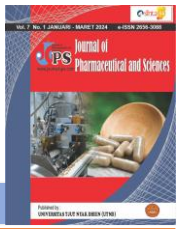
Journal of Pharmaceutical and Sciences
Electronic ISSN: 2656-3088 DOI: https://doi.org/10.36490/journal-jps.com
Homepage: https://journal-jps.com



REVIEW ARTICLE JPS. 2026, 9(4), 3374-3386

Comparison of Gastrointestinal Safety of NSAID Drugs Ibuprofen, Naproxen, and Celecoxib at Various Doses: A Literature Review

Perbandingan Keamanan Gastrointestinal Obat NSAID Ibuprofen, Naproxen, dan Celecoxib Pada Berbagai Dosis Penggunaan: Tinjauan Pustaka

Naila Permatasari [a], Mukarromah Dita Putri [a], Namira Anjani Putri [a]

[a] *Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Jawa Barat, Indonesia.*

Corresponding Authors: 2410631210063@student.unsika.ac.id

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used to manage pain and inflammation, particularly in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, but their use may cause gastrointestinal adverse effects ranging from dyspepsia to ulceration and gastrointestinal bleeding. This literature review aimed to compare the gastrointestinal safety of ibuprofen, naproxen, and celecoxib across different doses and treatment regimens. Literature was reviewed from studies published between January 2016 and March 2026, with attention to NSAID type, dose, frequency, treatment duration, patient characteristics, concomitant aspirin or corticosteroid use, gastroprotective therapy, and gastrointestinal outcomes. The reviewed studies showed that celecoxib generally had a lower incidence of gastrointestinal events than ibuprofen and naproxen in several treatment regimens. In the PRECISION trial, clinically significant gastrointestinal events occurred less frequently with celecoxib than with ibuprofen and naproxen, while the CONCERN trial demonstrated a lower rate of recurrent upper gastrointestinal bleeding with celecoxib plus esomeprazole than with naproxen plus esomeprazole in patients at high gastrointestinal risk. However, gastrointestinal safety was also influenced by treatment duration, aspirin or corticosteroid use, patient characteristics, and gastroprotective therapy. Differences in dose expressed in milligrams could not be directly interpreted as equivalent exposure between NSAIDs. Therefore, gastrointestinal safety should be assessed based on the overall treatment regimen and patient risk profile rather than dose alone.

***Keywords*: NSAID, gastrointestinal safety, ibuprofen, naproxen, celecoxib.**

Abstrak

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) banyak digunakan untuk mengatasi nyeri dan peradangan, terutama pada *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis*, tetapi penggunaannya dapat menimbulkan efek samping gastrointestinal mulai dari dispepsia hingga ulkus dan perdarahan gastrointestinal. *Literature review* ini bertujuan membandingkan keamanan gastrointestinal ibuprofen, naproxen, dan celecoxib pada berbagai dosis dan regimen penggunaan. Literatur dikaji dari penelitian yang dipublikasikan pada periode Januari 2016 hingga Maret 2026 dengan mempertimbangkan jenis NSAID, dosis, frekuensi pemberian, lama penggunaan, karakteristik pasien, penggunaan aspirin atau kortikosteroid, terapi gastroprotektif, serta kejadian gastrointestinal. Hasil kajian menunjukkan bahwa celecoxib secara umum memiliki kejadian gastrointestinal yang lebih rendah dibandingkan ibuprofen dan naproxen pada beberapa regimen yang diteliti. Pada *PRECISION trial*, kejadian gastrointestinal yang bermakna secara klinis lebih rendah pada celecoxib dibandingkan ibuprofen dan naproxen. Sementara itu, penelitian CONCERN menunjukkan perdarahan gastrointestinal bagian atas berulang lebih rendah pada celecoxib yang dikombinasikan dengan esomeprazole dibandingkan naproxen yang dikombinasikan dengan esomeprazole pada pasien dengan risiko gastrointestinal tinggi. Namun, keamanan gastrointestinal juga dipengaruhi oleh lama penggunaan, penggunaan aspirin atau kortikosteroid, karakteristik pasien, dan terapi gastroprotektif. Perbedaan dosis dalam satuan miligram tidak dapat dianggap setara secara langsung antar-NSAID. Oleh karena itu, keamanan gastrointestinal perlu dinilai berdasarkan keseluruhan regimen terapi dan profil risiko pasien, bukan hanya berdasarkan dosis.

***Kata Kunci*: NSAID, keamanan gastrointestinal, ibuprofen, naproxen, celecoxib**

Copyright © 2020 The author(s). You are free to : ***Share*** *(copy and redistribute the material in any medium or format) and* ***Adapt*** *(remix, transform, and build upon the material) under the following terms:* ***Attribution*** *— You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use;* ***NonCommercial*** *— You may not use the material for commercial purposes;* ***ShareAlike*** *— If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License*

https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i4.2003

Article History:
Received: 13/10/2026.,
Revised: 27/10/2026.
Accepted: 27/10/2026.,
Available Online: 27/10/2026.

QR access this Article

Pendahuluan

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) merupakan obat yang banyak digunakan untuk mengurangi nyeri dan peradangan. Penggunaan obat ini cukup sering ditemukan pada penyakit seperti *osteoarthritis* (OA) dan *rheumatoid arthritis* (RA) [1]. NSAID bekerja dengan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) yang berperan dalam pembentukan prostaglandin. Penghambatan tersebut dapat mengurangi rasa nyeri dan proses peradangan, tetapi di sisi lain juga dapat menimbulkan efek samping, terutama pada saluran *gastrointestinal* (GI). Keluhan yang muncul dapat berupa dispepsia dan nyeri abdomen, sedangkan pada kondisi yang lebih berat dapat terjadi ulkus dan perdarahan gastrointestinal [2,3]

Ibuprofen, naproxen, dan celecoxib termasuk obat yang sering digunakan dalam terapi nyeri dan inflamasi [4]. Ketiganya memiliki karakteristik yang berbeda dalam menghambat enzim COX. Ibuprofen dan naproxen termasuk NSAID nonselektif karena menghambat COX-1 dan COX-2, sedangkan celecoxib lebih selektif terhadap COX-2. COX-1 memiliki peran dalam mempertahankan fungsi normal mukosa lambung, sehingga penghambatan COX-1 dapat berhubungan dengan munculnya gangguan pada saluran gastrointestinal. Perbedaan tersebut menjadi salah satu hal yang perlu diperhatikan ketika membandingkan keamanan gastrointestinal dari ketiga NSAID tersebut.

