

THE DECREASE OF NASAL POLYP SIZE AFTER COX-2 INHIBITOR TREATMENT IN COMPARISON WITH CORTICOSTEROID TREATMENT

Fransina, R.Sedjawidada, Amsyar Akil, Fadjar Perkasa, Abdul Qadar Punagi
Ear Nose Throat Departement, Medical Faculty,
Hasanuddin University, Makassar

ABSTRACT

Background: Corticosteroids are a class of anti inflammatory drugs commonly used for the treatment of nasal polyps. However, they can cause intestinal bleeding when used in high doses and for a long period. COX-2 Inhibitor is an anti inflammatory drug that does not cause gastrointestinal side effects. **Objectives:** To compare the effect of corticosteroids and COX-2 inhibitor on the decrease of polyp size while monitoring side effects. **Methods:** Twenty one patients were involved in the study. Ten patients received 4 mg oral corticosteroid, tapering off from 60 mg to 570 mg for 2 weeks and eleven patients received COX-2 inhibitor 2 x 400 mg daily for two weeks. The size of the nasal polyps before and after treatment was measured using a 0° rigid endoscope. Images were recorded with a video camera and printed as colored photos. Side effects during the therapy were recorded. **Results:** There was a decrease in nasal polyp sizes after treatment. However, it was not significant for corticosteroid ($p=0.13$) as well as for inhibitor COX-2 ($p=54$) groups. Comparing the mean polyp sizes after treatment, COX-2 inhibitor had a significantly lower polyp size after treatment compared to corticosteroids ($p=0.043$). While corticosteroids gave gastrointestinal and increased blood sugar in 3 and 2 patients respectively, there were no observed side effects from the COX-2 inhibitor group. **Conclusions:** COX-2 Inhibitor can be used as a substitute for corticosteroids for nasal polyp patients.

Keywords : nasal polyp, cox-2, celecoxib, corticosteroid

EFEK PEMBERIAN INHIBITOR CICLO OXYGENASE 2 (COX-2) DIBANDINGKAN DENGAN PEMBERIAN KORTIKOSTEROID PADA PENURUNAN UKURAN POLIP HIDUNG

Latar belakang: kortikosteroid merupakan antiinflamasi yang biasa diberikan pada pasien polip hidung. Namun, memberikan efek samping yang serius seperti perdarahan usus bila diberikan dalam dosis yang besar dan dalam waktu yang lama. Inhibitor COX-2 juga mempunyai efek anti inflamasi dan dikenal tidak memberikan efek samping pada *gastrointestinal*. **Tujuan:** untuk melihat perbedaan antara pemberian kortikosteroid dan pemberian inhibitor COX-2 dalam hal penurunan ukuran polip hidung dan efek samping pengobatan. **Metode:** penelitian ini melibatkan 21

orang pasien dengan 39 kasus polip hidung. Sepuluh pasien polip hidung diberikan kortikosteroid oral 4 mg *tapering off* mulai dari 60 mg sampai mencapai 570 mg selama 2 minggu. Inhibitor COX-2 diberikan pada 11 pasien polip hidung dengan dosis 2x400 mg sehari selama 2 minggu. Polip hidung diperiksa dengan menggunakan endoskop rigid 0° dan direkam dengan handycam kemudian dicetak berwarna. Efek samping selama pengobatan dicatat. **Hasil:** Terdapat penurunan rata-rata ukuran polip hidung setelah pemberian obat. Namun, besarnya penurunan tidak bermakna baik pada kelompok kortikosteroid ($p=0.13$) maupun pada kelompok inhibitor COX-2 ($p=0.54$). Namun, jika dilakukan perbandingan antara pemberian kortikosteroid dan inhibitor COX-2 terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0.043$) dalam hal penurunan ukuran polip. Tidak ditemukan efek samping pada pasien yang diterapi dengan inhibitor COX-2. Sebaliknya, keluhan *gastrointestinal* ditemukan pada 3 pasien dan peningkatan kadar gula darah pada 2 pasien yang menerima kortikosteroid. **Simpulan:** inhibitor COX-2 dapat digunakan sebagai terapi pengganti kortikosteroid pada pasien dengan polip hidung.

