



ARTIKEL RISET

URL artikel: <http://jurnal.fkmumi.ac.id/index.php/woh/article/view/woh2104>

Hubungan Penggunaan Obat Antihipertensi sebagai Faktor Risiko Terjadinya Artritis Gout di Rumah Sakit Islam Cempaka Putih Tahun 2013 – 2015

Rifka Raihana¹, Fanny S. Farhan²

¹Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta

²Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Jakarta

Email Penulis Korespondensi (K): fannybudian@gmail.com

No Telepon Penulis Korespondensi (K): 08972503001

ABSTRAK

Artritis Gout adalah penyakit yang ditandai dengan adanya pengendapan kristal yang muncul akibat supersaturasi asam urat dalam jaringan tubuh, yang menyebabkan pembentukan kristal monosodium urat di dalam dan sekitar sendi. Penggunaan obat diuretik pada pasien hipertensi merupakan salah satu faktor risiko yang dapat menyebabkan artritis gout. Penelitian ini bertujuan mencari pengaruh penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) terhadap terjadinya artritis gout pada pasien di RS Islam Jakarta tahun 2013–2015. Penelitian ini menggunakan jenis penelitian observasional analitik dengan pendekatan studi *cross sectional* dengan sampel sebanyak 75 orang. Hasil penelitian ini menunjukkan prevalensi artritis gout di Rumah Sakit Islam Jakarta tahun 2013 – 2015 adalah sebanyak 57 orang (76.%), dan terdapat hubungan yang bermakna antara penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) dengan munculnya artritis gout (p 0.013). Dapat disimpulkan, Diuretik tiazid dan diuretik loop / diuretik kuat berhubungan dengan peningkatan terjadinya artritis gout pada pasien usia 40 – 75 di Rumah Sakit Islam Jakarta Cempaka Putih tahun 2013–2015.

Kata kunci : Diuretik tiazid, diuretik loop, hipertensi, artritis gout

Article history :

Received 09 October 2018

Received in revised form 03 January 2019

Accepted 11 January 2019

Available online 25 January 2019

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

PUBLISHED BY :

Public Health Faculty
Universitas Muslim Indonesia

Address :

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.

Email :

jurnal.woh@gmail.com, jurnalwoh.fkm@umi.ac.id

Phone :

+62 85255997212



ABSTRACT

Gout Arthritis is a crystal deposition disease which arises when supersaturation of body tissues with urate occurs, leading to the formation of monosodium urate crystals (MSU) in and around joints. Many factors can cause a risk factors for the development of gout, including diuretic drugs that can be used to patients with hypertension. the aim of this study is to determine the relationship antihypertensive drugs use (thiazide diuretics & loop diuretics) as a risk factor of incident gout arthritis at patients aged 40 – 75 years in Islamic Hospital of Jakarta Cempaka Putih period 2013 – 2015. This study used a cross-sectional study design. The total sample of 75 with a simple random sampling with lottery technique and data analysis using Chi-Square test. The study was conducted in Islamic Hospital of Jakarta Cempaka Putih in Oktober 2015. The prevalence of gout arthritis at patients aged 40 – 75 years in RSIJCP as much as 57 people (76%). And there is a significant relationship between antihypertensive drugs use (thiazide & loop diuretics) with incident of gout arthritis with p value 0.013 CI 95%: 1.295 – 13.209 and OR 4.14. as conclusion, Thiazide diuretics and loop diuretics were associated with increased gout arthritis risk at patients aged 40 – 75 years in Islamic Hospital of Jakarta Cempaka Putih (RSIJCP) period 2013 – 2015.