Selain jenis obat, dosis dan lama penggunaan juga perlu diperhatikan. Penggunaan NSAID dengan dosis dan durasi yang berbeda dapat memberikan hasil keamanan yang berbeda pula. Namun, dosis dalam satuan mg antar-NSAID tidak bisa langsung dianggap setara karena masing-masing obat mempunyai potensi dan aturan penggunaan yang berbeda. Hal tersebut dapat dilihat pada penelitian [8] yang membandingkan penggunaan celecoxib 200 mg/hari dengan ibuprofen 800 mg tiga kali sehari pada pasien osteoarthritis lutut selama enam minggu. Penelitian tersebut melibatkan 388 pasien. *Upper gastrointestinal events* ditemukan pada 1,3% pasien yang mendapatkan celecoxib dan 5,1% pasien yang mendapatkan ibuprofen. Dispepsia terjadi pada 2,6% kelompok celecoxib dan 4,5% kelompok ibuprofen. Sementara itu, nyeri abdomen ditemukan pada 0,7% pasien celecoxib dan 5,1% pasien ibuprofen. Walaupun perbedaan *upper GI events* tidak bermakna secara statistik, hasil tersebut tetap memberikan gambaran adanya perbedaan kejadian GI pada kedua kelompok dengan regimen dosis yang digunakan dalam penelitian [5].

Penelitian lain yang melibatkan ketiga obat dilakukan melalui *PRECISION trial* oleh [6]. Penelitian tersebut melibatkan 24.081 pasien dengan *osteoarthritis* atau *rheumatoid arthritis* yang memiliki peningkatan risiko kardiovaskular. Pasien mendapatkan celecoxib, naproxen, atau ibuprofen dengan rata-rata dosis harian masing-masing 209 mg, 852 mg, dan 2.045 mg. Selama penelitian, pasien juga mendapatkan esomeprazole sebagai terapi gastroprotektif. Kejadian gastrointestinal ditemukan pada 1,1% pasien kelompok celecoxib, 1,5% kelompok naproxen, dan 1,6% kelompok ibuprofen [6].

Data dari *PRECISION* kemudian dianalisis lebih khusus oleh [7] dengan melihat kejadian gastrointestinal yang bermakna secara klinis. Penelitian tersebut tetap melibatkan 24.081 pasien. Celecoxib diberikan dengan dosis 100–200 mg dua kali sehari, ibuprofen 600–800 mg tiga kali sehari, dan naproxen 375–500 mg dua kali sehari. Semua pasien juga mendapatkan esomeprazole. *Clinically significant gastrointestinal events* (CSGIE) terjadi pada 0,34% pasien kelompok celecoxib, 0,74% kelompok ibuprofen, dan 0,66% kelompok naproxen. Dibandingkan dengan celecoxib, kejadian CSGIE lebih tinggi pada ibuprofen dan naproxen. *Hazard ratio* untuk celecoxib dibandingkan ibuprofen sebesar 0,43, sedangkan dibandingkan naproxen sebesar 0,51. Anemia defisiensi besi yang berkaitan dengan gangguan gastrointestinal juga lebih rendah pada kelompok celecoxib [7].

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

Gambaran mengenai profil pasien dengan risiko gastrointestinal yang lebih tinggi turut dievaluasi dalam penelitian ini [8]. Penelitian CONCERN tersebut dilakukan pada pasien arthritis dengan penyakit kardiotrombotik, riwayat perdarahan gastrointestinal bagian atas, dan masih membutuhkan aspirin. Pasien mendapatkan celecoxib 100 mg dua kali sehari atau naproxen 500 mg dua kali sehari. Kedua kelompok juga mendapatkan esomeprazole dan aspirin dosis rendah. Selama 18 bulan, perdarahan gastrointestinal bagian atas yang berulang terjadi pada 5,6% kelompok celecoxib dan 12,3% kelompok naproxen, dengan *hazard ratio* 0,44 [8].

Selain membandingkan jenis NSAID, penggunaan obat gastroprotektif juga perlu diperhatikan. Celecoxib 200 mg/hari dibandingkan dengan NAXOZOL, yaitu kombinasi naproxen 500 mg dan esomeprazole 20 mg yang diberikan dua kali sehari [9]. Penelitian dilakukan pada pasien *osteoarthritis* selama 12 minggu. Penilaian gejala gastrointestinal dilakukan menggunakan *Leeds Dyspepsia Questionnaire* (LDQ) dan *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS). Hasil penelitian menunjukkan bahwa NAXOZOL tidak inferior terhadap celecoxib berdasarkan LDQ dan tidak ditemukan perbedaan bermakna pada perubahan skor GSRS. Jumlah *drug-related adverse events* juga tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok [9].

Keamanan ketiga NSAID yang dipengaruhi oleh penggunaan aspirin juga turut dievaluasi melalui analisis data PRECISION [10]. Pada pasien yang tidak menggunakan aspirin, kejadian GI lebih sedikit pada celecoxib dibandingkan naproxen dan ibuprofen. Ketika aspirin digunakan secara bersamaan, kejadian GI meningkat secara umum pada ketiga kelompok. Hasil tersebut menunjukkan bahwa obat yang digunakan bersamaan juga perlu diperhatikan ketika melihat keamanan gastrointestinal NSAID [10].

Dari beberapa penelitian tersebut, dapat dilihat bahwa keamanan gastrointestinal NSAID tidak hanya dipengaruhi oleh jenis obat. Dosis, frekuensi pemberian, lama penggunaan, kondisi pasien, riwayat gangguan GI, penggunaan aspirin, dan penggunaan obat gastroprotektif juga dapat memengaruhi hasil penelitian. Oleh karena itu, hasil dari satu penelitian tidak dapat langsung disamakan dengan hasil penelitian lain hanya berdasarkan persentase kejadian atau dosis obat.

Perbedaan dosis yang ditemukan pada beberapa penelitian juga belum dapat digunakan untuk menyatakan adanya hubungan *dose-response* secara langsung. Sebagian besar penelitian yang digunakan tidak secara khusus dirancang untuk membandingkan peningkatan dosis dengan peningkatan risiko GI. Oleh karena itu, dosis dalam kajian ini digunakan untuk melihat konteks regimen yang digunakan pada masing-masing penelitian.

Berdasarkan beberapa penelitian tersebut, dilakukan *literature review* mengenai keamanan gastrointestinal ibuprofen, naproxen, dan celecoxib pada berbagai dosis atau regimen penggunaan. Jurnal yang digunakan akan dibandingkan berdasarkan jenis NSAID, dosis, lama penggunaan, karakteristik pasien, terapi tambahan, dan kejadian gastrointestinal yang dilaporkan. Hasil perbandingan tersebut diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai perbedaan keamanan gastrointestinal dari ketiga NSAID tersebut.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* deskriptif-komparatif. Penelitian dilakukan dengan mengumpulkan dan membandingkan hasil penelitian mengenai keamanan gastrointestinal ibuprofen, naproxen, dan celecoxib pada berbagai dosis dan regimen penggunaan. Kegiatan penelitian meliputi penetapan strategi pencarian dan sumber informasi, seleksi artikel berdasarkan kriteria kelayakan, ekstraksi data, serta analisis data secara deskriptif-komparatif.

