

EFEK GASTROPROTEKTIF *SELF NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (SNEDDS) PIROKSIKAM PADA EKSPRESI COX-1

One Nick Gallis Arianto

Universitas Ahmad Dahlan

Corresponding author's e-mail: nickone630@gmail.com

ABSTRAK

Piroksikam merupakan obat golongan NSAID yang memiliki efek antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Seperti kebanyakan NSAID lainnya, piroksikam memiliki kelarutan rendah dan memiliki efek samping berupa tukak lambung. SNEDDS merupakan teknologi yang dapat digunakan untuk mengatasi hal tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatan efek gastroprotektif dari SNEDDS piroksikam pada ekspresi COX-1.

Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus betina galur Wistar umur 1-2 bulan yang terbagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Masing-masing kelompok diberikan perlakuan secara oral pada kelompok I diberi larutan aquadest. Kelompok II diberi basis SNEDDS, kelompok III diberi SNEDDS piroksikam, kelompok IV diberi PVP 1%, dan kelompok V diberi suspensi piroksikam. Pemberian dilakukan satu kali secara oral kemudian ditunggu sampai 5 jam lalu tikus dikorbankan dengan cara dianestesi menggunakan kloroform kemudian tikus dikorbankan dan diambil organ lambungnya. Pengamatan dilakukan secara mikroskopis dengan pengamatan histopatologi jaringan pada ekspresi COX-1 dengan metode pengecatan imunohistokimia. Data yang diperoleh adalah persen ekspresi COX-1 yang dianalisis menggunakan uji *one way* ANOVA dengan memberikan hasil ($p < 0,05$).

Hasil uji imunohistokimia menunjukkan adanya ekspresi COX-1 dengan perbedaan signifikan antara kelompok SNEDDS piroksikam dengan persentase ekspresi COX-1 ($101,817\% \pm 1,001$) dibandingkan kelompok suspensi piroksikam dengan persentase ekspresi COX-1 ($21,635\% \pm 1,198$).

Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan bahwa sediaan SNEDDS piroksikam memiliki nilai persentase ekspresi COX-1 paling tinggi sebesar $101,817\% \pm 1,001$ dan memiliki efek gastroprotektif sebesar $78,749\% \pm 0,208$.

Kata kunci : Piroksikam, SNEDDS, gastroprotektor, COX-1

ABSTRACT

Piroxicam is an NSAID class of drugs that has anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects. Like most other NSAIDs, piroxicam has low solubility and has side effects in the form of peptic ulcers. SNEDDS is a technology that can be used to overcome this. This study aims to determine increased gastroprotective effect of SNEDDS of piroxicam on COX-1 expression.

This study used 25 female rats *Wistar* strain aged 1-2 months which were divided into 5 groups, each group consisted of 5 rats. Each group was treated oral in group I with an aquadest solution. Group II was given a base of SNEDDS, group III was given SNEDDS piroxicam, group IV was given PVP 1%, and group V was given a piroxicam suspension. 5 hours given single dose orally, all group anesthetized by chloroform an then the rat is sacrificed and the gastric organs are taken. Observations of gastric organ were carried out microscopically with tissue histopathology observations on COX-1 expression with the immunohistochemistry staining method. The data were obtained and percent of COX-1 expression analyzed using one way ANOVA test that gives results ($p < 0,05$).

Immunohistochemical test results showed COX-1 expression with a significant difference between the SNEDDS piroxicam group and the percentage of COX-1 expression ($101.817\% \pm 1.001$) compared to the pyroxicam suspension group with the percentage of COX-1 expression ($21.635\% \pm 1.198$).

Based on the research it can be concluded that the piroxicam SNEDDS preparation has the highest COX-1 percentage value of $101.817\% \pm 1,001$ and has a gastroprotective effect of $78.749\% \pm 0.208$.