Keywords : Thiazide diuretic, loop diuretic, hypertension, gout arthritis

PENDAHULUAN

Artritis atau yang biasa disebut rematik adalah istilah umum untuk peradangan (inflamasi) dan pembengkakan di daerah persendian. Terdapat lebih dari 100 macam penyakit yang mempengaruhi daerah sekitar sendi. Beberapa tipe artritis yang lazim ditemukan adalah Osteoartritis, Artritis gout, Artritis reumatoid, Ankylosing spondilitis, Juvenile artritis, Systemic lupus erythematosus (lupus), Schleroderma, dan Fibromialgia. Yang paling banyak ditemukan pada golongan usia lanjut di Indonesia adalah Osteoarthritis (OA), Arthritis Rheumatoid (AR), dan Arthritis Gout (Pirai).¹

Artritis Gout (Pirai) adalah penyakit yang ditandai dengan adanya pengendapan kristal yang muncul akibat supersaturasi asam urat dalam jaringan tubuh, yang menyebabkan pembentukan kristal monosodium urat (MSU) di dalam dan sekitar sendi. Artritis gout merupakan bentuk inflamasi artritis yang paling umum pada pria dan berhubungan dengan gangguan kualitas hidup.²

Prevalensi Artritis Gout di Amerika Serikat pada tahun 2007 – 2008, dalam National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007 – 2008, prevalensi keseluruhan gout pada orang dewasa AS adalah 3.9%, yang berhubungan dengan sekitar 8.3 juta orang dewasa dengan gout di Amerika Serikat pada 2007 dan 2008. Prevalensi gout yaitu 5.9% diantaranya laki-laki (6.1 juta) dan 2.0% diantaranya perempuan (2.2 juta). Prevalensi gout meningkat dengan pertambahan usia, dengan prevalensi terendah (0.4% [0.2 juta]) pada individu usia 20 – 29 tahun dan prevalensi tertinggi (12.6% [1.2 juta]) di antara mereka yang berusia 80 tahun atau lebih. Prevalensi gout antara individu – individu usia 65 tahun atau lebih tua yaitu 9.8%, dan diperkirakan sebanyak 3.5 juta orang dewasa AS di kelompok usia ini terkena gout.³

Di Indonesia prevalensi gout bervariasi antara 1 – 15.3%. Pada suatu studi tahun 2012 didapatkan insidensi gout : 0.1% pada kadar < 7 mg/dL ; 0.5% pada kadar 7 – 8.9 mg/dL ; 4.9% pada kadar asam urat darah > 9 mg/dL. Insidensi kumulatif gout mencapai angka 22% setelah 5 tahun, pada kadar asam urat > 9 mg/dL.⁴

Gout adalah bentuk paling umum dari radang arthropathy. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prevalensi dan kejadian gout telah meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan perkembangan gout telah dibuktikan, termasuk hiperurisemia, faktor genetik, makanan tinggi purin, konsumsi alkohol, sindrom metabolik, hipertensi, obesitas, penggunaan diuretik dan penyakit ginjal kronis. Gout menjadi faktor risiko independen untuk semua penyebab kematian serta mortalitas dan morbiditas kardiovaskular.⁵

Faktor yang paling berperan dalam patogenesis artritis gout adalah hiperurisemia. Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat serum di atas normal. Kadar asam urat > 7 mg/dl pada laki-laki dan > 6 mg/dl pada perempuan dipergunakan sebagai batasan hiperurisemia. Faktor risiko terjadinya hiperurisemia dan gout timbul sebagai akibat dari suatu interaksi antara faktor risiko yang tak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah. Faktor risiko yang tak dapat diubah seperti : riwayat penyakit keluarga, genetik, usia dan jenis kelamin. Faktor risiko yang dapat diubah dan berpengaruh terhadap kejadian hiperurisemia adalah obesitas, asupan makanan dan alkohol, konsumsi obat, gangguan ginjal dan hipertensi.^{6,7}