Fokus *literature review* ini adalah membandingkan keamanan gastrointestinal ibuprofen, naproxen, dan celecoxib berdasarkan dosis, frekuensi pemberian, lama penggunaan, serta faktor lain seperti penggunaan aspirin, kortikosteroid, dan obat gastroprotektif.

Tabel 1. Kata Kunci Pencarian

Sumber Referensi	Kata Kunci Pencarian
PubMed	(“ibuprofen” OR “naproxen” OR “celecoxib”) AND (“gastrointestinal safety” OR “gastrointestinal events”) AND (“dose” OR “regimen”)
Google Scholar	ibuprofen AND naproxen AND celecoxib AND gastrointestinal safety AND dose
ScienceDirect	NSAID AND gastrointestinal safety AND dose AND ibuprofen OR naproxen OR celecoxib

**Keterangan: NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug/obat antiinflamasi nonsteroid.*

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

Pendekatan *literature review* digunakan untuk mendukung analisis berbasis PICO dengan menyeleksi literatur dari berbagai basis data ilmiah agar diperoleh gambaran komprehensif mengenai keamanan gastrointestinal ketiga NSAID.

Tabel 2. Keterangan PICO

PICO	Keterangan
P (*Population*)	Pasien dewasa yang menggunakan NSAID untuk kondisi nyeri atau inflamasi.
I (*Intervention*)	Ibuprofen, naproxen, dan celecoxib dengan berbagai dosis atau regimen penggunaan.
C (*Comparison*)	Perbandingan keamanan gastrointestinal ibuprofen, naproxen, dan celecoxib.
O (*Outcome*)	Kejadian gastrointestinal seperti dispepsia, nyeri abdomen, ulkus, perdarahan, perforasi, obstruksi, dan anemia akibat perdarahan.

**Keterangan: PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome; P = populasi; I = intervensi; C = pembanding; O = luaran.*
**Keterangan tambahan: NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug/obat antiinflamasi nonsteroid.*

Pendekatan *literature review* digunakan untuk mendukung analisis berbasis PICO dengan menyeleksi literatur dari berbagai basis data ilmiah agar diperoleh gambaran komprehensif mengenai keamanan gastrointestinal ketiga NSAID. PICO dalam penelitian ini tercantum pada Tabel 2, sedangkan kriteria inklusi dan eksklusi tercantum pada Tabel 3.

Tabel 3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
Penelitian membahas penggunaan ibuprofen, naproxen, dan/atau celecoxib.	Penelitian yang melibatkan populasi pediatrik.
Membahas keamanan atau efek samping gastrointestinal.	Penelitian pada wanita hamil atau menyusui.
Memiliki informasi mengenai dosis atau regimen penggunaan NSAID.	Penelitian pada hewan atau *in vitro*.
Melaporkan *outcome* gastrointestinal seperti dispepsia, nyeri abdomen, ulkus, perdarahan, perforasi, obstruksi, atau anemia akibat perdarahan.	Editorial, opini, komentar, surat kepada editor, dan *conference abstract*.
Dilakukan pada manusia dewasa.	Artikel duplikat dari publikasi yang sama.
Merupakan penelitian asli (*original research*).	Penelitian yang tidak menyediakan data yang dapat diekstraksi mengenai dosis/regimen atau *outcome* gastrointestinal.
Menggunakan bahasa Indonesia atau Inggris.	Penelitian yang tidak dapat diakses dalam teks lengkap.
Memiliki data yang dapat diekstraksi untuk analisis deskriptif-komparatif.	-

**Keterangan: NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug/obat antiinflamasi nonsteroid.*

Ekstraksi data dilakukan dengan mencatat penulis dan tahun publikasi, jumlah peserta, jenis NSAID, dosis, frekuensi pemberian, lama penggunaan, penggunaan aspirin, PPI atau kortikosteroid, *outcome* gastrointestinal, serta hasil utama penelitian.

Data dianalisis secara deskriptif-komparatif dengan melihat jenis NSAID, dosis, frekuensi, lama penggunaan, karakteristik pasien, faktor penyerta, dan kejadian gastrointestinal. Dosis dalam satuan mg tidak dianggap setara secara langsung antarobat karena setiap NSAID memiliki regimen dan karakteristik yang berbeda. Variasi dosis yang ditemukan tidak langsung digunakan untuk menyimpulkan hubungan dosis-respons.

Hasil dan Pembahasan

Literature review ini membandingkan keamanan gastrointestinal ibuprofen, naproxen, dan celecoxib dengan mempertimbangkan dosis, frekuensi pemberian, lama penggunaan, karakteristik pasien, serta penggunaan obat lain yang dapat memengaruhi risiko gastrointestinal. Hasil dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa perbedaan keamanan tidak hanya berkaitan dengan jenis NSAID, tetapi juga dengan karakteristik regimen dan kondisi klinis pasien. Oleh karena itu, pembahasan dilakukan dengan melihat hubungan antara jenis obat, dosis, durasi penggunaan, gastroproteksi, serta obat yang digunakan secara bersamaan.

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

Tabel 4. Hasil Keamanan Gastrointestinal NSAID

Judul Artikel	Populasi & Dosis	(Parameter Utama) Keamanan Gastrointestinal (GI)	Parameter GI yang Dinilai dan Hasilnya	Hasil Inti Penelitian
Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial **[7]**	24.081 pasien OA/RA. Celecoxib 100–200 mg *BID*, ibuprofen 600800 mg *TID*, naproxen 375–500 mg *BID*; seluruh kelompok mendapat esomeprazole. Ratarata terapi 20,3 bulan dan *follow-up* 34,1 bulan.	*Clinically significant gastrointestinal events* (CSGIE): celecoxib 0,34%, ibuprofen 0,74%, naproxen 0,66%. Celecoxib memiliki risiko CSGIE lebih rendah dibanding ibuprofen (HR 0,43; p=0,0003) dan naproxen (HR 0,51; p=0,004).	GI *bleeding/bleeding events* termasuk dalam komponen CSGIE dan menunjukkan kecenderungan lebih rendah pada celecoxib. *Symptomatic ulcer*, GI *obstruction*, dan GI perforation termasuk dalam CSGIE. *Iron-deficiency* anemia (IDA) akibat GI lebih rendah dengan celecoxib dibanding ibuprofen (HR 0,43; p=0,0003) dan naproxen (HR 0,40; p<0,0001). Pada pengguna aspirin dosis rendah, CSGIE juga lebih rendah dengan celecoxib dibanding ibuprofen (HR 0,52; p=0,03). Penggunaan kortikosteroid meningkatkan kejadian GI.	Penelitian ini secara khusus menganalisis keamanan GI dari tiga NSAID dalam PRECISION. Pada pasien arthritis yang membutuhkan terapi NSAID jangka panjang dan memperoleh esomeprazole, kejadian GI bermakna secara klinis relatif jarang, tetapi celecoxib memiliki risiko GI paling rendah dibanding ibuprofen dan naproxen. Keunggulan celecoxib juga terlihat pada IDA akibat GI dan tetap tampak pada pasien yang menggunakan aspirin dosis rendah. Sebaliknya, penggunaan kortikosteroid meningkatkan kejadian GI. Secara keseluruhan, hasil mendukung profil keamanan GI celecoxib yang lebih baik pada regimen dosis yang diteliti.
A comparative study of the efficacy of NAXOZOL compared to celecoxib in patients with osteoarthritis **[9]**	105 pasien OA. NAXOZOL (naproxen 500 mg + esomeprazole 20 mg BID) vs celecoxib 200 mg/*day*, selama 12 minggu.	Keamanan GI dinilai terutama melalui *Leeds Dyspepsia Questionnaire* (LDQ) dan *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS). NAXOZOL tidak inferior terhadap celecoxib pada penilaian gejala GI/dyspepsia.	LDQ: NAXOZOL tidak inferior terhadap celecoxib. GSRS: perubahan skor tidak menunjukkan perbedaan bermakna. *Drug-related adverse events*: 8 kasus NAXOZOL vs 9 kasus celecoxib (p=0,8243). *Rescue drug*: 15/52 (28,85%) NAXOZOL vs 17/53 (32,08%) celecoxib (p=0,7193); lama penggunaan rescue drug lebih panjang pada celecoxib, 15,47 ± 11,63 hari vs 6,87 ± 6,10 hari (p=0,0134).	Penelitian membandingkan perlindungan saluran cerna dan pengendalian nyeri antara NAXOZOL (naproxen + esomeprazole) dan celecoxib. LDQ menunjukkan NAXOZOL tidak inferior terhadap celecoxib, sedangkan GSRS tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Jumlah *drug-related adverse events* juga serupa. Proporsi pasien yang membutuhkan rescue medication tidak berbeda bermakna, walaupun durasi penggunaannya lebih