Kata kunci : polip hidung, cox-2 celecoxib, kortikosteroid

PENDAHULUAN

Polip hidung sampai saat ini masih merupakan masalah medis, selain itu juga memberikan masalah sosial karena dapat mempengaruhi kualitas hidup penderitanya seperti di sekolah, di tempat kerja, aktifitas harian dsb. Gejala utama yang paling sering dirasakan adalah sumbatan di hidung yang menetap dan semakin lama semakin berat keluhannya, hal ini dapat mengakibatkan hiposmia sampai anosmia. Bila menyumbat ostium sinus paranasalis mengakibatkan terjadinya sinusitis dengan keluhan nyeri kepala dan hidung berair^{1,2}.

Prevalensi polip hidung dilaporkan 1-2% pada orang dewasa di Eropa (Hosemann dkk,1994) dan 4,3% di Finlandia (Hedman dkk 1999). Dengan perbandingan pria dan wanita 2-4:1 (Drake Lee ,1987). Jarang ditemukan pada anak-anak. Biasanya polip hidung ditemukan pada umur setelah 20 tahun. Di Indonesia studi epidemiologi menunjukkan bahwa perbandingan pria dan wanita 2-3 : 1 dengan prevalensi 0,2%-4,3%^{3,4}.

Polip hidung merupakan penyakit inflamasi kronik dengan etiologi yang belum diketahui. Alergi dan infeksi dianggap sebagai faktor etiologi paling penting dalam perkembangan polip hidung. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Christian Lopo (2003) ditemukan infiltrasi sel inflamasi baik pada polip alergik maupun non alergik. Prostaglandin dan leukotrien diketahui memegang peranan penting pada reaksi inflamasi alergi. Keberadaan polip hidung bersama asma dan ASA menunjukkan prostaglandin, leukotrien dan asam arakidonat terlibat dalam patogenesis polip hidung⁵⁻⁷.

Penanganan untuk kasus-kasus polip hidung sampai saat ini masih bersandar pada terapi medik dan terapi bedah. Untuk terapi medik digunakan kortikosteroid sebagai anti inflamasi dan diberi antibiotik bila sudah terjadi infeksi sinusitis^{1,2}.

Kortikosteroid sebagai anti inflamasi dapat diberikan secara oral dan topikal.

Pemberian kortikosteroid oral dalam mengecilkan polip hidung yang disebut juga polipektomi medikamentosa diberikan secara *tapering of* yang digunakan untuk menurunkan jumlah limfosit pada jaringan polip hidung, menghambat sintesis sitokin dan menurunkan jumlah eosinofil. Pemberian kortikosteroid oral juga bermanfaat untuk mengurangi edema dan perdarahan saat operasi.^{1,8}

Pemakaian kortikosteroid oral dapat menimbulkan efek samping seperti perdarahan lambung, gangguan pertumbuhan, diabetes mellitus, hipertensi dan osteoporosis. Kortikosteroid bersifat immunosupresan jika digunakan dalam dosis besar atau dalam jangka waktu yang lama. Kortikosteroid juga menstimulasi produksi asam lambung dan pepsin. Oleh karena efek tersebut perlu dipikirkan obat anti inflamasi yang bukan kortikosteroid dengan efek samping minimal. Salah satu obat yang memenuhi kriteria tersebut adalah inhibitor COX-2.⁹

Inhibitor COX-2 menghambat terbentuknya enzim *cyclooxygenase 2*. Enzim ini adalah enzim yang menyebabkan terjadinya inflamasi, nyeri dan demam. Terdapat dua enzim *cyclooxygenase* yaitu enzim, (COX-1 dan COX-2). Enzim-enzim menghasilkan prostaglandin (PG) H₂ yang merupakan langkah awal dalam biosintesis prostanoide. COX-1 bertanggung jawab untuk menghasilkan prostanoide dan COX-2 meningkatkan produksi prostanoide yang terjadi bila ada penyakit dan peradangan (inflamasi). COX-2 banyak dihubungkan dengan peradangan, artritis reumatoid dan iskemia^{10,11}.