Keywords : Piroxicam, SNEDDS, gastroprotector, COX-1

PENDAHULUAN

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) adalah salah satu obat yang paling banyak digunakan di dunia karena efektivitasnya yang ditunjukkan dalam mengurangi rasa sakit dan peradangan. Namun, NSAID menyebabkan komplikasi pencernaan seperti *ulcers* (Matsui *et al.*, 2011). *Ulkus peptic* terjadi akibat ketidakseimbangan antara faktor-faktor yang merusak mukosa dan pertahanan mukosa normal dan mekanisme perbaikan mukosa. NSAID memiliki mekanisme kerja dalam menghambat kerja enzim siklooksigenase (COX) (Sigit *et al.*, 2012). COX-1 secara konstitutif diekspresikan di sebagian besar jaringan termasuk lambung dan prostaglandin memainkan peran penting dalam menjaga sistem pertahanan mukosa lambung, sedangkan COX-2 berpartisipasi dalam peradangan. Dengan demikian tukak lambung dianggap berasal dari penurunan

sintesis prostaglandin karena penghambatan COX-1 (Matsui *et al.*, 2011).

Penyerapan NSAID seperti piroksikam yang diberikan secara oral didalam GIT terbatas karena kelarutannya yang rendah dan penggunaannya yang luas membuktikan adanya efek samping yang terkait dengan saluran pencernaan (Wilkosz *et al.*, 2017). Piroksikam termasuk dalam kelas 2 dengan kelarutan rendah berdasarkan Sistem Klasifikasi Biofarmasi, sebuah studi farmakokinetik mengungkapkan bahwa piroksikam membutuhkan lebih dari 2 jam untuk mencapai konsentrasi maksimum, yang menunjukkan bahwa tingkat penyerapan yang lambat setelah diberikan secara oral (Gwak *et al.*, 2005). Oleh karena itu piroksikam dibuat dalam bentuk sediaan SNEDDS, karena komponen yang digunakan untuk pembuatan SNEDDS memiliki potensi untuk meningkatkan kelarutan pada berbagai obat hidrofobik (Wahyuningsih *et al.*, 2017).

SNEDDS telah terbukti meningkatkan bioavailabilitas melalui pemberian secara oral dari obat lipofilik yang larut dalam air, sehingga sediaan SNEDDS dapat menjadi solusi untuk penghantaran obat dengan kelarutan dalam air yang buruk (Makadia *et al.*, 2013). SNEDDS secara spontan menyediakan obat dalam bentuk nanodroplet yang sangat halus yang memiliki luas permukaan yang sangat tinggi untuk absorpsi. Hal tersebut membantu absorpsi secara cepat dan memperbaiki bioavailabilitas obat (Shafiq *et al.*, 2007; Wahyuningsih *et al.*, 2017). Berdasarkan uraian diatas, maka dilakukan penelitian ini untuk mengetahui adanya efek gastroprotektif dari SNEDDS piroksikam jika dibandingkan dengan sediaan suspensi piroksikam konvensional dengan melakukan pengamatan pada persentase ekspresi COX-1 dan efek gastroprotektif COX-1. Karena COX-1 berperan dalam mensintesis prostaglandin yang penting dalam

perlindungan mukosa lambung, sehingga untuk mengetahui adanya efek gastroprotektif dapat dilihat pada ekspresi COX-1.

METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Rancangan Penelitian

Metode penelitian yang dilakukan adalah eksperimental laboratorium. Penelitian ini dilakukan dalam beberapa tahap yaitu formulasi SNEDDS piroksikam dan analisis hasil pemberian SNEDDS piroksikam pada hewan uji dengan pengamatan histopatologi pada ekspresi COX-1.

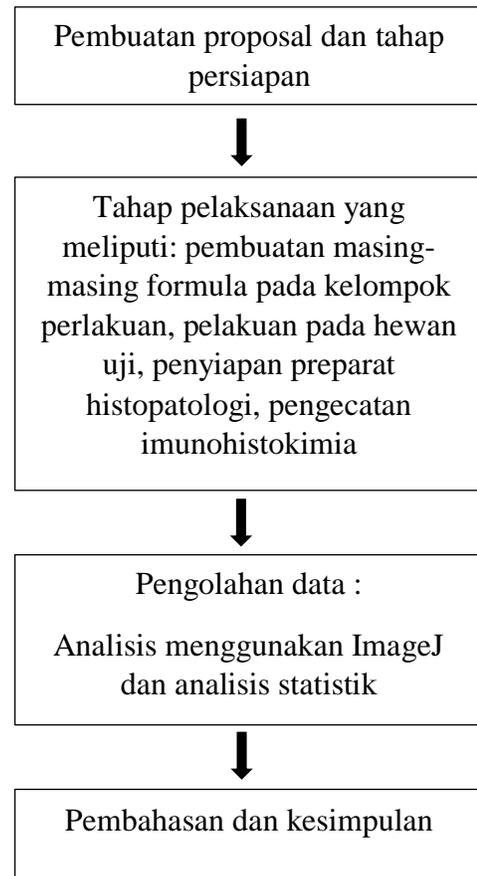
B. Alat dan Bahan yang digunakan

Bahan kimia yang digunakan adalah piroksikam yang diperoleh dari PT Indofarma; asam oleat diperoleh dari Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan; Tween 80 yang diperoleh dari Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Fakultas Farmasi Universitas

