektivitas Biaya Penggunaan Analgesik Pada Pasien Bedah Sesar di Salah Satu Rumah Sakit Samarinda. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences, 8(November 2018)*, 75–80. <https://doi.org/10.25026/mpc.v8i1.306>
- Ott, H. (2011). Hypersensitivity Reactions to Drugs. *Harper’s Textbook of Pediatric Dermatology: Third Edition, 2*, 1–14. <https://doi.org/10.1002/9781444345384.ch183>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., & Moher, D. (2021). Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *Journal of Clinical Epidemiology, 134*, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.003>
- Pflugbeil, S., Böckl, K., Pongratz, R., Leitner, M., Graninger, W., & Ortner, A. (2020). Drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology International, 40(4)*, 511–521. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04526-3>
- Polzin, A., Dannenberg, L., Helten, C., Pöhl, M., Metzen, D., Mourikis, P., Dücker, C., Marschall, U., L’hoest, H., Hennig, B., Zako, S., Trojovský, K., Petzold, T., Jung, C., Levkau, B.,

- Zeus, T., Schrör, K., Hohlfeld, T., & Kelm, M. (2021). Excess mortality in aspirin and dipyron (Metamizole) co-medicated in patients with cardiovascular disease: A nationwide study. *Journal of the American Heart Association*, *10*(22), 1–11.  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022299>
- Rodríguez-Martín, S., Martín-Merino, E., Lerma, V., Rodríguez-Miguel, A., González, O., González-Herrada, C., Ramírez, E., Bellón, T., & de Abajo, F. J. (2018). Active surveillance of severe cutaneous adverse reactions: A case-population approach using a registry and a health care database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *27*(9), 1042–1050.  
<https://doi.org/10.1002/pds.4622>
- Rudin, D., Roos, N. J., Duthaler, U., & Krähenbühl, S. (2019). Toxicity of metamizole on differentiating HL60 cells and human neutrophil granulocytes. *Toxicology*, *426*(May), 152254.  
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.152254>
- Santos-Gallego, C. G., & Badimon, J. (2021). Overview of Aspirin and Platelet Biology. *American Journal of Cardiology*, *144*, S2–S9.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.12.018>
- Sierocinski, E., Angelow, A., Mainz, A., Walker, J., & Chenot, J. F. (2021). Patient safety in the treatment of rheumatic diseases: Laboratory monitoring in methotrexate treatment. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, *80*(5), 418–424.  
<https://doi.org/10.1007/s00393-021-00976-7>
- Sulistiani, N. D., Ardana, M., & Fadraersada, J. (2018). Studi Penggunaan Analgesik dan Antibiotik pada Pasien Fraktur. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, *8*(November), 89–96.  
<https://doi.org/10.25026/mpc.v8i1.308>
- Theken, K. N., Lee, C. R., Gong, L., Caudle, K. E., Formea, C. M., Gaedigk, A., Klein, T. E., Agúndez, J. A. G., & Grosser, T. (2020). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *108*(2), 191–200.  
<https://doi.org/10.1002/cpt.1830>
- Weber, S., Benesic, A., *et al.* (2021). Liver Injury Associated with Metamizole Exposure: Features of an Underestimated Adverse Event. *Drug Safety*, *44*(6), 669–680.  
<https://doi.org/10.1007/s40264-021-01049-z>