

Content lists available at Mara Cendekia Publisher

# JURNAL KESEHATAN FARMASI NUSANTARA

At Journal Homepage: <https://journal.marapublisher.com/index.php/jkfn>

ISSN [3109-2365](#) (Print), [3109-0613](#) (Online)

## Literatur Review: Dampak Penggunaan NSAID terhadap Ulkus dan Cedera Saluran Cerna

### *Literature Review: The Impact of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Use on Gastrointestinal Ulcers and Injuries*

Made Laksmi Meiliana

Prodi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

#### ARTICLE INFORMATION

##### Article history:

Receipt: 12 April 2026

Revision: 28 April 2026

Accepted: 15 Mei 2026

#### ABSTRAK

**Abstrak:** *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)* merupakan obat yang banyak digunakan dalam praktik klinis, namun penggunaannya diketahui berhubungan erat dengan terjadinya ulkus dan berbagai bentuk cedera saluran cerna. Artikel review ini bertujuan untuk menganalisis dampak penggunaan NSAID terhadap ulkus dan cedera saluran cerna berdasarkan sintesis temuan dari 15 jurnal ilmiah yang relevan. Penelusuran literatur dilakukan terhadap artikel penelitian eksperimental, studi observasional, laporan kasus, dan pedoman klinis yang membahas mekanisme, faktor risiko, serta pencegahan cedera gastrointestinal akibat NSAID. Hasil telaah menunjukkan bahwa NSAID dapat menyebabkan kerusakan mukosa saluran cerna atas dan bawah melalui inhibisi enzim siklooksigenase yang menurunkan prostaglandin protektif, efek iritasi topikal langsung, disfungsi mitokondria, peningkatan stres oksidatif, serta gangguan integritas mukosa usus. Manifestasi klinis yang dilaporkan meliputi dispepsia, ulkus peptikum, perdarahan saluran cerna atas, hingga enteropati NSAID yang sering bersifat asimtomatik. Risiko cedera meningkat pada penggunaan jangka panjang, dosis tinggi, usia lanjut, riwayat ulkus, dan penggunaan obat penyerta tertentu. Strategi pencegahan yang konsisten dilaporkan efektif meliputi penggunaan proton pump inhibitor, pemilihan NSAID selektif COX-2 pada pasien berisiko, serta edukasi penggunaan NSAID yang rasional.

**Abstract:** *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)* are widely used in clinical practice; however, their use is strongly associated with the development of peptic ulcers and various forms of gastrointestinal tract injury. This review article aims to analyze the impact of NSAID use on ulcers and gastrointestinal injuries based on a synthesis of findings from 15 relevant scientific journals. The literature review included experimental studies, observational studies, case reports, and clinical guidelines addressing the mechanisms, risk factors, and prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury. The findings indicate that NSAIDs can cause damage to both the upper and lower gastrointestinal mucosa through cyclooxygenase inhibition leading to reduced protective prostaglandin synthesis, direct topical mucosal irritation, mitochondrial dysfunction, increased oxidative stress, and disruption of intestinal mucosal integrity. Reported clinical manifestations range from dyspepsia and peptic ulcer disease to upper gastrointestinal bleeding and NSAID-induced enteropathy, which is often asymptomatic. The risk of gastrointestinal injury increases with long-term use, high doses, advanced age, a history of peptic ulcer, and concomitant use of certain medications. Preventive strategies consistently reported as effective include proton pump inhibitor therapy, the use of selective COX-2 inhibitors in high-risk patients, and education on rational NSAID use.

#### Email Corresponding Author:

[laksmi.meiliana@fk.unila.ac.id](mailto:laksmi.meiliana@fk.unila.ac.id)

#### Kata kunci:

Cedera saluran cerna

NSAID

Ulkus peptikum

#### Keywords:

Gastrointestinal injury

NSAIDs

Peptic ulcer disease

## PENDAHULUAN

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) merupakan kelompok obat yang paling banyak digunakan dalam praktik klinis sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi pada berbagai kondisi akut maupun kronik. Penggunaan NSAID yang luas tidak terlepas dari efektivitasnya dalam menghambat proses inflamasi, namun disisi lain menimbulkan perhatian serius terkait efek samping, khususnya pada saluran cerna, yang masih menjadi penyebab utama morbiditas terkait penggunaan obat ini (Malik & Singh, 2018).

Cedera saluran cerna akibat NSAID mencakup spektrum yang luas, mulai dari dispepsia, gastropati, ulkus peptikum, hingga komplikasi berat seperti perdarahan saluran cerna atas dan perforasi. Manifestasi tersebut tidak hanya terbatas pada saluran cerna atas, tetapi juga dapat melibatkan usus halus dalam bentuk enteropati NSAID yang sering kali bersifat asimtomatik dan sulit terdeteksi secara klinis (Adiansyah et al., 2023; Faradiba et al., 2025).

