

## Kejadian Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan Asidosis Tubulus Ginjal pada Penggunaan Ibuprofen sebagai Obat *Over the Counter*

Ghina Nur Alifah<sup>1</sup>, Citra Yuliyanda Pardilawati<sup>2</sup>, Evi Kurniawaty<sup>3</sup>, Asep Sukohar<sup>4</sup>

<sup>1,2,4</sup>Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung,

<sup>3</sup>Bagian Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Ibuprofen adalah obat analgesik yang dapat didapatkan secara mudah oleh pasien karena termasuk ke dalam obat *over the counter* (OTC). Ibuprofen dalam penggunaannya dapat berisiko mengancam nyawa pasien yang mengonsumsinya secara salah. Ibuprofen termasuk dalam obat yang menyebabkan kerusakan pada organ ginjal atau nefrotoksik. Dalam dosis yang besar ibuprofen dilaporkan menyebabkan hipokalemia, rhabdomyolysis dan Asidosis tubulus ginjal. Penelusuran artikel dengan sumber data baik dari jurnal atau buku dengan keyword yang digunakan untuk memudahkan penelusuran. Artikel jurnal yang digunakan melalui case report menghimpun laporan kasus terjadinya Asidosis tubulus ginjal akibat penggunaan ibuprofen. Dalam beberapa laporan kasus yang ditemukan penggunaan obat ibuprofen sudah melebihi dosis yang ditetapkan untuk pengobatan OTC. Pasien dengan usia rata rata 41 tahun dan laporan berkisar dari usia 33 tahun hingga 63 tahun. Dengan pasien wanita mendominasi kasus yang dilaporkan. Penggunaan ibuprofen yang menyebabkan kejadian reaksi obat yang tidak diinginkan termasuk dalam tipe C yaitu Chronic untuk penggunaan obat terus menerus dan dalam jangka waktu yang panjang. Terapi non-farmakologi yang dapat dilakukan adalah diet dengan membatasi makanan penghasil asam dan meningkatkan makanan penghasil alkali. Penanganan yang dilakukan terhadap pasien dapat berupa resusitasi cairan, penggantian elektrolit melalui terapi alkali, dan terapi suportif menyesuaikan dengan kondisi klinis pasien. Terapi alkali menggunakan NaHCO<sub>3</sub> dan KHCO<sub>3</sub> dapat menjadi pengganti cairan dan memperbaiki asidosis serta hipokalemia.

**Kata kunci** : Asidosis tubulus ginjal, ibuprofen, reaksi obat yang tidak diinginkan

## Incident Adverse Drug Reaction Renal Tubular Acidosis of Ibuprofen Use as A Drugs Over the Counter

### Abstract

Ibuprofen is an analgesic drug that can be obtained easily by patients because it is an over the counter (OTC) drug. Ibuprofen when used can risk the lives of patients who consume it incorrectly. Ibuprofen is a drug that causes damage to the kidneys or is nephrotoxic. In large doses ibuprofen has been reported to cause hypokalemia, rhabdomyolysis and renal tubular acidosis. Article searches with data sources from either journals or books with keywords used to facilitate searches. Journal articles used through case reports collect case reports of renal tubular acidosis due to the use of ibuprofen. In some of the case reports found, the use of ibuprofen had exceeded the dose set for OTC treatment. Patients with an average age of 41 years and reports ranged in age from 33 years to 63 years. Female patients has dominated the reported cases. The use of ibuprofen that caused the adverse drug reaction event belongs to type C, which is Chronic for continuous and long-term use of the drug. Non-pharmacological therapy that can be done is diet by limiting acid-producing foods and increasing alkaline-producing foods. Handling carried out on patients can be in the form of fluid resuscitation, electrolyte replacement through alkaline therapy, and supportive therapy according to the patient's clinical condition. Alkaline therapy using NaHCO<sub>3</sub> and KHCO<sub>3</sub> can be a fluid replacement and correct acidosis and hypokalemia.