Pada penelitian tahun 2005 menemukan bahwa hipertensi berhubungan dengan risiko terjadinya gout walaupun tidak secara langsung sedangkan studi tahun 2007 menyebutkan bahwa hiperurisemia akan meningkatkan kejadian hipertensi.^{8,9} Hipertensi ditemukan pada 25 – 50 % penderita gout dan sekitar 2 – 14% penderita hipertensi menderita gout. Hubungan itu terjadi melalui mekanisme penurunan jumlah aliran darah ke ginjal yang berhubungan dengan hipertensi dan hiperurisemia.¹⁰

Hipertensi telah diakui sebagai faktor risiko terjadinya gout, dan dengan penggunaan diuretik menunjukkan adanya peningkatan kadar asam urat serum. Namun, tidak ada studi prospektif yang menunjukkan kontribusi independen untuk risiko kejadian gout, terutama karena hubungan ketat antara keduanya (yaitu, diuretik sering digunakan untuk mengobati hipertensi) dan sampel penelitian kecil. Selain itu, karena hipertensi dikaitkan dengan faktor risiko lain untuk gout (misalnya, adipositas, faktor gizi / makanan, asupan alkohol, dan gagal ginjal kronis), penting untuk menyesuaikan bagi mereka untuk memeriksa hipertensi sebagai faktor risiko independen untuk gout. Sejak hipertensi dan penggunaan diuretik umum dibahas, penilaian secara kuantitatif mengenai dampak yang ditimbulkan keduanya terhadap risiko gout adalah penting.⁸

Berdasarkan uraian diatas, peneliti sangat tertarik untuk mengetahui hubungan penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) sebagai salah satu faktor risiko terjadinya artritis gout. Dalam hal ini dipilih pasien yang terdaftar di Rumah Sakit Islam Jakarta Cempaka Putih dengan riwayat artritis gout dan juga memiliki riwayat hipertensi. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi tentang hubungan antara penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) sebagai salah satu faktor risiko terjadinya artritis gout. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai “*Hubungan Penggunaan Obat Antihipertensi (Diuretik Tiazid & Diuretik Kuat) Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Artritis Gout Pada Pasien Usia 40 – 75 Tahun di Rumah Sakit Islam Jakarta Cempaka Putih Tahun 2013-2015*”.

METODE

Penelitian ini menggunakan penelitian jenis observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah secara acak sederhana (*simple random sampling*) dengan jumlah sampel 75 responden. Tempat penelitian adalah di RS Islam Jakarta Cempaka Putih dan waktu penelitian selama agustus-desember 2015. Pengumpulan data dalam penelitian ini adalah menggunakan data sekunder yang diperoleh dari data rekam medis pasien RSIJ Cempaka Putih yang memiliki riwayat artritis (Artritis Gout, Osteoartritis, Reumatoid Artritis, Ankylosing Spondilitis, Systemic Lupus Erythematosus, dan Fibromialgia) tahun 2013 – 2015. Variabel bebas (*Independent*) pada penelitian ini adalah riwayat penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat). Variabel terikat (*Dependent*) dalam penelitian ini adalah riwayat Artritis Gout.

HASIL

Gambaran berdasarkan Karakteristik Responden

Usia

Responden penelitian berusia antara 40 – 75 tahun yang dibagi menjadi 3 rentang usia, dapat dilihat pada tabel 1. berikut:

Tabel 1. Distribusi Sampel Responden Berdasarkan Usia di RSIJ Cempaka Putih Tahun 2013 – 2015

Usia	n	%
40 – 55 tahun	43	58
56 – 65 tahun	16	21
66 – 75 tahun	16	21
Total	75	100

Jenis Kelamin

Responden penelitian terdiri atas laki – laki dan perempuan dengan presentasi jenis kelamin tertinggi adalah laki – laki sebanyak 66.7%, dengan perincian sebagai berikut:

Tabel 2. Distribusi Sampel Responden Berdasarkan Jenis Kelamin di RSIJ Cempaka Putih Tahun 2013 – 2015