Secara patofisiologis, mekanisme utama cedera saluran cerna akibat NSAID berkaitan dengan inhibisi enzim siklooksigenase (COX), khususnya COX-1, yang berperan dalam sintesis prostaglandin gastroprotektif. Penurunan prostaglandin menyebabkan berkurangnya sekresi mukus dan bikarbonat, penurunan aliran darah mukosa, serta gangguan proses regenerasi epitel, sehingga mukosa menjadi lebih rentan terhadap faktor agresif seperti asam lambung dan pepsin (Islam et al., 2024).

Selain mekanisme yang bergantung pada jalur COX, cedera mukosa akibat NSAID juga melibatkan mekanisme non-COX, termasuk iritasi topikal langsung, disfungsi mitokondria, dan peningkatan produksi reactive oxygen species (ROS) yang memicu stres oksidatif. Proses ini berkontribusi terhadap kerusakan integritas sel mukosa dan memperberat derajat ulserasi, terutama pada penggunaan NSAID tertentu seperti diklofenak (Syahroni, 2021).

Risiko terjadinya ulkus dan cedera saluran cerna akibat NSAID tidak bersifat seragam pada seluruh pasien, melainkan dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain dosis dan durasi penggunaan, usia lanjut, riwayat ulkus peptikum, serta penggunaan obat penyerta seperti antikoagulan atau antiplatelet. Studi berbasis populasi menunjukkan bahwa paparan NSAID dengan intensitas dan durasi yang lebih tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko ulkus peptikum secara signifikan (Skogar & Sundbom, 2022).

Berbagai laporan kasus dan pedoman klinis menegaskan bahwa komplikasi gastrointestinal akibat NSAID dapat bersifat serius dan mengancam jiwa, terutama pada kelompok pasien berisiko tinggi. Oleh karena itu, strategi pencegahan menjadi aspek penting dalam penggunaan NSAID, termasuk pemilihan NSAID selektif COX-2, penggunaan terapi gastroprotektif seperti proton pump inhibitor (PPI), serta edukasi penggunaan NSAID yang rasional (Kamada et al., 2021). Meskipun demikian, sebagian besar pedoman lebih berfokus pada rekomendasi tata laksana klinis dan belum mengintegrasikan secara komprehensif mekanisme terjadinya komplikasi gastrointestinal, faktor risiko, serta bukti terkini mengenai strategi pencegahannya. Oleh karena itu, literature review ini disusun untuk merangkum dan mengevaluasi bukti ilmiah terkini mengenai mekanisme, faktor risiko, dan upaya pencegahan komplikasi gastrointestinal akibat penggunaan NSAID.

Berdasarkan latar belakang tersebut, literature review ini disusun untuk mengkaji secara komprehensif dampak penggunaan NSAID terhadap ulkus dan cedera saluran cerna melalui sintesis temuan dari berbagai studi eksperimental, observasional, laporan kasus, dan pedoman klinis. Fokus kajian meliputi mekanisme patogenesis, faktor risiko, spektrum manifestasi klinis, serta strategi pencegahan yang relevan dalam praktik farmakoterapi.

## KAJIAN TEORITIS

Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAID) merupakan kelompok obat yang banyak digunakan sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi dalam berbagai kondisi klinis. Mekanisme kerja utama NSAID adalah menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) sehingga produksi prostaglandin menurun. Meskipun efektif dalam mengurangi nyeri dan inflamasi, penghambatan prostaglandin juga mengurangi mekanisme proteksi mukosa saluran cerna, seperti sekresi mukus, bikarbonat, dan aliran darah mukosa. Kondisi ini menyebabkan mukosa lambung menjadi lebih rentan terhadap iritasi dan pembentukan ulkus peptikum (Joo et al., 2020).

Penggunaan NSAID dalam jangka panjang atau dosis tinggi diketahui meningkatkan risiko terjadinya cedera saluran cerna, mulai dari dispepsia, gastritis, ulkus lambung, ulkus duodenum, hingga perdarahan saluran cerna. Risiko tersebut semakin tinggi pada pasien usia lanjut, pasien dengan riwayat ulkus peptikum, serta individu yang menggunakan obat lain seperti kortikosteroid atau antikoagulan. Selain itu, infeksi *Helicobacter pylori* juga dapat memperburuk kerusakan mukosa yang diinduksi oleh NSAID sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi gastrointestinal (Islam et al., 2024).