**Keywords**: Adverse drug reaction, ibuprofen, renal tubular acidosis

Korespondensi: Ghina Nur Alifah, alamat Jl Mandor tadjir 03/06 No.46 Serua Bojongsari Depok Jawa Barat, hp 081210208518, e-mail: [ghinanuralifah20@gmail.com](mailto:ghinanuralifah20@gmail.com)

### Pendahuluan

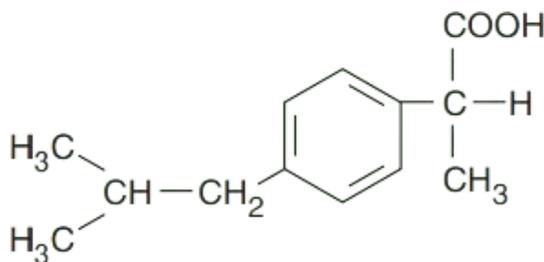
Ibuprofen adalah obat golongan *non-steroid antiinflammatory disease* (NSAID) yang bekerja sebagai penghambat siklooksigenase (COX). Obat golongan NSAID digunakan untuk meredakan nyeri muskulokeletal kronis dan peradangan yang terjadi pada pasien dengan diagnosis *rheumatoid arthritis* (RA) ataupun

*osteoarthritis* (OA). ibuprofen didistribusikan sebagai obat bebas atau *over the counter* (OTC) dengan dosis yang lebih rendah untuk meredakan nyeri dalam jangka waktu singkat, nyeri ringan akibat sakit kepala, sakit gigi, flu, nyeri otot, radang sendi, sakit punggung, kram saat menstruasi<sup>11</sup>.

Ibuprofen adalah NSAID dengan penggunaan yang aman dan efektif dengan resep dokter maupun tanpa resep dokter. Dosis maksimum sebesar 2.400 – 3.200 mg/dosis dan minimal digunakan 1.200 mg /dosis. Dosis yang digunakan untuk dosis OTC sebesar 400mg sudah memberikan efektivitas sebagai analgesik yang lebih unggul dibandingkan dengan parasetamol 1.000 mg<sup>11</sup>. Penggunaan obat ibuprofen dalam dosis yang besar dapat menyebabkan hipokalemia dan rhabdomyolysis pada pasien dan akan mengakibatkan asidosis tubulus ginjal<sup>15</sup>. Asidosis tubulus ginjal adalah kelainan yang terjadi pada tubulus ginjal menyebabkan ginjal tidak mampu mempertahankan keseimbangan pH normal antara darah dan lumen tubulus ginjal<sup>14</sup>.

Asidosis tubulus ginjal terbagi pada 3 tipe yaitu, tipe 1 adalah asidosis tubulus ginjal distal, tipe 2 asidosis tubulus ginjal proksimal, dan tipe 4 asidosis tubulus ginjal hiperkalemia<sup>14</sup>. Asidosis tubulus ginjal distal tipe 1 disebabkan adanya gangguanya pada sekresi ion hidrogen atau peningkatan penyerapan ion hidrogen. Pada tipe 2 yaitu asidosis tubulus ginjal proksimal disebabkan adanya kelainan pada reabsorpsi bikarbonat di tubulus proksimal. Asidosis tubulus ginjal tipe 4 yaitu hiperkalemia yaitu disebabkan kekurangan hormon aldosterone atau resistensi hormon aldosterone<sup>13</sup>.

## Isi



**Gambar 1.** Struktur Kimia Ibuprofen<sup>20</sup>

Ibuprofen merupakan turunan asam propionat dengan struktur kimia seperti pada

gambar 1. Ibuprofen memiliki waktu paruh selama 2 jam dengan <1% obat tidak berubah saat ekskresi urin. Dosis anti-inflamasi yang dianjurkan adalah 600mg empat kali sehari atau sekitar 2400 mg dalam sehari. Ibuprofen efektif untuk menutup *ductus arteriosus paten* pada bayi prematur dengan tingkat keamanan yang setara dengan indometasin. Ibuprofen dikontraindikasikan pada pasien dengan polip hidung, angioedema, dan reaktivitas bronkospastik terhadap aspirin<sup>8</sup>.