Inhibitor COX-2 berfungsi untuk menurunkan inflamasi endotel,

menurunkan infiltrasi monosit, meningkatkan fungsi sel vaskuler dan menstabilkan plak pada dinding arteri.^{11,12}. Inhibitor COX-2 juga digunakan pada pembedahan terutama dalam penanganan nyeri pasca bedah. Pada penelitian Alamsyah (2004)¹³ didapatkan bahwa penggunaan Celecoxib 100 mg oral, salah satu inhibitor COX-2 memiliki efektifitas analgesia yang sama dengan Ketorolac 30 mg intravena pada penanganan nyeri pasca bedah THT. Inhibitor COX-2 (Celecoxib) juga digunakan untuk menurunkan ukuran polip colon dan rektum pada pasien dengan adenoma polip usus¹⁵.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek Inhibitor COX-2 (Celecoxib) oral dalam menurunkan ukuran polip hidung dan membandingkannya dengan efek kortikosteroid (metilprednisolon) oral.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental dengan desain *randomised pretest – post test comparative* (grup kontrol). Populasi dibagi atas 2 kelompok, berdasarkan *Random Permuted Blocks*.

Penelitian dilakukan di RS. Wahidin Sudirohusodo, Makassar pada bulan Juni-Agustus 2008. Populasi penelitian adalah semua penderita polip hidung yang datang ke Poliklinik Telinga Hidung dan Tenggorokan (THT) dan memenuhi syarat penelitian.

Besar sampel dalam penelitian ini adalah 12 kasus polip hidung yang mendapat inhibitor COX-2 oral dan 12 kasus polip hidung yang mendapat kortikosteroid. Pengelompokkan dan besar sampel dihitung dengan menggunakan *Paired Simpel T Test*.

Jumlah kasus polip hidung dihitung sebagai 2 kasus bila 1 orang penderita mempunyai polip di kavum nasi kiri & kanan. Pasien yang dipilih adalah yang berusia 18-60 tahun dan tidak sedang memakai kortikosteroid (sistemik/topikal) ataupun inhibitor COX-2.

HASIL PENELITIAN

Selama masa penelitian telah terkumpul sebanyak 21 pasien polip hidung, 8 orang pria dan 13 orang wanita. Distribusi pasien menurut kelompok umur dapat dilihat pada tabel 1. Sebelum dan sesudah pemberian obat, dilakukan pengukuran besarnya polip hidung. Tabel 2 memperlihatkan ukuran polip hidung sebelum dan sesudah 14 hari pemberian Metilprednisolon dan Celecoxib.

Dilakukan analisis statistik untuk melihat ada tidaknya perbedaan yang bermakna dari rata-rata ukuran polip hidung sebelum dan sesudah pemberian obat. Dari hasil analisis terlihat (tabel 3) bahwa tidak ada perbedaan bermakna rata-rata ukuran polip hidung sebelum dan sesudah pemberian obat, baik pada kelompok kortikosteroid ($p=0.13$) maupun pada kelompok inhibitor COX-2 ($p=0.54$). Namun, jika dilakukan perbandingan rata-rata ukuran polip hidung, terlihat bahwa terdapat perbedaan bermakna ($p=0.043$) penurunan polip hidung antara mereka yang diberikan kortikosteroid dan mereka yang menerima inhibitor COX-2 (tabel 4). Dilakukan juga pengamatan terhadap efek samping pemberian obat. Pada kelompok inhibitor COX-2 tidak ditemukan efek samping setelah 14 hari terapi, namun pada pemberian kortikosteroid terdapat 3 orang pasien dengan keluhan gastrointestinal dan 2 orang mengalami peninggian kadar gula darah.

UMUR (Tahun)	JENIS KELAMIN		Jumlah
	Pria	Wanita	
15-19	0	2	2
20-29	3	5	8
30-39	2	3	5
40-49	3	0	3
50-59	0	3	3
Jumlah	8	13	21

Tabel 1. Distribusi berdasarkan umur dan jenis kelamin pasien polip hidung

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan jenis kelamin yang terbanyak adalah wanita yaitu sebanyak 13 orang. Dalam kepustakaan dikatakan perbandingan kasus polip hidung antara pria dan wanita adalah 2-4 : 1. Hasil penelitian ini juga menunjukkan umur yang terbanyak adalah 20-29 tahun. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa biasanya polip hidung banyak ditemukan pada umur 20 tahun ke atas.

Dari tabel 2 didapatkan bahwa terapi polip hidung dengan kortikosteroid (Metilprednisolon) menyebabkan penurunan ukuran polip 0.2 -1,2 mm. Ini menunjukkan bahwa kortikosteroid mempunyai efek antiinflamasi. Ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa kortikosteroid secara mikroskopik menghambat fenomena inflamasi dini udem, deposit fibrin, dilatasi kapiler, migrasi leukosit ke tempat radang, aktivitas fagositosis dan menghambat manifestasi inflamasi yang telah lanjut (proliferasi kapiler dan fibroblast, pengumpulan kolagen dan pembentukan sikatriks). Penggunaan klinik kortikosteroid sebagai anti-inflamasi merupakan terapi paliatif, dalam hal ini penyebab penyakit tetap ada, hanya gejalanya yang dihambat.