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

				panjang pada kelompok celecoxib. Secara keseluruhan, naproxen yang dikombinasikan dengan esomeprazole memberikan profil gejala GI yang sebanding dengan celecoxib selama 12 minggu.
Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis **[6]**	24.081 pasien OA/RA dengan peningkatan risiko kardiovaskular. Rerata dosis: celecoxib 209 mg/day, naproxen 852 mg/day, ibuprofen 2045 mg/day.	GI events: celecoxib 1,1%, naproxen 1,5%, ibuprofen 1,6%. Celecoxib vs naproxen HR 0,71; p=0,01. Celecoxib vs ibuprofen HR 0,65; p=0,002.	GI *events* lebih rendah pada celecoxib. Serious GI *events* juga termasuk dalam evaluasi keamanan. Renal *events* dan *cardiovascular events* dinilai dalam penelitian asli, tetapi tidak menjadi parameter utama review GI.	Jurnal ini merupakan trial besar yang terutama dirancang untuk mengevaluasi keamanan kardiovaskular, tetapi *outcome* GI juga dinilai secara prospektif. Kejadian GI terjadi pada 1,1% kelompok celecoxib, 1,5% naproxen, dan 1,6% ibuprofen. Risiko GI lebih rendah secara signifikan pada celecoxib dibanding kedua NSAID pembanding. Dalam jurnal ini dikatakan bahwa pada penggunaan jangka panjang dengan dosis rerata yang diteliti, celecoxib menunjukkan kejadian GI lebih rendah dibanding naproxen dan ibuprofen.
Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind, non-inferiority trial **[5]**	388 pasien OA lutut. Celecoxib 200 mg/*day*, ibuprofen 800 mg TID, placebo; 6 minggu.		Dyspepsia: celecoxib 2,6% (4 pasien) vs ibuprofen 4,5% (7 pasien) vs placebo 2,5% (2 pasien). Abdominal pain: celecoxib 0,7% (1 pasien) vs ibuprofen 5,1% (8 pasien) vs placebo 1,3% (1 pasien). Nausea termasuk dalam definisi UGI events. Treatment-emergent AEs: 20,3% celecoxib vs 30,8% ibuprofen vs 26,6% placebo. Treatment-related AEs: 2,0% vs 5,8% vs 5,1%.	Penelitian membandingkan efektivitas dan tolerabilitas celecoxib 200 mg/hari dengan ibuprofen 2.400 mg/hari pada OA lutut. Celecoxib non-inferior terhadap ibuprofen dalam pengendalian nyeri. Dari sisi GI, upper GI events lebih jarang pada celecoxib (1,3%) dibanding ibuprofen (5,1%), tetapi perbedaannya tidak signifikan. Dyspepsia dan abdominal pain juga lebih sering pada ibuprofen. *Treatment-emergent adverse events* terjadi pada 20,3% celecoxib dan 30,8% ibuprofen. Hasil

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

				menunjukkan kecenderungan tolerabilitas GI yang lebih baik dengan celecoxib, tetapi perlu ditafsirkan hati-hati karena durasi dan ukuran sampel terbatas.
Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN) **[8]**	514 pasien arthritis dengan penyakit kardiotrombotik dan riwayat upper GI bleeding. Celecoxib 100 mg *BID* + esomeprazole 20 mg/day vs naproxen 500 mg *BID* + esomeprazole 20 mg/day; seluruhnya menggunakan aspirin 80 mg/*day*; *follow-up* 18 bulan.	*Recurrent upper GI bleeding*: celecoxib 5,6% vs naproxen 12,3%; HR 0,44 (95% CI 0,23–0,82; p=0,010).	Gastric ulcer: 9 kasus celecoxib vs 25 kasus naproxen. Duodenal ulcer: 5 vs 3 kasus. Gastric + duodenal ulcer: 0 vs 1 kasus. Bleeding erosion: 0 vs 2 kasus. Parameter tersebut menunjukkan sumber perdarahan tetap ditemukan pada kedua kelompok	Jurnal ini secara khusus mengevaluasi keamanan GI pada pasien berisiko sangat tinggi: arthritis, berulang yang lebih rendah dibanding naproxen + PPI pada populasi berisiko tinggi. penyakit kardiotrombotik, penggunaan aspirin, dan riwayat upper GI bleeding. Kedua kelompok mendapat esomeprazole, tetapi jenis NSAID berbeda. Selama 18 bulan, *recurrent upper GI bleeding* terjadi pada 5,6% pasien celecoxib dibanding 12,3% pasien naproxen, dengan HR 0,44. Gastric ulcer lebih banyak pada kelompok naproxen (25 vs 9 kasus), sedangkan duodenal ulcer lebih banyak pada celecoxib (5 vs 3 kasus). Secara keseluruhan, celecoxib + PPI menghasilkan risiko perdarahan GI atas berulang yang lebih rendah dibanding naproxen + PPI pada populasi berisiko tinggi.
Effect of Aspirin Coadministration on the Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen **[10]**	**23.953 pasien** OA/RA dengan risiko kardiovaskular meningkat, dengan dosis celecoxib 100–200 mg BID, naproxen 375–500 mg BID, atau ibuprofen 600–800 mg TID; sebanyak 46,0% pasien menggunakan aspirin dosis rendah (≤325 mg/hari) dan	Kejadian GI lebih rendah pada celecoxib dibandingkan naproxen dan ibuprofen, baik tanpa aspirin maupun dengan aspirin; pada penggunaan aspirin, kejadian GI sebesar 0,9% pada celecoxib + aspirin dibandingkan 1,6% pada naproxen + aspirin (HR 1,91; p=0,003) dan 1,4% pada ibuprofen +	*GI events* yang dinilai meliputi perdarahan GI dan ulkus. Kejadian GI lebih rendah pada celecoxib dibandingkan naproxen dan ibuprofen, baik dengan maupun tanpa aspirin.	Kejadian GI tetap lebih rendah pada celecoxib dibandingkan naproxen dan ibuprofen, meskipun penggunaan aspirin mengurangi keunggulan keamanan celecoxib

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

	seluruh pasien mendapat esomeprazole sebagai gastroproteksi.	aspirin (HR 1,71; p=0,017).	