Ibuprofen dimetabolisme oleh CYP2C9 dengan mekanisme kerja menghambat enzim siklooksigenase-1 dan 2 (COX-1 dan COX-2). Penghambatan ini akan mengakibatkan penurunan pembentukan prekursor prostaglandin sehingga memiliki sifat antipiretik, analgesik, dan anti-inflamasi. Penggunaan dosis pada label OTC untuk penggunaan sebagai analgesic atau antipiretik disarankan pada dosis 200mg /dosis 4-6 jam sekali sesuai kebutuhan pasien dengan maksimum dosis 1200mg per hari. Sedangkan untuk penggunaan migrain digunakan 2 kapsul saat terjadi gejala dengan maksimum 400 mg per hari. Penggunaan lebih dari 10 hari dan lebih dari dosis tersebut tidak disarankan, kecuali dalam pengawasan tenaga kesehatan<sup>4</sup>.

Peringatan yang harus diwaspadai pasien dalam penggunaan obat golongan NSAID adalah efek kardiovaskularm hipertensi, risiko pada saluran cerna, gagal jantung kongestif, edema. Obat golongan NSAID dapat menyebabkan hipertensi atau memperburuk hipertensi yang sudah diderita pasien. Risiko pada saluran pencernaan yang dapat terjadi akibat penggunaan obat NSAID yaitu inflamasi, perdarahan, ulserasi, dan perforasi. Efek samping dapat terjadi sesuai dengan tingkat keparahan, bahkan efek samping lainnya termasuk reaksi hipersensitivitas seperti ruam kulit, angioedema, dan bronkospasme. Retensi cairan dan gangguan pada darah sampai dengan gagal ginjal juga menjadi efek samping penggunaan obat golongan NSAID. Ibuprofen memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat golongan NSAID yang lainnya<sup>3</sup>. Namun penggunaan ibuprofen yang melebihi dosis akan dapat menyebabkan asidosis tubulus ginjal<sup>15</sup>.

**Tabel 1.** Laporan Kasus Asidosis Tubulus Ginjal Akibat Penggunaan Ibuprofen

Penulis, tahun	Usia, Jenis kelamin	Dosis dan durasi penggunaan ibuprofen	Jenis asidosis tubulus ginjal
Shakuntala patil, Swathi subramany, Sachin patil, pooja gurram, Manisha singh, Michelle Krause, 2018	48 tahun, Wanita	20 tablet ibuprofen setiap hari (4g/hari) Selama 3 bulan	Asidosis tubulus ginjal distal
Minh Huan Dang, Samual Wu, Christopher Sia. 2016	34 tahun Pria	Kombinasi ibuprofen-kodein dengan konsumsi hingga 60 tablet perhari (12,0 g ibuprofen) Selama 14 tahun	Asidosis tubulus ginjal hipokalemia berat Rhabdomyolisis
Nikhila Thammineni, Pradeep R Kathi, Aditi sharma, Areeba jawed. 2019	52 tahun Pria 63 tahun Wanita	5 hingga 35 tablet /hari Selama 3 bulan Ibuprofen 800mg 10-12 tablet/hari Selama 10 bulan	Asidosis tubulus ginjal proksimal Hipokalemia Asidosis tubulus ginjal distal Hipokalemia
Amit KJ Mandal, Harrison Howarth, Johannes AJ Jordaan, Cosntantino G. Missouri. 2020	45 tahun Wanita	Riwayat kecanduan analgesia selama 12 bulan	Asidosis tubulus ginjal distal
Rebecca li, Neda hasan, Luke Armstrong, Jerome Cockings. 2019	33 tahun Wanita	Nurofen plus hingga 32 tablet per hari Selama 2 bulan	Asidosis tubulus ginjal distal
MJ Blackstock, A Lee. 2012	38 tahun Wanita	Overdosis Nurofen plus	Asidosis tubulus ginjal proksimal
Jonathan S.Chavez-Iniguez, Francisco espinosa-garcia, Alejandra Pacheco-plascencia, Jorge Andrade-sierra, Ricardo rubio-reynoso, Guillermo Garcia-garcia. 2018	42 tahun Pria	Ibuprofen 800mg 4 tablet per hari Selama 5 bulan	Asidosis tubulus ginjal distal
Lisa bichard, Dylan toh. 2017	36 tahun Wanita	40 nurofen plus (ibuprofen 200mg - kodein 12,8mg) per hari Selama 5 minggu	Asidosis tubulus ginjal distal
Mark D Salter. 2013	38 tahun	1,2-2gram Nurofen (parasetamol 500mg, kodein fosfat 10mg) Selama 5 minggu	Asidosis tubulus ginjal distal Rhabdomyolysis