No	Kortikosteroid (Metil Prednisolon)			Inhibitor COX-2 (Celecoxib)		
	Sebelum (mm)	Sesudah (mm)	Selisih	Sebelum (mm)	Sesudah (mm)	Selisih
	Pia	Pib	Pla-Pib	PIIa	PIIb	PIIa-PIIb
1	1,5	0,7	0,8	1,5	0	1,5
2	0,5	0,2	0,3	1,9	0,6	1,3
3	1,7	0,8	0,9	2,5	1,8	0,7
4	1,3	0,3	1	1,8	1	0,8
5	0,4	0	0,4	1	0,2	0,8
6	1,7	1,2	0,5	2,3	1,3	1
7	1,3	0,5	0,8	3,1	2,3	0,8
8	0,5	0	0,5	1,8	1	0,8
9	1	0	0	0,8	0,2	0,6
10	2,3	1,7	0,6	1,2	0,2	1
11	2,5	1,3	1,2	1	0	1
12	2	0,8	1,2	2	1,1	0,9
13	2,2	1,5	0,7	2,3	1	1,2
14	1,8	0,9	0,9	2,5	1,4	1,1
15	1,5	1	0,5	0,6	0	0,6
16	0,7	0,3	0,4	2,4	1,3	1,1
17	1,4	1,1	0,3	2,2	1,1	1,1
18	2,2	1,8	0,4	1,3	0,4	0,9
19				1,2	0,3	0,9
20				2,7	2,4	0,3
21				1,8	1,5	0,3

Tabel 2. Distribusi pengukuran polip hidung sebelum dan sesudah 14 hari terapi pada kelompok pasien yang diterapi dengan kortikosteroid dan pada kelompok pasien yang diterapi dengan inhibitor COX-2 (Celecoxib)

ORIGINAL ARTICLE

Pengamatan	Diameter Polip Hidung (mm)				Independent sample t test
	Metil Prednisolon (n=18)		Celecoxib (n=21)		
	Min - Maks	Mean (SD)	Min - Maks	Mean (SD)	
Sebelum Terapi	0,4 – 2,5	1,47 (0,65) ^a	0,6 – 3,1	1,80 (0,68) ^a	p=0,130
Sesudah 14 hari	0,0 – 1,8	0,78 (0,78) ^b	0,0 – 2,4	0,91 (0,73) ^b	p=0,539

Tabel 3. Perbandingan penurunan ukuran polip hidung sebelum dan sesudah terapi pada kelompok pasien yang diterapi dengan kortikosteroid dan pada kelompok pasien yang diterapi dengan inhibitor COX-2 (Celecoxib)

Kelompok Perlakuan	n	Penurunan Diameter Polip Nasi (mm)		Independent Sample T test
		Mean (SD)	%	
		Metil Prednisolon	18	
Celecoxib	21	0,90 (0,30)	57,4	

Tabel 4. Perbandingan penurunan ukuran polip hidung antara kelompok pasien yang diterapi dengan kortikosteroid dan kelompok pasien yang diterapi dengan inhibitor COX-2

Terdapat juga penurunan ukuran polip hidung setelah pemberian inhibitor COX-2 selama 2 minggu yaitu antara 0,3 – 1,5 mm (tabel 2).

Ini menunjukkan bahwa inhibitor COX-2 mempunyai efek antiinflamasi pada polip hidung. Dalam kepustakaan dikatakan bahwa polip hidung mempunyai mediator inflamasi yaitu prostaglandin. Prostaglandin ini berasal dari siklus *cyclooxygenase* yang akan merubah asam arakidonat menjadi COX-1, COX-2. Jika ensim COX-2 dihambat maka pembentukan prostaglandin juga akan terhambat.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kortikosteroid mempunyai efek samping setelah terapi polip hidung selama 2 minggu dibandingkan dengan inhibitor

COX-2 yang tidak memberikan efek samping setelah terapi. Ini menunjukkan bahwa inhibitor COX-2 lebih aman digunakan sebagai terapi antiinflamasi pada polip hidung dibandingkan dengan kortikosteroid yang selama ini digunakan. Ini menunjukkan bahwa inhibitor COX-2 (Celecoxib) mempunyai efek anti inflamasi yang akan menghambat prostaglandin E2 yang terdapat pada polip hidung. Berdasarkan ukuran terlihat bahwa pemberian inhibitor COX-2 menyebabkan penurunan ukuran polip hidung yang lebih besar daripada pemberian kortikostroid.