Jenis Kelamin	n	%
Laki – Laki	50	66.7
Perempuan	25	33.3
Total	75	100

Gambaran Riwayat Penggunaan Obat Antihipertensi (Diuretik Tiazid & Diuretik Kuat)

Distribusi riwayat penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) pada pasien usia 40 – 75 tahun di RSIJ Cempaka Putih tahun 2013 – 2015 dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 3. Distribusi Sampel Responden Berdasarkan Riwayat Penggunaan Obat Antihipertensi (Diuretik Tiazid & Diuretik Kuat) di RSIJ Cempaka Putih Tahun 2013 – 2015

Penggunaan Antibiotik	n	%
Tidak menggunakan diuretik	35	46.7
Menggunakan diuretik	40	53.3
Total	75	100

Berdasarkan tabel di atas, pasien yang tidak memiliki riwayat penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) adalah sebanyak 35 pasien (46.7%) dan pasien yang memiliki riwayat penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) adalah sebanyak 40 orang (53.3%).

Gambaran Kejadian Arthritis Gout

Distribusi kejadian Arthritis Gout pada pasien usia 40 – 75 tahun di RSIJ Cempaka Putih tahun 2013 – 2015 dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4. Distribusi Sampel Responden Berdasarkan Kejadian Arthritis Gout di RSIJ Cempaka Putih tahun 2013 – 2015

Arthritis Gout	n	%
Negatif	18	24
Positif	57	76
Total	75	100

Berdasarkan tabel di atas, sebanyak 57 pasien (76,0%) memiliki riwayat Arthritis Gout dan hanya 18 pasien (24,0%) yang tidak memiliki riwayat Arthritis Gout.

Hubungan Antara Riwayat Penggunaan Obat Antihipertensi (Diuretik Tiazid & Diuretik Kuat) dengan Terjadinya Arthritis Gout

Pada hasil uji *Chi-Square*, Nilai *significancy*-nya adalah 0.013, artinya terdapat hubungan antara penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) dengan munculnya arthritis gout. *Confidence Interval* yang digunakan adalah 95% karena faktor peluang kurang dari 5%. ada hubungan antara penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) dengan munculnya arthritis gout pada pasien usia 40 – 75 tahun di RSIJ Cempaka Putih tahun 2013 – 2015.

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian pada tabel 3 mengenai gambaran distribusi sampel berdasarkan riwayat penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) di RSIJCP tahun 2013 – 2015, diperoleh hasil bahwa terdapat sebanyak 35 pasien (47%) yang tidak memiliki riwayat penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) dan 40 pasien (53%) yang memiliki riwayat penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat). Terdapat beberapa efek samping ataupun toksisitas yang ditimbulkan oleh jenis obat diuretik, salah satunya adalah hiperurisemia.

Hampir semua diuretik menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam serum melalui pengaruh langsung terhadap sekresi asam urat, dan efek ini berbanding lurus dengan dosis diuretik yang digunakan. Diuretik tiazid dan diuretik *loop* juga dapat meningkatkan kadar asam urat darah karena efeknya menghambat sekresi dan meningkatkan reabsorpsi asam urat. Pada penggunaan diuretik dapat terjadi penyakit pirai, baik pada orang normal maupun mereka yang rentan terhadap gout. Maka dari itu, efek samping ini perlu menjadi perhatian pada pasien artritis gout karena dapat mencetuskan serangan gout akut.¹¹