Untuk meminimalkan risiko cedera saluran cerna akibat penggunaan NSAID, diperlukan strategi pencegahan yang tepat, seperti penggunaan dosis efektif terendah dalam durasi sesingkat mungkin, pemilihan jenis NSAID sesuai profil risiko pasien, serta pemberian terapi gastroprotektif berupa proton pump inhibitor (PPI) pada pasien dengan risiko tinggi. Evaluasi faktor risiko sebelum terapi dan pemantauan selama penggunaan NSAID juga menjadi bagian penting dalam mencegah terjadinya ulkus maupun komplikasi gastrointestinal lainnya sehingga penggunaan NSAID tetap memberikan manfaat klinis yang optimal dengan risiko efek samping yang minimal (Kamada et al., 2021).

## METODE

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan mengacu pada tahapan seleksi literatur berdasarkan pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) 2020 (Sholikhah, 2025; Sholikhah et al., 2025, Ekaputra, 2026). Penelusuran artikel dilakukan pada basis data PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar menggunakan kata kunci "*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*", "*peptic ulcer*", "*tukak lambung*", "*anti-inflammatory*", dan "*OAINS*", baik secara tunggal maupun dikombinasikan menggunakan operator Boolean (AND/OR). Pencarian dibatasi pada artikel yang diterbitkan tahun 2015–2025.

Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian nasional maupun internasional yang tersedia dalam teks lengkap (*full text*), diterbitkan dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris, serta membahas mekanisme kerja NSAID yang berhubungan dengan terjadinya tukak lambung. Kriteria eksklusi meliputi artikel duplikat, artikel yang tidak relevan dengan topik penelitian, artikel tinjauan nonilmiah, serta artikel yang tidak menyajikan data ilmiah yang memadai.

Hasil penelusuran awal memperoleh 62 artikel. Setelah penghapusan artikel duplikat dan proses penyaringan berdasarkan judul dan abstrak, sebanyak 51 artikel dieliminasi karena tidak sesuai dengan kriteria inklusi. Selanjutnya dilakukan penilaian kelayakan terhadap artikel teks lengkap, sehingga diperoleh 11 artikel yang memenuhi seluruh kriteria dan dianalisis secara deskriptif-komparatif untuk mengidentifikasi mekanisme penggunaan NSAID yang berperan dalam terjadinya tukak lambung.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

Berbagai artikel yang telah ditelaah menunjukkan bahwa *Ulcer Disease* yang disebabkan oleh penggunaan NSAID merupakan kondisi kompleks yang melibatkan mekanisme inhibisi COX, kerusakan mukosa langsung, interaksi dengan faktor risiko host, serta membutuhkan pendekatan pencegahan dan terapi yang komprehensif. Setiap studi menyoroti aspek yang berbeda, mulai dari patofisiologi molekuler, stratifikasi risiko, epidemiologi global, hingga strategi terapeutik terkini seperti PPI, COX-2 inhibitor selektif, dan P-CABs (*potassium-competitive acid blockers*). Ringkasan perbandingan hasil dari masing-masing jurnal ditampilkan dalam tabel berikut.