Ahmad Dahlan; PG yang diperoleh dari PT Indofarma; *Polyvinylpirolidone* (PVP) diperoleh dari PT Indofarma; formalin teknis 10% dan akuades yang diperoleh dari Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan; NaCl 0,9% (Otsuka). Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih betina galur Wistar dengan berat 100-150 gram, yang diperoleh dari Laboratorium Terpadu Universitas Gadjah Mada.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spuit, jarum suntik oral (Sonde), sonikator (Elmasonic), vortex (Thermo Scientific), alat-alat gelas (Pyrex), timbangan tikus (OHAUS), neraca analitik (OHAUS), alat bedah milik Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, mikroskop dan optilab milik Laboratorium Patologi dan Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada, serta *Image Analysis Software* (ImageJ).

C. Prosedur Penelitian



D. Analisis Data

Data yang diperoleh berupa hasil persen ekspresi COX-1 dan efek gastroprotektif. Data persen ekspresi COX-1 dianalisis secara statistik dengan SPSS menggunakan uji One Way ANOVA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pembuatan SNEDDS piroksikam

Pembuatan *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) piroksikam menggunakan formula dengan komposisi tween 80, *propylene glycol*, asam oleat dan piroksikam. Fase minyak yang digunakan dalam formula ini yaitu asam oleat. Asam oleat dipilih sebagai fase minyak dalam formulasi SNEDDS karena memiliki kemampuan spontanitas yang tinggi untuk emulsifikasi dan disolusi obat yang besar (Miryala and Kurakula, 2013). Tween 80 adalah surfaktan non ionik tidak beracun dan kurang terpengaruh oleh perubahan pH dan perubahan ion di saluran pencernaan (Motawea *et al.*, 2016). *Propylene glycol* dipilih sebagai kosurfaktan karena memiliki kemampuan untuk meningkatkan kelarutan surfaktan non ionik seperti tween 80 dan meningkatkan kelarutan obat dalam basis minyak (Wahyuningsih *et al.*, 2017).

Piroksikam yang dibuat dalam sediaan SNEDDS dapat meningkatkan laju disolusi obat yang memiliki kelarutan rendah dalam cairan gastrointestinal (Hapsari, 2018). SNEDDS secara spontan akan membentuk nanoemulsi yang baik dalam cairan gastrointestinal dimana motalitas gastrointestinal dapat memberikan efek agitasi yang diperlukan untuk emulsifikasi (Kumar *et al.*, 2015). Sediaan SNEDDS akan secara spontan membentuk obat dalam bentuk nanodroplet yang sangat halus sehingga memiliki luas permukaan yang tinggi yang menyebabkan absorpsi obat akan menjadi cepat (Shafiq *et al.*, 2007; Wahyuningsih *et al.*, 2017).

B. Perlakuan pada hewan uji

Penggunaan dosis piroksikam sebesar 4 mg/200 gram tikus atau 20 mg/KgBB. Sebelum memulai perlakuan tikus dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing berisi 5 ekor tikus. Lima kelompok hewan uji tersebut terdiri atas

kelompok pertama yaitu kelompok normal atau aquadest yang hanya diberi aquadest, kelompok kedua yaitu kelompok basis atau pembawa SNEDDS yang berisi tween 80, *propylene glycol*, dan asam oleat. Kelompok ketiga yaitu kelompok SNEDDS piroksikam, kelompok keempat yaitu kelompok pensuspensi piroksikam yaitu PVP 1%, dan kelompok kelima yaitu kelompok suspensi piroksikam.