Dari hasil penelitian pada tabel 4 mengenai gambaran distribusi angka kejadian artritis gout di RSIJCP tahun 2013 – 2015, diperoleh hasil bahwa terdapat sebanyak 18 pasien (24%) yang tidak memiliki riwayat artritis gout dan 57 pasien (76%) yang memiliki riwayat artritis gout. Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap suatu populasi di Amerika Serikat selama 1 tahun, prevalensi tingkat kejadian artritis gout sebesar 3.9% (8.3 juta orang). Prevalensi gout yaitu 5.9% diantaranya laki-laki (6.1 juta) dan 2.0% diantaranya perempuan (2.2 juta). Pada penelitian tersebut dinyatakan bahwa usia awal kejadian artritis gout lebih banyak didapatkan pada usia 40 sampai 80 tahun keatas.³ Angka ini menunjukkan perbedaan angka presentasi yang sangat tinggi, yaitu 76% dengan 3.9%. Hal ini bisa dikarenakan penyebab artritis gout yang multifaktorial sehingga dapat menyebabkan lebih tingginya tingkat kejadian artritis gout diantara berbagai negara bagian di amerika. Selain itu, perbedaan operasional berdasarkan jumlah responden juga dapat mempengaruhi hasil penelitian pada presentasi akhirnya.

Dari hasil analisis penelitian didapatkan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) dengan terjadinya artritis gout. Hasil penelitian ini didukung dengan penelitian serupa yang dilakukan oleh Saskia Bruderer, *et al* (2014) pada populasi pasien di UK yang didiagnosa artritis gout membuktikan bahwa penggunaan diuretik tiazid dan diuretik kuat / *loop* diuretic merupakan salah satu faktor risiko untuk menimbulkan hiperurisemia dan meningkatkan risiko terjadinya gout. Dari penelitian tersebut didapatkan bahwa penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) memberikan pengaruh besar terhadap kejadian artritis gout dimana nilai OR untuk penggunaan diuretik tiazid adalah 1.70 [95% CI 1.62 – 1.79] dan OR untuk penggunaan *loop* diuretic (diuretik kuat) [95% CI 2.47 – 2.83] adalah 2.64.¹²

Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Mara A. McAdams DeMarco, *et al* (2012) pada populasi dewasa muda di US yang memiliki riwayat hipertensi dan 37% diantaranya diterapi dengan diuretik. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa penggunaan diuretik tiazid (HR 1.44 [95% CI 1.00 – 2.10]) dan *loop* diuretic (HR 2.31 [95% CI 1.36 – 3.91]) berhubungan dengan peningkatan insidens terjadinya gout.

Artritis gout dapat terjadi pada pasien yang hipertensi, oleh karena efek dari terapi jangka panjang yang ditimbulkan dari beberapa jenis obat yang digunakan untuk terapi hipertensi. Dari beberapa jenis obat antihipertensi, jenis obat yang sering menimbulkan efek samping berupa

hiperurisemia dan berlanjut menjadi artritis gout dalam penggunaan obat antihipertensi adalah jenis obat golongan diuretik khususnya diuretik tiazid dan diuretik kuat.⁸

Meskipun baik untuk mengontrol tekanan darah, obat – obat ini dapat meningkatkan risiko gout. Diuretik, terutama diuretik tiazid, berkaitan dengan peningkatan kadar asam urat serum, dan hiperurisemia adalah faktor risiko utama untuk gout. Hubungan antara penggunaan diuretik tiazid dan gout pertama kali dicatat dalam seri kasus dari literatur medis. Dalam uji coba dan penelitian observasional, penggunaan diuretik dikaitkan dengan peningkatan risiko gout. Namun, 1 studi kasus-kontrol pengamatan menunjukkan bahwa penggunaan diuretik tidak dikaitkan dengan gout setelah disesuaikan untuk kondisi komorbiditas.¹³

Diuretik, termasuk diuretik loop/kuat dan diuretik tiazid telah dikaitkan dengan hiperurisemia melalui dugaan mekanisme penurunan ekskresi asam urat di ginjal atau peningkatan reabsorpsi asam urat. Volume kontraksi dan efek langsung pada transporter asam urat di tubulus proksimal telah dikemukakan sebagai penjelasan yang potensial. Penelitian telah menunjukkan bahwa hidroklorotiazid meningkatkan penyerapan urat dengan menghambat organik anion transporter 4 (OAT 4) dan pengurangan sekresi urat oleh protein resistensi multidrug 4 (mirip dengan furosemide) juga telah terlihat. Sejak penggunaan diuretik dapat mempengaruhi terjadinya hiperurisemia pada individu, pemakaian obat ini telah berulang kali dikaitkan dengan peningkatan terjadinya risiko artritis gout.¹³.