**Tabel 1. Literature Review** Konstipasi dalam Kajian Ilmiah

| Judul                                                                                                                                 | Metode                                                                                                                                                                      | Hasil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Peptic Ulcer Disease (Malik & Singh, 2018)                                                                                            | Tinjauan literatur klinis yang membahas penyebab utama PUD, mekanisme patofisiologi serta prinsip dasar Diagnosis dan tatalaksana.                                          | NSAID disebut sebagai penyebab umum PUD setelah infeksi <i>H. pylori</i> . Mekanisme utama dijelaskan melalui inhibisi COX-1 yang menurunkan sintesis prostaglandin sehingga menurunkan faktor protektif mukosa (mukus, bikarbonat, aliran darah mukosa) dan meningkatkan kerentanan terhadap cedera asam-pepsin.                                                                                                                 |
| NSAID-induced Gastric Ulcer Disease: A Deleterious Connection (Islam et al., 2024)                                                    | Review naratif yang mensintesis temuan mekanisme, faktor risiko, manifestasi klinis, serta pendekatan pencegahan ulkus akibat NSAID.                                        | Penggunaan NSAID kronik ditegaskan berasosiasi dengan ulkus/cedera mukosa gastroduodenal. Artikel menekankan peran jalur COX-prostaglandin pada patogenesis serta pentingnya stratifikasi risiko dan pencegahan (misalnya mempertimbangkan pilihan NSAID dan                                                                                                                                                                      |
| Pembentukan Tukak Lambung terhadap Pemberian Berbagai Golongan NSAID pada Tikus Jantan (Parhan, 2018)                                 | Perbedaan potensi pembentukan tukak lambung antar jenis NSAID                                                                                                               | Penelitian eksperimental in vivo pada tikus jantan dengan evaluasi makroskopik mukosa lambung setelah pemberian berbagai NSAID.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Dampak Konsumsi Diclofenak terhadap Ulkus Gaster (Syahroni, 2021)                                                                     | Kajian literatur yang membahas jalur COX dan mekanisme non-COX (stres oksidatif dan mitokondria).                                                                           | Diklofenak dikaitkan dengan ulkus gaster melalui inhibisi COX serta keterlibatan disfungsi mitokondria yang meningkatkan ROS dan memperberat kerusakan sel mukosa.                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Nonsteroid anti-inflammatory drugs and the risk of peptic ulcers after gastric bypass and sleeve gastrectomy (Skogar & Sundbom, 2022) | Studi kohort retrospektif berbasis registri nasional Dengan analisis hubungan paparan NSAID (DDD) dan kejadian ulkus peptikum.                                              | Pada seluruh kohort, paparan NSAID >30 DDD berasosiasi dengan peningkatan risiko ulkus (OR teradjust 1,43 untuk 30–100 DDD; 1,52 untuk >100 DDD), sedangkan 0–30 DDD tidak bermakna. Pada subanalisis, asosiasi tampak pada RYGB namun tidak pada SG, menunjukkan adanya hubungan berbasis durasi/intensitas paparan pada konteks tertentu                                                                                        |
| Efek Penggunaan Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) pada Sistem Gastrointestinal (Adiansyah et al., 2023)                   | Studi literatur yang mengulas berbagai golongan NSAID dan dampaknya terhadap sistem gastrointestinal.                                                                       | Efek samping GI akibat NSAID mencakup gangguan gastrointestinal, penyakit ulkus peptikum, ulkus duodenum asimtomatik, dan gastropati yang dapat menyebabkan kerusakan lapisan lambung. Temuan ini menegaskan bahwa dampak NSAID meliputi cedera mukosa di berbagai manifestasi, tidak terbatas pada dispepsia.                                                                                                                    |
| NSAID-Induced Gastropathy dengan Manifestasi Perdarahan Saluran Cerna Atas (Caroline & Tarigan, 2024).                                | Laporan kasus yang disertai telaah literatur. Data diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan evaluasi klinis selama perawatan rumah sakit. | Penggunaan NSAID yang tidak terkontrol pada pasien usia >60 tahun menyebabkan gastropati erosif dan ulseratif yang bermanifestasi sebagai hematemesis, melena, dan anemia. Penatalaksanaan berupa penghentian NSAID, terapi PPI intravena, gastroprotektor, dan terapi suportif memberikan perbaikan klinis. Edukasi penggunaan NSAID dan pencegahan faktor risiko penting untuk menurunkan kejadian perdarahan gastrointestinal. |

|                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Peptic Ulcer Disease 2020 (Kamada et al., (2021).                                                                | Penulis menelaah RCT, meta-analisis, dan studi observasional yang dipublikasikan antar tahun 1983 hingga 2018 dari beberapa basis data utama.                                                                                                                                  | Hasil kajian menunjukkan bahwa penggunaan NSAID merupakan salah satu penyebab utama <i>peptic ulcer disease</i> dan meningkatkan risiko perdarahan saluran cerna. Proton pump inhibitor direkomendasikan sebagai terapi utama untuk penyembuhan dan pencegahan ulkus akibat NSAID, dengan efektivitas yang lebih baik dibandingkan antagonis reseptor |
| Diagnosis dan Tata Laksana Enteropati akibat Obat Anti-Inflamasi Non Steroid (OAINS) (Mardhiyah et al, 2015)                                                     | Artikel ini merupakan kajian literatur yang menelaah berbagai hasil penelitian sebelumnya terkait enteropati OAINS, termasuk studi klinis, studi observasional, dan tinjauan terkait patofisiologi yang relevan dengan diagnosis dan penatalaksanaan kondisi tersebut.         | Hasil kajian menunjukkan bahwa OAINS dapat menyebabkan kerusakan mukosa usus halus melalui mekanisme multifaktorial, antara lain peningkatan permeabilitas mukosa, inhibisi prostaglandin, disfungsi mitokondria, serta peran bakteri usus.                                                                                                           |
| Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities (Szeto et al., 2020) | Tinjauan literatur sistematis menggunakan metode PRISMA. Randomized controlled trials dan studi observasional yang dipublikasikan sebelum Januari 2018 direview, 329 paper dianalisis untuk sintesis rekomendasi berbasis bukti. Tingkat rekomendasi menggunakan sistem GRADE. | NSAID harus dihindari pada pasien dengan hipertensi resisten, risiko kardiovaskular tinggi, dan CKD berat (eGFR <30 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ). Untuk pasien kardiovaskular tinggi yang menggunakan NSAID, naproxen atau celecoxib lebih direkomendasikan.                                                                                           |
| Laporan Kasus: Pengobatan pada Melena et causa NSAID Ulkus peptikum pada Pasien Anemia dan Nefrolitiasis dengan CKD (Sulistiarni et al., 2022)                   | Menggunakan NSAID dan jamu asam urat tanpa pengobatan hipertensi dan gangguan ginjal yang teratur. Data dikumpulkan dari rekam medis rumah sakit.                                                                                                                              | Pasien diterapi dengan infus RL, transfusi PRC, omeprazol 40 mg/12 jam IV, sukralfat sirup, asam tranexamat injeksi, allopurinol, dan paracetamol. Terapi berhasil menghentikan perdarahan dan menstabilkan kondisi pasien.                                                                                                                           |