**Keterangan: NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug/obat antiinflamasi nonsteroid; OA = osteoarthritis; RA = rheumatoid arthritis; GI = gastrointestinal; CSGIE = clinically significant gastrointestinal events; BID = dua kali sehari; TID = tiga kali sehari; HR = hazard ratio; p = nilai probabilitas statistik; LDQ = Leeds Dyspepsia Questionnaire; GSRS = Gastrointestinal Symptom Rating Scale; NAXOZOL = kombinasi naproxen dan esomeprazole; PPI = proton pump inhibitor/penghambat pompa proton; IDA = iron-deficiency anemia/anemia defisiensi besi; AE = adverse event/kejadian tidak diinginkan; UGI = upper gastrointestinal/saluran gastrointestinal bagian atas; CI = confidence interval/interval kepercayaan. *Keterangan tambahan: PRECISION = Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen; CONCERN = nama uji klinis yang membandingkan celecoxib dan naproxen pada pasien berisiko tinggi; mg = miligram; day = hari; vs = versus/dibandingkan. CI = confidence interval/interval kepercayaan (sudah tercantum pada keterangan di atas).*

Karakteristik NSAID dan Keamanan Gastrointestinal

NSAID bekerja dengan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) yang berperan dalam pembentukan prostaglandin. Ibuprofen dan naproxen merupakan NSAID nonselektif yang menghambat COX-1 dan COX-2, sedangkan celecoxib memiliki selektivitas yang lebih tinggi terhadap COX-2. Perbedaan karakteristik tersebut menjadi salah satu dasar dalam memahami variasi keamanan gastrointestinal antar-NSAID. Penghambatan COX-1 dapat memengaruhi mekanisme pertahanan mukosa gastrointestinal, sehingga penggunaan NSAID nonselektif dapat berkaitan dengan munculnya gangguan gastrointestinal.

Gambaran mengenai perbedaan tersebut terlihat pada populasi besar pasien *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* dalam *PRECISION trial*. Celecoxib diberikan dengan dosis 100–200 mg dua kali sehari, ibuprofen 600–800 mg tiga kali sehari, dan naproxen 375–500 mg dua kali sehari. Seluruh pasien juga mendapatkan esomeprazole sebagai terapi gastroprotektif. Pada kondisi tersebut, kejadian gastrointestinal yang bermakna secara klinis (*clinically significant gastrointestinal events*/CSGIE) tercatat sebesar 0,34% pada celecoxib, 0,74% pada ibuprofen, dan 0,66% pada naproxen. Kejadian CSGIE lebih rendah pada celecoxib dibandingkan ibuprofen maupun naproxen, termasuk pada parameter anemia defisiensi besi yang berkaitan dengan gangguan gastrointestinal [7].

Hasil tersebut memberikan gambaran bahwa selektivitas terhadap COX-2 dapat menjadi salah satu faktor yang mendukung profil keamanan gastrointestinal celecoxib. Namun, keberadaan esomeprazole pada seluruh kelompok juga perlu diperhatikan. Dengan adanya gastroproteksi, hasil yang diperoleh menggambarkan keamanan ketiga NSAID dalam suatu regimen yang telah disertai perlindungan gastrointestinal. Oleh karena itu, rendahnya kejadian GI pada kelompok celecoxib tidak hanya perlu dilihat dari karakteristik obat, tetapi juga dari keseluruhan kondisi terapi yang diberikan.

Keamanan Gastrointestinal Ibuprofen

Ibuprofen merupakan NSAID nonselektif yang menghambat COX-1 dan COX-2. Dalam penelitian pada pasien *osteoarthritis* lutut, ibuprofen diberikan dengan dosis 800 mg tiga kali sehari atau 2.400 mg per hari selama enam minggu, sedangkan celecoxib diberikan 200 mg per hari. *Upper gastrointestinal events* ditemukan pada 5,1% pasien yang menerima ibuprofen dan 1,3% pasien yang menerima celecoxib. Dispepsia juga lebih sering ditemukan pada kelompok ibuprofen, yaitu 4,5% dibandingkan 2,6% pada kelompok celecoxib, sedangkan nyeri abdomen masing-masing sebesar 5,1% dan 0,7% [5].

Meskipun angka kejadian tersebut menunjukkan kecenderungan yang lebih rendah pada celecoxib, perbedaan *upper gastrointestinal events* tidak bermakna secara statistik. Hal ini penting dalam menafsirkan hasil karena jumlah kejadian yang relatif sedikit dan durasi terapi yang hanya enam minggu dapat membatasi kemampuan penelitian untuk menunjukkan perbedaan yang lebih jelas. Dengan demikian, hasil tersebut memberikan gambaran mengenai tolerabilitas gastrointestinal pada regimen yang digunakan, tetapi belum cukup untuk menggambarkan keamanan penggunaan jangka panjang.

Gambaran yang lebih luas diperoleh dari *PRECISION trial*, dengan penggunaan ibuprofen 600–800 mg tiga kali sehari dan masa terapi rata-rata lebih dari 20 bulan. Pada kondisi tersebut, CSGIE lebih sering terjadi pada ibuprofen dibandingkan celecoxib [7]. Konsistensi arah hasil antara penelitian jangka pendek dan jangka panjang memberikan gambaran bahwa perbedaan profil GI antara kedua obat tetap terlihat pada beberapa kondisi penggunaan.

Namun, perbedaan dosis tidak dapat dipisahkan dari interpretasi tersebut. Celecoxib 200 mg per hari dan ibuprofen 2.400 mg per hari tidak dapat dianggap sebagai dua dosis yang memiliki tingkat paparan farmakologis yang setara hanya berdasarkan angka miligram. Masing-masing obat memiliki potensi, selektivitas COX, serta regimen penggunaan yang berbeda. Oleh karena itu, perbedaan kejadian GI lebih tepat

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

dipahami sebagai hasil dari keseluruhan karakteristik regimen daripada semata-mata akibat perbedaan jumlah miligram.