KESIMPULAN DAN SARAN

Prevalensi pasien yang memiliki riwayat penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) di RSIJ Cempaka Putih tahun 2013 – 2015 sebesar persentase sebesar (53.3%) dengan angka kejadian Artritis Gout sebesar (76%). Terdapat hubungan bermakna antara penggunaan obat antihipertensi (diuretik tiazid & diuretik kuat) dengan munculnya artritis gout. Disarankan kepada masyarakat agar lebih memodifikasi gaya hidup lebih baik dengan menghindari faktor – faktor pencetus terjadinya artritis gout. Kepada tenaga pelayanan kesehatan agar lebih efektif memilih pengobatan untuk hipertensi dengan mempertimbangkan efek samping yang ditimbulkan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kami haturkan kepada pihak rumah sakit Islam Jakarta Cempaka Putih yang telah berkenan membantu kelancaran proses penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Muchid, A. *Pharmaceutical Care untuk Pasien Penyakit Arthritis Rematik*. Jakarta : Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Depkes: 2006.
2. Roddy, E., & Choi, H. Epidemiology of Gout. *National Institute Of Health Public Access (NIH-PA)*. 2014: 40(2): 155 – 175.

3. Choi, HK., Phandya, BJ., Zhu, Y. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population (The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008). *American College of Rheumatology*. 2011; 63(10): 3136 – 3141.
4. Hidayat, R. Penyakit Rematik Asam Urat (GOUT). *Departemen Penyakit Dalam (Reumatologi) Rumah Sakit Pantai Indah Kapuk*. 2012. [Retrieved October 31, 2015]. Available from <http://www.pikhospital.co.id/>
5. Doherty, M., & Roddy, E. Epidemiology of Gout. *Arthritis Research & Therapy*. 2010; 12: 223.
6. Hidayat, R.. Gout dan Hiperurisemia. *Leading Article Divisi Reumatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI RSUPNCM Jakarta* 2009; 22(1): 47 – 50.
7. Choi, HK., & Saag, KG. Epidemiology, Risk Factors and Lifestyle Modifications for Gout. *Arthritis Research and Therapy*. 2008; 8(1) : 1 – 7.
8. Choi, HK., Karen A., Elizabeth, WK., Gary, C. Obesity, Weight Change, Hypertension, Diuretic Use and Risk of Gout in Men . *Archives of Internal Medicine*. 2005; 165 : 742 – 748.
9. Krishnan, E., Kwoh CK., Lewis, K., Schumacher, HR. Hyperuricemia and Incidence of Hypertension Among Men Without Metabolic Syndrome. *American Heart Association* Ed 49. 2007: 298 – 303.
10. Maupe, Nawi, R., Hakim, BA. Faktor Risiko Kejadian Arthritis Gout Pada Pasien Rawat Jalan di RS DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *Jurnal Media Kesehatan Masyarakat Indonesi (MKMI)*. 2010; 6(1): 12 – 16.
11. Nafrialdi. Antihipertensi. In *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta : Badan Penerbit FKUI: 2012.
12. Bruderer, S., Bodmer, M., Jick, SS., Meier, CR. Use Diuretics and Risk of Incident Gout. *American College of Rheumatology*. 2014; 66(01): 185 –196.
13. DeMarco, MAM., Maynard, JW., Baer, AN., Gelber, AC., Young JH., Alonso, A., Coresh J. Diuretic Use, Increased Serum Urate Levels, and Risk of Incident Gout in a Population-Based Study of Adults With Hypertension. *American College of Rheumatology*. 2012; 64(01): 121 –129.