## Pembahasan

### Peptic Ulcer Disease (Malik & Singh, 2018)

Artikel ini menyajikan ringkasan etiologi dan mekanisme penyakit ulkus peptikum, dengan penekanan bahwa penyebab tersering mencakup infeksi *H. pylori* dan penggunaan NSAID. Mekanisme PUD terkait NSAID dijelaskan melalui inhibisi COX-1 yang menurunkan sintesis prostaglandin, sehingga terjadi penurunan mukus dan bikarbonat serta penurunan aliran darah mukosa, yang pada akhirnya meningkatkan kerentanan mukosa terhadap faktor agresif (asam/pepsin). Pada bagian tatalaksana, artikel menegaskan prinsip menghentikan atau menurunkan dosis NSAID bila memungkinkan dan penggunaan PPI sebagai terapi supresi asam; misoprostol juga disebut dapat digunakan sebagai profilaksis pada situasi tertentu. Uraian ini menguatkan landasan konseptual bahwa NSAID merupakan etiologi utama PUD dan menjelaskan rasional penggunaan terapi supresi asam serta strategi pencegahan pada pasien yang membutuhkan NSAID.

### NSAID-induced Gastric Ulcer Disease: A Deleterious Connection (Islam et al., 2024).

Artikel review ini menegaskan bahwa penggunaan NSAID, terutama secara kronik, berkaitan erat dengan pathogenesis ulkus peptikum dan kerusakan mukosa gastroduodenal. Pembahasan disusun sistematis mencakup faktor risiko, mekanisme patogenesis, manifestasi klinis, diagnosis, pencegahan, dan tatalaksana. Penulis menyoroti peran inhibisi COX yang menurunkan prostaglandin gastroprotektif sebagai mekanisme utama, serta menekankan bahwa risiko meningkat pada pasien dengan faktor predisposisi tertentu, termasuk penggunaan antikoagulan dan komorbid. Pada aspek pencegahan, artikel ini menggarisbawahi pentingnya stratifikasi risiko, penggunaan dosis efektif terendah dalam durasi tersingkat, serta pertimbangan alternatif farmakoterapi yang lebih aman pada pasien berisiko.

### **Pengaruh Kecepatan Pembentukan Tukak Lambung terhadap Pemberian Berbagai Golongan NSAID pada Tikus Jantan” (Parhan & Gulo, 2018).**

Penelitian eksperimental ini membandingkan pembentukan tukak lambung pada model tikus setelah pemberian beberapa NSAID (aspirin, asam mefenamat, natrium diklofenak, dan ibuprofen). Artikel menegaskan dua mekanisme utama cedera mukosa akibat NSAID, yaitu efek topikal (iritasi langsung pada mukosa) dan efek sistemik melalui penurunan prostaglandin endogen yang berperan dalam proteksi mukosa, dengan penurunan prostaglandin dinyatakan sebagai faktor dominan dalam ulkus peptikum akibat NSAID. Secara hasil, kelompok aspirin, asam mefenamat, dan natrium diklofenak menunjukkan tukak dengan diameter rata-rata berturut-turut 4,03 mm; 2,01 mm; dan 1,02 mm, sedangkan ibuprofen (10 hari) tidak menimbulkan tukak pada model ini. Studi ini mendukung adanya variasi derajat cedera mukosa antar NSAID, meskipun interpretasi translasi ke manusia perlu mempertimbangkan perbedaan model, dosis, dan durasi paparan.