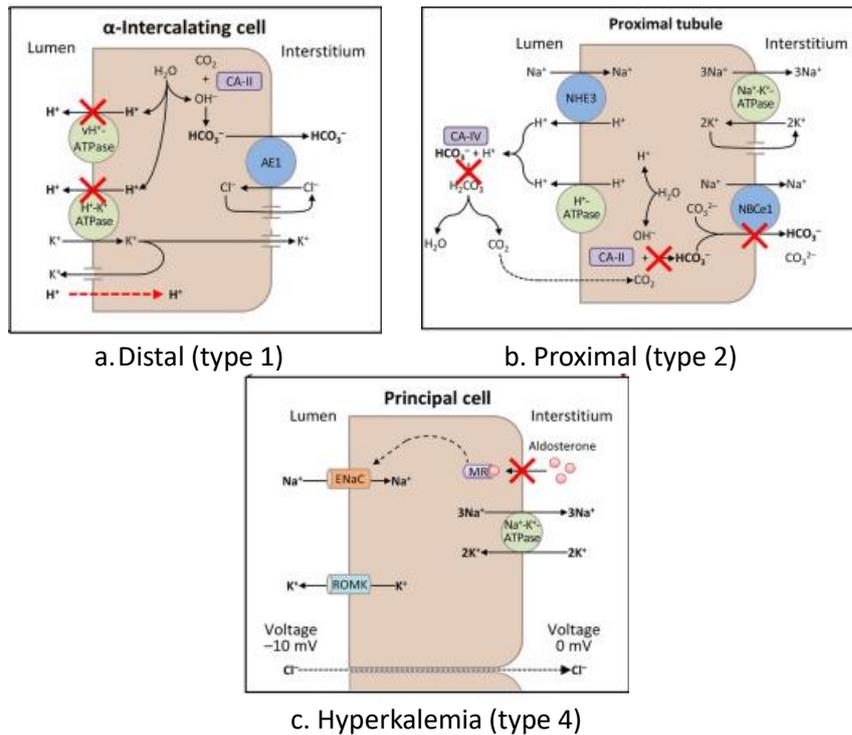
Berdasarkan temuan kasus yang dilaporkan terlihat paling banyak ditemukan pada pasien wanita. Dan usia yang dilaporkan terjadi mulai dari usia 33 tahun sampai dengan 63 tahun. Usia rata-rata pasien mengalami kejadian asidosis tubulus ginjal adalah 41 tahun<sup>19</sup>. Dosis ibuprofen yang dapat menyebabkan asidosis tubulus ginjal sudah melewati dari dosis yang disesuaikan pada penggunaan obat OTC. Adverse drug reaction yang terjadi pada kasus ibuprofen menyebabkan asidosis tubulus ginjal adalah

type C yaitu *chronic use*. Pada laporan temuan kasus pasien menggunakan ibuprofen mulai dari jangka waktu 5 bulan hingga 14 tahun. Penggunaan dalam jangka waktu lama akan mempengaruhi efek yang ditimbulkan dari obat. Reaksi tipe C yaitu penggunaan terus menerus atau kronis terjadi pada penggunaan obat dalam jangka waktu lama dan baik dosis maupun durasi penggunaan obat mempengaruhi ADR ini<sup>19</sup>.

Mekanisme ibuprofen sebagai obat dengan sifat analgesik dan antipiretik.