Keamanan Gastrointestinal Naproxen

Naproxen merupakan NSAID nonselektif yang menghambat COX-1 dan COX-2. Dalam *PRECISION trial*, naproxen diberikan dengan dosis 375–500 mg dua kali sehari dan menunjukkan kejadian CSGIE sebesar 0,66%, lebih tinggi dibandingkan celecoxib sebesar 0,34% [7]. Hasil tersebut menunjukkan bahwa perbedaan keamanan gastrointestinal antara celecoxib dan naproxen tetap terlihat pada penggunaan jangka panjang meskipun seluruh pasien mendapatkan esomeprazole.

Perbedaan tersebut menjadi lebih jelas pada pasien dengan risiko gastrointestinal yang tinggi. Pada penelitian CONCERN, pasien memiliki arthritis, penyakit kardiotrombotik, riwayat perdarahan gastrointestinal bagian atas, serta kebutuhan terhadap aspirin. Celecoxib diberikan 100 mg dua kali sehari, sedangkan naproxen diberikan 500 mg dua kali sehari dan kedua kelompok mendapatkan esomeprazole serta aspirin dosis rendah. Selama 18 bulan, perdarahan gastrointestinal bagian atas berulang terjadi pada 5,6% kelompok celecoxib dan 12,3% kelompok naproxen, dengan *hazard ratio* 0,44 [8].

Kondisi tersebut memperlihatkan bahwa pemilihan NSAID menjadi semakin penting ketika pasien sudah memiliki faktor risiko gastrointestinal. Penggunaan PPI tetap memberikan perlindungan, tetapi perbedaan kejadian perdarahan antara kedua regimen masih terlihat. Dengan demikian, pada pasien yang mempunyai riwayat perdarahan gastrointestinal dan masih memerlukan terapi NSAID, keamanan tidak cukup dipertimbangkan hanya berdasarkan kebutuhan antiinflamasi, tetapi juga perlu memperhatikan profil gastrointestinal dari NSAID yang dipilih serta kebutuhan gastroproteksi.

Perbedaan *Gastric Ulcer* dan *Duodenal Ulcer*

Distribusi jenis lesi gastrointestinal pada penelitian CONCERN memberikan informasi tambahan mengenai pola kejadian GI. Pada kelompok celecoxib ditemukan sembilan kasus *gastric ulcer* dan lima kasus *duodenal ulcer*. Sementara itu, kelompok naproxen menunjukkan 25 kasus *gastric ulcer*, tiga kasus *duodenal ulcer*, satu kasus kombinasi ulkus lambung dan duodenum, serta dua kasus *bleeding erosion* [8].

Data tersebut menunjukkan bahwa perbedaan jumlah lesi terutama terlihat pada *gastric ulcer*, yang lebih banyak ditemukan pada kelompok naproxen. Sementara itu, jumlah *duodenal ulcer* tidak menunjukkan pola yang sama. Temuan ini menarik karena memperlihatkan bahwa kejadian gastrointestinal tidak selalu memiliki pola yang seragam pada setiap jenis lesi.

Meskipun demikian, jumlah kejadian yang relatif terbatas tidak memungkinkan pola tersebut digunakan untuk menyatakan bahwa salah satu NSAID secara spesifik lebih berkaitan dengan jenis ulkus tertentu. Perbedaan tersebut lebih tepat dipandang sebagai gambaran distribusi lesi yang ditemukan dalam populasi dan regimen penelitian. Hal ini sekaligus menunjukkan pentingnya mempertahankan rincian *outcome* gastrointestinal ketika melakukan perbandingan, karena pengelompokan seluruh kejadian menjadi satu kategori "GI events" dapat menghilangkan informasi mengenai bentuk komplikasi yang terjadi.

Peran Dosis, Frekuensi, dan Lama Penggunaan

Dosis merupakan salah satu variabel utama dalam *literature review* ini karena ketiga NSAID digunakan dalam regimen yang berbeda. Celecoxib digunakan pada dosis 200 mg per hari dalam penelitian Gordo et al., sedangkan ibuprofen digunakan 800 mg tiga kali sehari. Dalam *PRECISION*, celecoxib diberikan 100–200 mg dua kali sehari, ibuprofen 600–800 mg tiga kali sehari, dan naproxen 375–500 mg dua kali sehari [5,7].

Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa membandingkan keamanan hanya berdasarkan angka miligram dapat menghasilkan interpretasi yang kurang tepat. Besarnya dosis dalam mg tidak menunjukkan kesetaraan potensi antarobat. Selain itu, frekuensi pemberian juga menentukan pola paparan obat selama sehari. Oleh karena itu, dosis per pemberian, frekuensi, dan total paparan perlu dilihat secara bersamaan ketika membandingkan hasil penelitian.

Lama penggunaan juga memberikan konteks yang berbeda. Penelitian Gordo et al. berlangsung selama enam minggu, sedangkan *PRECISION* memiliki rerata durasi terapi 20,3 bulan dengan *follow-up* 34,1 bulan [5,7]. Kejadian seperti ulkus dan perdarahan dapat muncul dalam konteks paparan yang lebih panjang, sehingga hasil penelitian jangka pendek dan jangka panjang tidak dapat dibandingkan secara langsung hanya berdasarkan persentase kejadian.

Atas dasar tersebut, variasi dosis dalam penelitian ini digunakan untuk menggambarkan regimen yang digunakan pada masing-masing penelitian. Data yang tersedia belum cukup untuk menyatakan hubungan

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

dose-response secara langsung karena sebagian besar penelitian tidak dirancang untuk membandingkan beberapa tingkat dosis dari obat yang sama. Pendekatan ini memungkinkan perbedaan regimen tetap dibahas secara informatif tanpa menarik kesimpulan yang melampaui desain penelitian yang tersedia.

Pengaruh Gastroprotektor terhadap Keamanan Gastrointestinal

Gastroproteksi merupakan salah satu faktor penting yang perlu diperhatikan karena dapat mengubah gambaran keamanan GI suatu regimen NSAID. Pada *PRECISION*, seluruh peserta mendapatkan esomeprazole sehingga kejadian gastrointestinal yang diamati mencerminkan penggunaan NSAID dalam kondisi adanya terapi PPI [7].

Pengaruh gastroproteksi juga terlihat pada penelitian yang membandingkan celecoxib dengan NAXOZOL. NAXOZOL merupakan kombinasi naproxen 500 mg dan esomeprazole 20 mg yang diberikan dua kali sehari. Selama 12 minggu pada pasien *osteoarthritis*, NAXOZOL tidak inferior terhadap celecoxib berdasarkan *Leeds Dyspepsia Questionnaire* (LDQ), sedangkan perubahan skor *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS) tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Jumlah *drug-related adverse events* juga tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok [9].