### **Dampak Konsumsi Diklofenak terhadap Ulkus Gaster**

Artikel ini menempatkan diklofenak sebagai salah satu NSAID yang berkontribusi terhadap ulkus gaster dan menguraikan mekanisme yang melampaui inhibisi COX semata. Penulis menekankan bahwa COX-1 berperan menghasilkan prostaglandin yang bersifat sitoprotektif pada mukosa saluran cerna; oleh karena itu, inhibisi jalur ini dapat melemahkan pertahanan mukosa. Selain itu, artikel menjelaskan keterlibatan disfungsi mitokondria dan peningkatan reactive oxygen species (ROS) yang mengganggu homeostasis redoks dan memicu jalur apoptosis, sehingga memperberat kerusakan jaringan. Kesimpulan yang ditekankan ialah konsumsi diklofenak dapat memicu ulkus gaster melalui inhibisi COX dan kerusakan mitokondria (ETC kompleks I) yang meningkatkan ROS, serta derajat kerusakan dipengaruhi oleh dosis dan durasi penggunaan.

### ***Nonsteroid anti-inflammatory drugs and the risk of peptic ulcers after gastric bypass and sleeve gastrectomy***

Studi kohort retrospektif berbasis registri nasional Swedia ini mengevaluasi hubungan paparan NSAID (diukur dengan defined daily dose/DDD) terhadap kejadian ulkus peptikum pasca operasi bariatrik (Roux-en-Y gastric bypass/RYGB dan sleeve gastrectomy/SG). Hasil menunjukkan adanya pola hubungan berbasis durasi/intensitas paparan pada seluruh kohort, dengan peningkatan risiko ulkus pada paparan >30 DDD (OR teradjust 1,43 untuk 30–100 DDD dan 1,52 untuk >100 DDD), sementara paparan 0–30 DDD tidak menunjukkan peningkatan bermakna. Analisis subkelompok memperlihatkan asosiasi tersebut nyata pada RYGB namun tidak pada SG. Temuan ini menguatkan aspek farmakoepidemiologi bahwa risiko ulkus terkait NSAID bersifat dipengaruhi dosis/durasi dan dapat berbeda menurut kondisi anatomi-fisiologi saluran cerna pasca intervensi.

### **Efek Penggunaan Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) pada Sistem Gastrointestinal (Adiansyah et al., 2023).**

Studi literatur ini merangkum dampak penggunaan NSAID pada sistem gastrointestinal dan menjelaskan bahwa efek farmakologis NSAID melalui inhibisi prostaglandin berhubungan dengan peningkatan risiko kerusakan mukosa karena prostaglandin berperan dalam mempertahankan mukus pelindung dan homeostasis mukosa lambung. Artikel mengelompokkan beberapa NSAID (salisilat, coxib, diklofenak, ibuprofen/naproksen, piroksikam) dan menekankan spektrum gangguan GI yang luas, mulai dari gangguan gastrointestinal, gangguan usus halus, gastropati, hingga penyakit ulkus

peptikum dan perdarahan saluran cerna. Uraian ini menegaskan bahwa NSAID-associated GI injury merupakan masalah klinis yang relevan pada berbagai golongan NSAID.

### **NSAID-Induced Gastropathy Dengan Manifestasi Perdarahan Saluran Cerna Atas” (Caroline & Tarigan., 2024).**

Artikel ini merupakan laporan kasus gastropati yang diinduksi oleh penggunaan non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) pada pasien perempuan berusia 61 tahun dengan manifestasi perdarahan saluran cerna bagian atas. Penggunaan NSAID tanpa pengawasan medis menyebabkan terjadinya lesi erosif dan ulseratif pada mukosa lambung yang ditandai dengan hematemesis, melena, dan anemia. Penatalaksanaan dilakukan melalui penghentian NSAID, pemberian terapi proton pump inhibitor (PPI) intravena, gastroprotektor, serta terapi suportif sesuai pedoman perdarahan saluran cerna atas. Artikel ini menegaskan pentingnya penggunaan NSAID secara rasional dan edukasi pasien, khususnya pada kelompok lanjut usia, untuk mencegah komplikasi gastrointestinal yang berpotensi fatal.