Mekanisme dari ibuprofen yaitu menghambat enzim siklooksigenase pada proses biosintesis prostaglandin. Sehingga konversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin-G2 menjadi terhambat<sup>12</sup>. Dalam beberapa kasus yang telah dilaporkan menyebutkan penggunaan ibuprofen dapat menyebabkan kejadian asidosis tubulus ginjal. asidosis tubulus ginjal adalah kondisi karena asidosis metabolic pada

tubulus ginjal yang disebabkan oleh adanya gangguan pada proses pengasaman urin. Proses tersebut dapat terhambat akibat adanya hambatan ekresi ion hydrogen, reabsorpsi bikarbonat ataupun hambatan pada keduanya. asidosis tubulus ginjal dicirikan dengan adanya asidosis metabolic dengan laju filtrasi glomerulus normal, hiperkloremik atau elektrolit klorida yang meningkat<sup>14</sup>.



Gambar 2. Skema Asidosis tubulus ginjal tipe 1, tipe 2, dan tipe 4<sup>21</sup>

Asidosis tubulus ginjal distal terjadi akibat gangguan pengasaman urin pada tubulus distal, hal ini ditandai dengan NAGMA (non-anion gap metabolic acidosis) bersamaan dengan anion gap urin positif dan rendahnya selisih osmolaritas urin. Disebabkan beberapa faktor seperti gangguan karbonat anhydrase, toksisitas tubulus, kelainan sel, dan gangguan transporter saluran natrium epitel apikal (eNAC)<sup>7</sup>. Asidosis tubulus ginjal proksimal terjadi saat ginjal sulit menyerap bikarbonat untuk reabsorpsi dan menyebabkan bikarbonat menuju ke tubulus distal. Kondisi tersebut akan membuat kadar bikarbonat dalam darah menurun dan terjadi asidosis metabolik. Asidosis tubulus ginjal hiperkalemia dapat terjadi akibat kurangnya hormon aldosteron atau tubuh resistensi terhadap aldosteron. Aldosteron yang tidak mencukupi akan

mempengaruhi keseimbangan ion hydrogen dan kalium dan menyebabkan peningkatan kadar kalium dalam darah<sup>13</sup>.

Penghambatan karbonat anhydrase menjadi penyebab terjadinya asidosis tubulus ginjal yang diinduksi ibuprofen. Enzim karbonat anhydrase (CA) memiliki peran penting dalam proses pengasaman urin dengan mengkatalisis terhadap hidrasi reversibel karbondioksida menjadi bikarbonat dan  $\text{H}^+$ . Enzim ini terdapat di tubulus proksimal dan tubulus distal dalam organ ginjal. Penggunaan obat ibuprofen dapat menyebabkan terjadinya asam tubulus ginjal baik pada tubulus proksimal maupun tubulus distal<sup>6</sup>. Risiko terjadinya kondisi asam pada tubulus ginjal akan meningkat pada pasien yang mengonsumsi ibuprofen dalam dosis yang besar dan dalam jangka waktu yang lama<sup>6</sup>. Pada kasus dengan hipokalemia akan

menyebabkan vasokonstriksi pada otot yang akan berpotensi nekrosis otot dan terjadinya rhabdomyolysis<sup>9</sup>.

Terapi non-farmakologi pada pasien dapat dilakukan diet dengan membatasi makanan penghasil asam seperti protein hewani serta meningkatkan makanan penghasil alkali seperti buah dan sayur<sup>13</sup>. Pengobatan asidosis tubulus ginjal pada pasien dengan kondisi asidosis tubulus ginjal ditangani dengan resusitasi cairan, penggantian elektrolit dan terapi suportif<sup>6</sup>. Penanganan toksisitas ibuprofen yang mengakibatkan asidosis tubulus ginjal dengan penghentian penggunaan ibuprofen sebagai penyebab dan penggantian elektrolit potassium yang lebih intensif<sup>5</sup>.