Hasil tersebut menunjukkan bahwa keberadaan PPI dapat menjadi komponen penting dalam menentukan profil gastrointestinal suatu regimen. Dengan kata lain, keamanan yang diamati pada naproxen + esomeprazole tidak dapat dipisahkan dari efek gastroprotektif esomeprazole. Hal tersebut juga menjelaskan mengapa hasil penelitian yang membandingkan celecoxib dengan NSAID yang disertai PPI perlu dibaca sebagai perbandingan antarregimen, bukan semata-mata perbandingan langsung antarzat aktif.

Meskipun demikian, gastroproteksi tidak menghilangkan seluruh risiko. Pada pasien dengan riwayat perdarahan gastrointestinal dalam penelitian CONCERN, penggunaan celecoxib bersama esomeprazole masih diikuti perdarahan gastrointestinal bagian atas berulang sebesar 5,6% selama 18 bulan [8]. Hasil tersebut menunjukkan bahwa PPI merupakan bagian penting dalam pengelolaan risiko, tetapi karakteristik NSAID dan kondisi dasar pasien tetap berperan dalam menentukan keamanan akhir terapi.

Pengaruh Aspirin terhadap Keamanan Gastrointestinal

Penggunaan aspirin secara bersamaan merupakan faktor lain yang dapat memengaruhi keamanan GI. Analisis data *PRECISION* menunjukkan bahwa pada pasien yang tidak menggunakan aspirin, celecoxib memiliki kejadian GI yang lebih rendah dibandingkan naproxen dan ibuprofen. Ketika aspirin digunakan secara bersamaan, kejadian GI meningkat dan keuntungan gastrointestinal celecoxib menjadi lebih kecil [10].

Temuan tersebut menunjukkan bahwa perbedaan keamanan antar-NSAID dapat berubah ketika terdapat obat tambahan yang juga memengaruhi saluran gastrointestinal. Karena aspirin sendiri dapat meningkatkan risiko gangguan gastrointestinal, keberadaannya perlu dipertimbangkan ketika menafsirkan hasil penelitian yang melibatkan penggunaan NSAID secara bersamaan.

Kondisi tersebut juga terlihat pada penelitian CONCERN, karena seluruh pasien menggunakan aspirin dosis rendah. Walaupun kedua kelompok memperoleh aspirin dan esomeprazole, celecoxib tetap menunjukkan perdarahan gastrointestinal berulang yang lebih rendah dibandingkan naproxen [8]. Dengan demikian, penggunaan aspirin menjadi bagian penting dari konteks klinis, tetapi pada populasi berisiko tinggi tersebut perbedaan antara kedua regimen masih dapat diamati.

Pengaruh Kortikosteroid dan Karakteristik Pasien

Selain aspirin, kortikosteroid juga perlu diperhatikan karena penggunaannya berkaitan dengan peningkatan kejadian gastrointestinal dalam analisis *PRECISION* [7]. Hal ini menunjukkan bahwa keamanan NSAID tidak hanya ditentukan oleh obat utama yang dibandingkan, tetapi juga oleh obat lain yang digunakan pasien secara bersamaan.

Secara mekanistik, kortikosteroid sistemik dapat meningkatkan risiko komplikasi gastrointestinal terutama ketika digunakan bersamaan dengan NSAID. Kortikosteroid dapat menghambat proses perbaikan jaringan dan memperlambat penyembuhan mukosa yang mengalami luka; efek antiinflamasi juga berpotensi menyamarkan gejala sehingga gangguan lebih lambat dikenali. Sementara itu, NSAID mengurangi pembentukan prostaglandin yang berperan menjaga lapisan pelindung lambung, termasuk produksi mukus dan bikarbonat. Kombinasi keduanya karena itu perlu diperhatikan karena dapat meningkatkan risiko ulkus dan komplikasi seperti perdarahan gastrointestinal. Namun, besarnya risiko bergantung pada kondisi pasien dan terapi yang digunakan; penggunaan kortikosteroid saja tidak selalu berarti akan terjadi ulkus atau perdarahan [12].

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

Keberadaan faktor penyerta dapat memengaruhi interpretasi perbedaan antarpenelitian. Apabila suatu populasi memiliki lebih banyak pasien yang menggunakan kortikosteroid, aspirin, atau memiliki riwayat gangguan GI, kejadian gastrointestinal yang diamati dapat menjadi lebih tinggi dibandingkan populasi dengan risiko dasar yang lebih rendah. Oleh karena itu, karakteristik pasien perlu diperhatikan sebelum membandingkan angka kejadian GI dari dua penelitian yang berbeda.

Perbedaan tersebut terlihat jelas ketika populasi *PRECISION* dibandingkan dengan CONCERN. *PRECISION* melibatkan pasien arthritis dengan peningkatan risiko kardiovaskular, sedangkan CONCERN secara khusus melibatkan pasien dengan riwayat perdarahan gastrointestinal dan kebutuhan terhadap aspirin [7,8]. Perbedaan karakteristik tersebut membantu menjelaskan mengapa angka kejadian GI pada kedua penelitian tidak dapat dibandingkan secara langsung.

Dengan mempertimbangkan faktor tersebut, keamanan NSAID sebaiknya dipahami sebagai hasil dari interaksi antara karakteristik obat dan risiko dasar pasien. Pendekatan ini memberikan gambaran yang lebih sesuai dengan kondisi penggunaan klinis karena keputusan terapi pada pasien dengan risiko GI tinggi tentu memerlukan pertimbangan yang berbeda dibandingkan pasien dengan risiko GI yang lebih rendah.

Bukti Farmakovigilans Terbaru

Temuan dari penelitian klinis juga memperoleh dukungan tambahan dari penelitian farmakovigilans yang lebih baru. Jiang et al. pada tahun 2026 menganalisis data *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) dan mengidentifikasi obat-obatan yang berkaitan dengan kejadian ulkus gastrointestinal. Dalam analisis tersebut, ibuprofen dan naproxen termasuk obat yang menunjukkan sinyal keterkaitan dengan kejadian ulkus gastrointestinal, dengan *reporting odds ratio* (ROR) masing-masing sebesar 11,30 dan 11,92 [11].

Data tersebut memberikan gambaran bahwa masalah keamanan gastrointestinal NSAID masih relevan dalam penggunaan obat di dunia nyata. Namun, karakteristik data farmakovigilans berbeda dengan penelitian klinis. Nilai ROR menggambarkan adanya ketidakseimbangan pelaporan kejadian dan tidak dapat diartikan sebagai risiko absolut maupun hubungan sebab-akibat. Oleh karena itu, hasil penelitian tersebut berfungsi sebagai bukti pendukung mengenai pentingnya pemantauan keamanan gastrointestinal, bukan sebagai dasar untuk menggantikan bukti komparatif dari penelitian klinis.

Kehadiran bukti farmakovigilans terbaru juga memperluas sudut pandang kajian ini. Penelitian klinis memberikan informasi mengenai keamanan pada regimen dan populasi yang terkontrol, sedangkan data farmakovigilans memberikan gambaran mengenai sinyal keamanan yang muncul dalam penggunaan yang lebih luas. Keduanya dapat saling melengkapi dalam memberikan pemahaman mengenai keamanan gastrointestinal NSAID.