### **Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Peptic Ulcer Disease 2020 (Kamada et al., 2021).**

Artikel ini menyajikan pedoman praktik klinis berbasis bukti untuk diagnosis, pencegahan, dan penatalaksanaan penyakit ulkus peptikum. Pedoman ini menekankan bahwa penggunaan NSAID dan aspirin dosis rendah merupakan salah satu penyebab utama ulkus peptikum dan komplikasi perdarahan saluran cerna, terutama pada pasien usia lanjut dan mereka dengan faktor risiko tertentu. Mekanisme utama yang mendasari terjadinya ulkus akibat NSAID adalah inhibisi enzim siklooksigenase yang menurunkan sintesis prostaglandin protektif mukosa lambung. Berdasarkan tinjauan sistematis terhadap berbagai uji klinis terkontrol, meta-analisis, dan studi observasional, artikel ini merekomendasikan penggunaan proton pump inhibitor sebagai terapi utama untuk penyembuhan dan pencegahan ulkus akibat NSAID. Pada pasien dengan risiko tinggi, kombinasi NSAID selektif COX-2 dengan PPI dinilai lebih efektif dalam menurunkan kejadian ulkus dan perdarahan dibandingkan NSAID nonselektif. Selain itu, eradikasi *Helicobacter pylori* terbukti berperan penting dalam menurunkan risiko kekambuhan ulkus, khususnya pada pasien yang memerlukan terapi NSAID jangka panjang. Pedoman ini juga menyoroti potensi penggunaan potassium-competitive acid blockers sebagai alternatif baru yang menjanjikan dalam pengelolaan penyakit ulkus peptikum.

### **Clinical Guidelines for Drug-Related Peptic Ulcer, 2020 Revised Edition” (Joo et al, 2020).**

Artikel ini membahas pedoman klinis terkini mengenai ulkus peptikum yang disebabkan oleh penggunaan obat, khususnya non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), aspirin dosis rendah, dan agen antitrombotik. Pedoman ini disusun sebagai pembaruan dari edisi sebelumnya dengan tujuan meningkatkan pencegahan, diagnosis dini, dan penatalaksanaan ulkus serta komplikasinya. Panduan ini menegaskan bahwa penggunaan NSAID dan aspirin secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya ulkus peptikum dan perdarahan saluran cerna atas, terutama pada pasien usia lanjut, pasien dengan riwayat ulkus, serta pasien yang menggunakan obat antiplatelet atau antikoagulan secara bersamaan. Mekanisme utama yang mendasari adalah inhibisi enzim siklooksigenase yang menyebabkan penurunan prostaglandin protektif mukosa lambung.

### **Diagnosis dan Tata Laksana Enteropati akibat Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS)” (Mardhiyah et al, 2015).**

Artikel Diagnosis dan Tata Laksana Enteropati akibat Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS) membahas bahwa selain menimbulkan gastropati, penggunaan OAINS juga dapat menyebabkan

kerusakan pada usus halus yang dikenal sebagai enteropati OAINS. Kondisi ini sering tidak terdiagnosis karena gejalanya tidak spesifik atau bahkan asimtomatik, namun dapat menimbulkan komplikasi seperti anemia defisiensi besi, perdarahan saluran cerna tersembunyi, diare, dan hipoalbuminemia. Patogenesis enteropati OAINS bersifat multifaktorial, melibatkan inhibisi prostaglandin, peningkatan permeabilitas mukosa usus, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, serta peran bakteri usus. Diagnosis enteropati OAINS memerlukan pendekatan khusus, antara lain melalui pemeriksaan endoskopi kapsul dan evaluasi klinis terhadap tanda perdarahan saluran cerna bawah. Tata laksana utama meliputi penghentian OAINS, penggunaan alternatif analgesik yang lebih aman, serta terapi suportif dan protektif mukosa untuk mencegah progresivitas dan komplikasi lebih lanjut.

### **Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities" (Szeto et al., 2020)**

Artikel ini menyajikan rekomendasi multidisiplin berbasis bukti untuk penggunaan NSAID yang aman pada pasien dengan komorbiditas kompleks. Berdasarkan tinjauan sistematis terhadap 329 publikasi, artikel ini menegaskan bahwa NSAID berhubungan dengan peningkatan risiko hipertensi, kejadian kardiovaskular, cedera ginjal akut, dan komplikasi gastrointestinal. Rekomendasi utama mencakup penghindaran NSAID pada pasien dengan hipertensi resisten, risiko kardiovaskular tinggi, dan CKD berat (eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Untuk pasien yang tidak dapat menghindari NSAID, strategi pemilihan agen spesifik dan profilaksis ulkus disesuaikan dengan stratifikasi risiko: naproxen atau celecoxib direkomendasikan risiko kardiovaskular tinggi; kombinasi NSAID non-selektif dengan PPI atau COX-2 inhibitor untuk risiko ulkus sedang; dan COX-2 inhibitor selektif plus PPI untuk risiko ulkus tinggi.