Terapi pengobatan disesuaikan dengan kondisi klinis dan diagnosis pasien. Terapi alkali untuk memperbaiki asidosis dapat digunakan pada pasien dengan diagnosis asidosis tubulus ginjal tipe 1 dan tipe 2. Terapi alkali yang dapat digunakan NaHCO<sub>3</sub> atau KHCO<sub>3</sub> dengan 1-2mmol/kg/hari. Pengobatan jangka panjang pada pasien asidosis tubulus ginjal distal akan digunakan kombinasi NaHCO<sub>3</sub> dan KHCO<sub>3</sub>. Sedangkan untuk pasien asidosis tubulus ginjal proksimal membutuhkan terapi alkali dengan jumlah yang lebih besar 10-15mmol/kg/hari. Pada pasien asidosis tubulus ginjal hiperkalemia dengan pemberian sodium bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>) akan mengatasi asidosis metabolik dan mengurangi risiko hiperkalemia. Pasien dengan riwayat kelainan pada tubulus proksimal (sindrom Fanconi) selain menggunakan terapi alkali juga dengan terapi penggantian cairan dan elektrolit serta suplementasi vitamin D dan fosfat. Hal ini dilakukan untuk mencegah penurunan volume cairan dan mencegah penyakit tulang pada pasien<sup>13</sup>. Pasien dengan penggunaan kombinasi ibuprofen-kodein menggunakan buprenorfin untuk mengatasi gejala putus obat opioid<sup>6</sup>.

Penggunaan obat bebas yang dijual tanpa resep dokter dapat berpotensi mengancam jiwa<sup>5</sup>. Obat golongan NSAID yang paling sering digunakan adalah ibuprofen karena di distribusikan sebagai obat OTC. Sebesar 60% pasien yang menggunakan ibuprofen yang dijual secara bebas tidak menyadari adanya efek samping obat. Banyak dari Sebagian pasien tidak mencari tahu

mengenai penggunaan obat serta tidak membaca petunjuk peringatan interaksi dan efek samping obat yang diberikan dari produsen obat<sup>16</sup>. Sehingga dapat menyebabkan medication error karena sikap pasien yang tidak kooperatif terhadap kondisinya<sup>16</sup>. Memberikan edukasi kepada pasien mengenai risiko dan batasan penggunaan obat akan membantu meningkatkan kesadaran pasien terhadap penggunaan obat dan menjaga kesehatan ginjalnya. Dalam proses pengobatan pasien perlu adanya penelusuran mengenai riwayat penggunaan obat yang digunakan pasien, terutama obat OTC yang tidak terdokumentasi pada rekam medik pasien<sup>19</sup>.

### Ringkasan

Ibuprofen adalah obat golongan *non-steroid antiinflammatory disease* (NSAID) yang bekerja sebagai penghambat siklooksigenase (COX). Ibuprofen adalah NSAID dengan penggunaan yang aman dan efektif dengan resep dokter maupun tanpa resep dokter. Dosis maksimum sebesar 2.400 – 3.200 mg/dosis dan minimal digunakan 1.200 mg /dosis. Asidosis tubulus ginjal terbagi pada 3 tipe yaitu, tipe 1 adalah asidosis tubulus ginjal distal, tipe 2 asidosis tubulus ginjal proksimal, dan tipe 4 asidosis tubulus ginjal hiperkalemia<sup>14</sup>. Penghambatan karbonat anhidrase menjadi penyebab terjadinya asidosis tubulus ginjal yang diinduksi ibuprofen. Dosis ibuprofen yang dapat menyebabkan asidosis tubulus ginjal sudah melewati dari dosis yang disesuaikan pada penggunaan obat OTC. Adverse drug reaction yang terjadi pada kasus ibuprofen menyebabkan asidosis tubulus ginjal adalah tipe C yaitu *chronic use*.

### Simpulan

Penggunaan obat ibuprofen untuk analgesik yang didistribusikan sebagai obat OTC dengan dosis yang besar dan dalam jangka waktu yang panjang akan menyebabkan asidosis tubulus ginjal. Mekanisme ibuprofen yang diduga sebagai penyebab asidosis tubulus ginjal adalah penghambatan enzim karbonat anhidrase yang memiliki peran penting dalam pengasaman urin di dalam ginjal. Terapi non-farmakologi dapat dilakukan diet makanan penghasil asam dan meningkatkan konsumsi makanan mengandung alkali. Penanganan yang

dilakukan sesuai kondisi klinis pasien, namun terapi alkali dapat memperbaiki asidosis dan hipokalemia. Terapi penggantian elektrolit dengan alkali yang dapat digunakan adalah NaHCO<sub>3</sub> atau KHCO<sub>3</sub>.