Sintesis Perbandingan Keamanan Ketiga NSAID

Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan pola yang cukup konsisten bahwa celecoxib memiliki kejadian gastrointestinal yang lebih rendah dibandingkan ibuprofen dan naproxen pada beberapa regimen yang diteliti. Perbedaan tersebut terlihat pada *PRECISION trial*, baik dalam kejadian GI yang bermakna secara klinis maupun anemia defisiensi besi yang berkaitan dengan gangguan gastrointestinal [7]. Keuntungan tersebut juga terlihat pada pasien dengan risiko gastrointestinal tinggi dalam penelitian CONCERN, ketika celecoxib dibandingkan dengan naproxen dalam kombinasi dengan esomeprazole dan aspirin [8].

Namun, besarnya perbedaan tersebut perlu dipahami bersama kondisi masing-masing penelitian. Pada *PRECISION*, seluruh pasien mendapatkan esomeprazole, sedangkan CONCERN melibatkan pasien dengan riwayat perdarahan GI dan seluruhnya menggunakan aspirin. Penelitian Park et al. bahkan menunjukkan bahwa naproxen yang dikombinasikan dengan esomeprazole dapat memberikan hasil gejala GI yang sebanding dengan celecoxib selama periode penelitian [9]. Variasi tersebut memperlihatkan bahwa profil keamanan gastrointestinal suatu NSAID dapat berubah sesuai dengan regimen terapi dan karakteristik pasien.

Dengan mempertimbangkan keseluruhan hasil tersebut, kajian ini memberikan gambaran bahwa celecoxib memiliki profil keamanan gastrointestinal yang menguntungkan pada berbagai regimen yang telah diteliti, terutama ketika dibandingkan dengan NSAID nonselektif seperti ibuprofen dan naproxen. Pada saat yang sama, keamanan naproxen dan ibuprofen perlu dipahami dengan mempertimbangkan dosis, durasi penggunaan, faktor risiko pasien, serta terapi yang diberikan secara bersamaan. Pendekatan tersebut memungkinkan hasil penelitian dibandingkan secara lebih proporsional dan sesuai dengan kondisi masing-masing populasi.

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

Dosis juga menjadi bagian penting dalam memahami hasil tersebut. Celecoxib 200 mg/hari tidak dapat secara langsung dianggap setara dengan ibuprofen 2.400 mg/hari atau naproxen sekitar 1.000 mg/hari hanya berdasarkan angka miligram. Perbedaan potensi, selektivitas COX, frekuensi pemberian, serta lama paparan menyebabkan angka dosis perlu dipandang sebagai bagian dari regimen terapi. Oleh karena itu, perbandingan keamanan dalam kajian ini lebih diarahkan pada regimen yang benar-benar digunakan dalam penelitian, sehingga informasi mengenai dosis tetap dapat memberikan konteks tanpa digunakan untuk menyimpulkan hubungan *dose-response* lintas obat secara langsung.

Pada akhirnya, pemilihan NSAID dalam konteks keamanan gastrointestinal perlu mempertimbangkan beberapa aspek secara bersamaan. Jenis NSAID memberikan dasar perbedaan farmakologis, sedangkan dosis dan durasi menentukan pola paparan. Penggunaan aspirin atau kortikosteroid dapat menambah beban risiko, sementara PPI dapat memberikan perlindungan tambahan terhadap saluran gastrointestinal. Riwayat perdarahan atau gangguan GI juga dapat mengubah tingkat risiko dasar pasien. Keseluruhan faktor tersebut perlu dipertimbangkan secara terpadu agar perbandingan keamanan ibuprofen, naproxen, dan celecoxib dapat memberikan gambaran yang lebih bermakna dan relevan untuk pemilihan regimen terapi.

Kesimpulan

Berdasarkan enam artikel yang direview, keamanan gastrointestinal ibuprofen, naproxen, dan celecoxib menunjukkan perbedaan antarregimen. Celecoxib pada beberapa penelitian menunjukkan kejadian gastrointestinal yang lebih rendah dibandingkan ibuprofen dan naproxen, sedangkan penggunaan naproxen dan ibuprofen tetap berkaitan dengan kejadian GI yang perlu diperhatikan. Keamanan tidak hanya dipengaruhi oleh jenis NSAID, tetapi juga oleh dosis dan frekuensi pemberian, lama penggunaan, karakteristik pasien, penggunaan aspirin atau kortikosteroid, serta terapi gastroprotektif seperti esomeprazole. Dosis dalam mg antar-NSAID tidak dapat dianggap setara secara langsung, sehingga perbedaan dosis dalam penelitian tidak dapat digunakan sendiri untuk menyimpulkan hubungan dosis-respons.

Referensi

[1] Bakhriansyah M, Souverein PC, De Boer A, Klungel OH. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017;26:1141–8. https://doi.org/10.1002/pds.4183.

[2] Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Lanas A. Non-steroidal anti-inflammatory drug related upper gastrointestinal bleeding: types of drug use and patient profiles in real clinical practice. Curr Med Res Opin 2017;33:1815–20. https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1338178.

[3] Shin S. Safety of celecoxib versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in older patients with arthritis. J Pain Res 2018;Volume 11:3211–9. https://doi.org/10.2147/JPR.S186000.

[4] Ruiz B, Aguirre U, Estany-Gestal A, Rodella L, Ruiz P, Figueiras A, et al. Only full adherence to proton pump inhibitors protects against drug-induced upper gastrointestinal bleeding. Eur J Clin Pharmacol 2018;74:1503–11. https://doi.org/10.1007/s00228-018-2523-4.

[5] Gordo AC, Walker C, Armada B, Zhou D. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind, non-inferiority trial. J Int Med Res 2017;45:59–74. https://doi.org/10.1177/0300060516673707.

[6] Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. N Engl J Med 2016;375:2519–29. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611593.

[7] Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, Solomon DH, Stevens T, Vargo J, et al. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:1453–63. https://doi.org/10.1111/apt.14610.

[8] Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, Lam K, Wong GLH, Ng SC, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. The Lancet 2017;389:2375–82. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30981-9.

[9] Park MS, Kang C-N, Lee W-S, Kim H-J, Lee S, Kim JH, et al. A comparative study of the efficacy of NAXOZOL compared to celecoxib in patients with osteoarthritis. PLOS ONE 2020;15:e0226184. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226184.

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

[10] Reed GW, Abdallah MS, Shao M, Wolski K, Wisniewski L, Yeomans N, et al. Effect of Aspirin Coadministration on the Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen. J Am Coll Cardiol 2018;71:1741–51. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.036.

[11] Jiang S, Wang M, Ren X, Jiang Z, Zhu Q, Dai S, et al. Risk factors for drug-related gastrointestinal ulcer:a retrospective pharmacovigilance study. Front Pharmacol 2026;17:1784428. https://doi.org/10.3389/fphar.2026.1784428.

[12] Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2014;4:e004587. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004587.

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com