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan sintesis terhadap 11 jurnal ilmiah yang ditelaah, penggunaan non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) terbukti berhubungan erat dengan terjadinya ulkus dan berbagai bentuk cedera saluran cerna, baik pada saluran cerna atas maupun bawah. Cedera yang ditimbulkan mencakup gastropati, ulkus peptikum, perdarahan saluran cerna atas, hingga enteropati NSAID yang sering kali bersifat asimtomatik sehingga berpotensi terlambat terdiagnosis

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Adiansyah, M., Arfania, D., Friyanto, E. N., Musfiroh, F. A., Sathi'ah, L., Irawan, N. D., Yuliani, S. H., & Herawati, S. H. (2023). Efek samping terhadap pemakaian analgetik golongan NSAID (Ibuprofen). *INNOVATIVE: Journal of Social Science Research*, 3(2), 8065–8075.
- Caroline, & Tarigan. (2024). NSAID-induced gastropathy dengan manifestasi perdarahan saluran cerna atas. *Indonesian Nursing Journal of Education and Clinic*, 4(1), 19–24.
- Ekaputra, A. (2026). Optimalisasi Penerapan Standar Akuntansi Keuangan EMKM Dalam Laporan Keuangan UMKM: Systematic Literature Review. *Jurnal Entitas Ekonomi Dan Bisnis*, 2(1), 29–40. <https://doi.org/10.64465/jeeb.v2i1.97>
- Faradiba, Z., Sholikhah, M., & Tedi. (2025). Korelasi Tingkat Pengetahuan dan Perilaku Masyarakat Terhadap Penggunaan Obat Gastritis di Kecamatan Seberang Ulu Satu Kota Palembang. *Jurnal Kesehatan Farmasi Nusantara*, 1(2), 57–64. <https://doi.org/10.64465/jkfn.v1i2.53>
- Islam, H., Siddiqui, A., Islam, R., Islam, T., Ahmed, S., Fahim, M., Khalid, M., Malik, G. M. A., & Imtiaz, H. (2024). NSAID-induced gastric ulcer disease: A deleterious connection. *Discovery Medicine*, 36(188), 1789–1799. <https://doi.org/10.24976/Discov.Med.202436188.165>

- Isnenia, I. (2020). Penggunaan non-steroid anti-inflammatory drug dan potensi interaksi obatnya pada pasien muskuloskeletal. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 6(1), 47–55.
- Joo, M. K., Park, C. H., Kim, J. S., et al. (2020). Clinical guidelines for drug-related peptic ulcer, 2020 revised edition. *Gut and Liver*, 14(6), 707–726.
- Kamada, T., Satoh, K., Itoh, T., et al. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *Journal of Gastroenterology*, 56, 303–322.
- Ko, K. A., & Lee, D. K. (2025). Drug-induced peptic ulcer disease caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research*, 25(1), 34.
- Malik, T. F., & Singh, K. (2018). *Peptic ulcer disease*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534792/>
- Mardhiyah, R., Fauzi, A., & Syam, A. F. (2015). Diagnosis dan tata laksana enteropati akibat obat anti-inflamasi non steroid (OAINS). *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 2(3), 190–197.
- Mediansyah, A., & Rahmanisa, S. (2017). Hubungan ibuprofen terhadap ulkus gaster. *Jurnal Majority*, 4(1), 6–10.
- Parhan, & Gulo, A. Y. (2018). Pengaruh kecepatan pembentukan tukak lambung terhadap pemberian berbagai golongan NSAID pada tikus jantan. *Jurnal Farmasi*, 1(1). <https://doi.org/10.35451/jfm.v1i2.147>
- Sholikhah, M. (2025). Aktivitas Rimpang Lengkuas dalam Sediaan Farmasi: Systematic Literature Review. *Jurnal Kesehatan Farmasi Nusantara*, 1(1), 22–28. <https://doi.org/10.64465/jkfn.v1i1.9>
- Sholikhah, M., Putri, K. A., Chairani, S. N., & Septiani, N. (2026). Inovasi Formulasi Pewarna Rambut Berbasis Bahan Alam Sebagai Alternatif Kosmetik yang Aman: Systematic Review. *Jurnal Kesehatan Farmasi Nusantara*, 2(1), 48–56. <https://doi.org/10.64465/jkfn.v2i1.96>
- Skogar, M. L., & Sundbom, M. (2022). Nonsteroid anti-inflammatory drugs and the risk of peptic ulcers after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 18, 888–893.
- Sulistiarini, R., Hajrah, H., Ardan, M., Anggraini, R., & Ramadhan, A. M. (2022). Laporan kasus: Pengobatan pada melena et causa NSAID ulkus peptikum pada pasien anemia dan nefrolitiasis dengan CKD. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 4(SE-1), 5–8.
- Syahroni, R. U. (2021). Dampak konsumsi diclofenac terhadap ulkus gaster. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(3), 627–634.
- Szeto, C. C., Sugano, K., Wang, J. G., Fujimoto, K., Whittle, S., Modi, G. K., et al. (2020). Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal, or gastrointestinal comorbidities: Joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*, 69(4), 617–629.