#### Daftar Pustaka

1. Bichard L, Toh D. Ibuprofen-induced distal (type 1) renal tubular acidosis and hypokalaemia: the dangers of ibuprofen-codeine combination over-the-counter preparations. *Internal Medicine Journal*. 2017; 47, issue 6; 707-709.
2. Blackstock MJ, Lee A. Hypokalaemia and Renal Tubular Acidosis due to Abuse of Nurofen Plus. *Case Rep Crit Care*. 2012.
3. BPOM. Informatorium obat nasional Indonesia. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2017.
4. Charles F, Lacy L, Armstrong L, Morton P, Goldman Rp, Leonard L, Lance Rp. *Drug Informatorium Handbook 17<sup>th</sup> edition*. Association American Pharmacist. 2009.
5. Chávez-Iñiguez JS, Espinosa-García F, Pacheco-Plascencia A, Andrade-Sierra J, Rubio-Reynoso R, García-García G. The Case | Severe hypokalemia and metabolic acidosis. *Kidney Int*. 2018 May;93(5):1255-1256.
6. Dang M.H, Wu S, Sia C. Ibuprofen-induced renal tubular acidosis- a rare cause of rhabdomyolysis: a case report. *Oxford Medical Case Reports*. 2016;
7. Ghimire A, Li D, Amin L. Ibuprofen-induced renal tubular acidosis: case report on a not-so-basic clinical conundrum. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2023.
8. Li, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. *Farmakologi dasar & klinik*. Edisi 12. McGraw-Hill. 2012.
9. Li R, Hasan N, Amstrong L, Cockings J. Impaired consciousness, hypokalaemia and renal tubular acidosis in sustained Nurofen plus abuse. *BMJ Case Report*. 2019;12(11):1-4.
10. Mandal AKJ, Howarth H, Jordaan JAJ, Missouris CG. Ibuprofen-Induced Distal Renal Tubular Acidosis and Hyporeninemic Hypoaldosteronism: Enough NSAID. *Mayo Clin Proc*. 2020;(10):2296-2299
11. Moore N, Pollack C, Butkerait P. *Adverse drug reaction and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs*. Dove Press Journal. 2015.
12. Mediansyah A., Rahmanisa S. Hubungan ibuprofen terhadap ulkus gaster. *Juke Unila*. 2017;6(1):6-10.
13. Palmer BF, Kelepouris E, Clegg DJ. *Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review*. *Adv Ther*. 2021;38(2):949-968.
14. Pathya A., Harun H. Asidosis tubular renal distal. *Jurnal Human Care*. 2020;5(1): 220-224.
15. Patil S, Subramany S, Patil S, Gurram P, Singh M, Krause M. Ibuprofen Abuse-A Case of Rhabdomyolysis, Hypokalemia, and Hypophosphatemia with Drug-Induced Mixed Renal Tubular Acidosis. *Kidney Int Rep*. 2018;3(5):1237-1238.
16. Putri E.A.L., Sukohar A., Damayanti E. Medication error pada tahap prescribing, transcribing, dispensing, dan administration. *Journal of medula*. 2023;13(4): 457-462.
17. Salter MD. *Ibuprofen-Induced Hypokalemia and Distal Renal Tubular Acidosis: A Patient's Perceptions of Over-the-Counter Medications and Their Adverse Effects*. Hindawi Publishing Corporation. 2013.
18. Thammineni N, Kathi PR, Sharma A, Jawed A. Ibuprofen Overuse Leading to Life-threatening Hypokalemia Associated with Renal Tubular Acidosis in Two Patients. *Cureus*. 2019;11(12).
19. Udaykumar, P. *Medical Pharmacology : Seventh Edition*. New Delhi : CBS Publisher & Distributors Pvt.Ltd. 2021.
20. Katzung BG. Vasodilators & the treatment of Angina Pectoris. *Basic & Clinical Pharmacology*. 2012 Jan 3:193.
21. Friedlingstein P, O'sullivan M, Jones MW, Andrew RM, Hauck J, Olsen A, Peters GP, Peters W, Pongratz J, Sitch S, Le Quéré C. Global carbon budget 2020. *Earth System Science Data Discussions*. 2020 Oct 2;2020:1-3.