Penggunaan kortikosteroid pada penderita polip hidung mulai sebelum pengobatan sampai pengobatan hari 14 (dosis 572 mg tapering off) menyebabkan

rata rata penurunan ukuran polip hidung sebesar 0,69 mm (54,7%). Ini membuktikan bahwa kortikosteroid berfungsi sebagai anti inflamasi. Kortikosteroid meng-hambat inflamasi awal dengan menghambat meningkatnya permeabilitas kapiler pada inflamasi akut. Dengan meningkatnya integritas kapiler ini menyebabkan berkurangnya kebocoran cairan dan protein ke daerah yang cedera, dan ini menyebabkan menurunnya pembentukan udem setempat.

Karena berkurangnya kebocoran protein ke daerah inflamasi, maka lebih sedikit kinin yang dikeluarkan. Kortikosteroid menghambat pengeluaran/eksudasi dari makrofag dan sel-sel polimorfonuklear ke daerah inflamasi, melalui pengaruhnya mengantagonis efek faktor penghambat migrasi dan faktor kemotaksis. Kortikosteroid efektif pada pengobatan asma dan polip hidung oleh karena menurunkan hasil siklus lipoksigenase dan cyclooxygenase sehingga pembentukan asam arakidonat terhambat.

Penggunaan inhibitor COX-2 selama 14 hari (dosis 800 mg/hari sesuai dosis terapi polip adenoma usus) menunjukkan pula penurunan ukuran polip hidung, yaitu rata rata sebesar 0,90 mm (57,4%). Ini menunjukkan bahwa inhibitor COX-2 selain mempunyai efek analgetik yang selama ini digunakan juga mempunyai efek anti inflamasi yang dapat digunakan pada penderita polip hidung. Ini dapat dilihat pada proses ikatan membran fosfolipid yang diaktivasi oleh enzim fosfolipid khususnya fosfolipase A2 menjadi asam arakidonat yang kemudian akan menjadi enzim cyclooxygenase (COX1 dan COX2). Enzim cyclooxygenase kemudian menghasilkan prostaglandin G2 (PG2) dan

prostaglandin H2 (PGH2). Prostaglandin H2 (PGH2) bersaturasi dengan PG sintase menghasilkan sejumlah besar PGE2. PGE2 mempunyai efek protektif dalam menurunkan katalisis leukotrien. Mekanisme kerja dari inhibitor COX2 adalah menekan produksi prostaglandin E2 pada tempat inflamasi dengan menghambat isoform COX-2. Beberapa peneliti menemukan bukti bahwa enzim cyclooxygenase memainkan peranan dalam pem-bentukan prostanoid untuk proses penyakit inflamasi pada mukosa nasal termasuk polip hidung. Yun dkk menyimpulkan bahwa COX-2 terbatas pada dinding vaskuler polip hidung. Sedang Mann WJ dkk mendapatkan COX-2 pada duktus glandular polip hidung dan epitel superfisial. Smith dkk juga melaporkan tingginya level PGE2 dan PGF2 α pada penderita polip yang mempunyai riwayat hipersensitivitas aspirin. Penelitian Szezeklik (1990) menemukan bahwa dasar mekanisme yang mendasari sensitivitas aspirin adalah aspirin menghambat enzim cyclooxygenase yang dimetabolisme oleh asam arakidonat dari siklus cyclooxygenase ke lipoxigenase, meningkatkan pembentu-kan leukotrien (LTs) dengan menghambat pembentukan prostaglandin E2 (PGE2) yang merupakan produk Cyclooxygenase yang dominan pada saluran pernapasan. Penelitian Jung dkk menemukan bahwa level PGE2 dan 15-HETE ditemukan lebih banyak pada penderita polip alergi daripada polip non alergi. Penelitian yang dilakukan Boulares H ditemukan bahwa level COX-2 lebih meningkat pada lebih penderita polip premaligna dan COX-2 lebih jelas terlihat pada sel-sel interstisial bukan pada epitel intestinum.

Dalam penelitian ini penderita tidak kontrol pada hari ke 14, tetapi diminta

datang pada hari ke 5,10. Ini dimaksudkan untuk melihat efek samping obat yang kami berikan. Seperti kita ketahui bahwa kortikosteroid mempunyai efek samping tersering pada daerah gastrointestinal, sedangkan inhibitor COX-2 pada kardiovaskuler. Dari hasil penelitian, didapatkan 3 dari 10 penderita (37,5%) yang mengeluh nyeri pada lambung dan mual-mual pada awal terapi. Untuk itu diberikan terapi antasid. Pada waktu kontrol kembali keluhan tersebut tidak ada lagi. Terdapat dua orang penderita yang mengalami peningkatan gula darah setelah 14 hari pada kelompok kortikosteroid. Kedua penderita ini pada pemeriksaan laboratorium awal tidak mempunyai kelainan dan dari anamnesis tidak ada riwayat menderita penyakit diabetes melitus sebelumnya. Pasien tersebut kemudian di rujuk ke bagian penyakit dalam subdivisi endokrin dan diberikan terapi. Untuk pemakaian inhibitor COX-2 tidak didapatkan adanya efek samping pada semua penderita.

Secara keseluruhan disimpulkan bahwa inhibitor COX-2 menyebabkan penurunan yang bermakna ukuran polip hidung dibandingkan dengan pemberian kortikosteroid. Selain itu obat ini juga tidak mempunyai efek samping setelah pemberian selama 14 hari. Oleh karena itu inhibitor COX-2 dapat diberikan pada pasien polip hidung sebagai substitusi pemberian kortikosteroid.

DAFTAR RUJUKAN

1. Arfandy RB, Pola penanganan polip hidung, dalam : Simposium Penanganan Alergi dan Polip Hidung, Makassar : Perhati-KL Cab. Sulseira, 2001: 1-7
2. Mangunkusumo E, Persiapan Pra BSEF dan penatalaksanaan medikamentosa pada sinusitis kronis, dalam : Kursus, diseksi dan demo bedah sinus endoskopik fungsional II, Makassar : Perhati-KL Cab. Sulseira, 2003 : 4-7.
3. Gazali F, Hidung sering tersumbat? tanyadokteranda.com. 2007 :1
4. Vento S. Polypoid rhinosinustis-clinical course and etiologically investigations, academic dissertation on Department Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. University of Helsinki Finland, 2001 : 1-92.
5. Jamal A, Maran AGD. Atopy and nasal polyposis. *J Laryngol and Otolology*, 1987 : 355-58
6. Lopo C, Gambaran histopatologi polip hidung alergik dan non alergik, Karya Akhir Dalam Penyelesaian Pendidikan Dokter Spesialis I THT-KL, 2003.
7. Norlander T *et al.* Experimentally induced polyp in the sinus mucosa : a structural analysis of the initial stages. *Laryngoscope*, 1996; 106: 196-203.
8. Naclerio RM, Assanasen P. Medical and surgical management of nasal polyps. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. Chicago, 2001 : 27-34
9. Husin M. Beberapa hal yang perlu mendapat perhatian pada penggunaan kortikosteroid untuk pengobatan. Dalam: *Farmako Unair, Bagian Farmako FK UNAIR* : 1-13
10. Chaiamnuay S *et al.* Risk Versus Benefits of Cyclooxygenase 2 Selective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, *Am Health Sys Pharmasts* 2006; 63: 1837-49.
11. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic. *The FASEB Journal*, London, 2004; 18 : 790 – 800.
12. Gertz BJ *et al.* A comparison of adverse renovascular experiences among osteoarthritis patients treated with rofecoxib and comparator NSAIDs. *Current Medical Research and Opinions*. 2002; 18: 82-90.

13. Alamsyah. Evaluasi efektifitas Celecoxib oral dan ketorolak intravena pada nyeri pasca bedah THT. Karya Akhir Dalam Penyelesaian Pendidikan Dokter Spesialis I Anestesiologi, 2004.
14. Pfizer, Celebrex, 2005 : 3-27.
15. Steinbach G et al. The effect of Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 inhibitor. In familial adenomatous polyposis. New England Journal of Medicine. 2000; 342: 1946-51