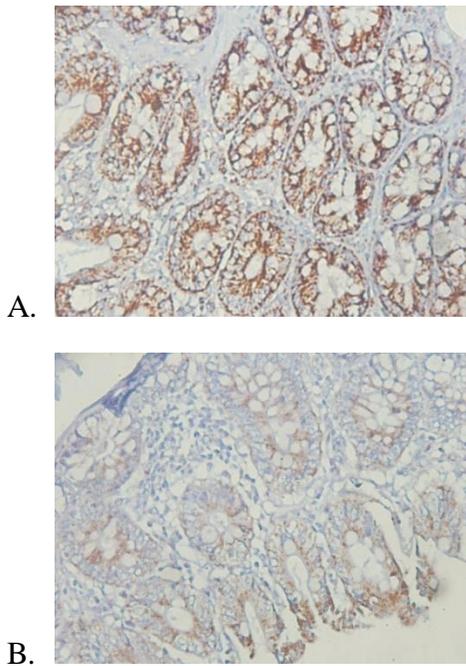
Pemberian perlakuan pada hewan uji dilakukan pada 1 hari saja dengan cara memberikan perlakuan pada masing-masing kelompok kemudian ditunggu selama 5 jam, setelah itu tikus dibedah untuk diambil lambungnya untuk dilakukan pengamatan efek gastroprotektif. Pengamatan efek gastroprotektif dilakukan secara mikroskopis dengan melihat adanya warna coklat pada sitoplasma dan membran sel pada preparat lambung tikus untuk dilihat persen ekspresi COX-1 pada masing-masing kelompok perlakuan.

C. Pengamatan imunohistokimia

Pewarnaan imunohistokimia dapat memberikan gambaran kuantitatif dan kualitatif dari intensitas warna yang terbentuk (Herlina, 2016). Pengamatan kualitatif dilakukan dengan mengamati intensitas warna coklat pada sitoplasma dan membran sel yang menunjukkan adanya ekspresi pada COX-1 (Widyaningsih *et al.*, 2018; Haworth *et al.*, 2005). Data kualitatif disajikan secara deskriptif berupa gambar. Pengamatan secara kuantitatif dilakukan dengan cara menghitung persen ekspresi pada COX-1 menggunakan *Image Analysis Software* (Image J). Penghitungan jumlah persen ekspresi dilakukan pada perbesaran 400 kali, yang dilakukan pada tiga bidang pandang yang berbeda secara acak pada setiap preparat jaringan.

Dalam pewarnaan imunohistokimia, reaksi positif atau tereksresi ditunjukkan dengan munculnya warna coklat pada bagian sel yang mempunyai spesifisitas

dengan antibodi primer yang digunakan (Unitly and Sahertian, 2010). Sedangkan untuk sel yang tidak mengekspresikan ditunjukkan dengan warna biru (Renola, 2017). Dapat dilihat pada Gambar 1 hasil ekspresi COX-1 pada kelompok SNEDDS piroksikam dan kelompok suspensi piroksikam.



Gambar 1. Hasil pengecatan imunohistokimia dengan perbesaran 400 kali terhadap COX-1 dengan kelompok: A. Kelompok SNEDDS piroksikam B. Kelompok suspensi piroksikam

Setelah dilakukan pengamatan untuk mengetahui persen ekspresi COX-1 disetiap bidang pandang sebanyak 3 bidang pandang yang berbeda, didapatkan nilai rata-rata

persen ekspresi protein COX-1 pada sel lambung yang tercantum pada Tabel I. Tabel I menunjukkan bahwa persentase ekspresi COX-1 terjadi peningkatan setelah pemberian SNEDDS piroksikam dibandingkan dengan pemberian suspensi piroksikam.

Tabel I. Rata-rata persen ekspresi COX-1

Kelompok	Ekspresi protein COX-1
Aquadest	71,432% ± 0,973
Basis SNEDDS	34,962% ± 1,479
SNEDDS piroksikam	101,817% ± 1,001
PVP 1%	53,889% ± 1,113
Suspensi piroksikam	21,635% ± 1,198

Sebelum dilakukan analisis statistik dilakukan perhitungan untuk mengetahui efek gastroprotektif pada masing-masing kelompok perlakuan yang dihitung dengan rumus dibawah ini.

Efek gastroprotektif

$$= \frac{\text{ekspresi kelompok perlakuan} - \text{rata rata kelompok suspensi piroksikam}}{\text{ekspresi kelompok perlakuan}} \times 100\%$$

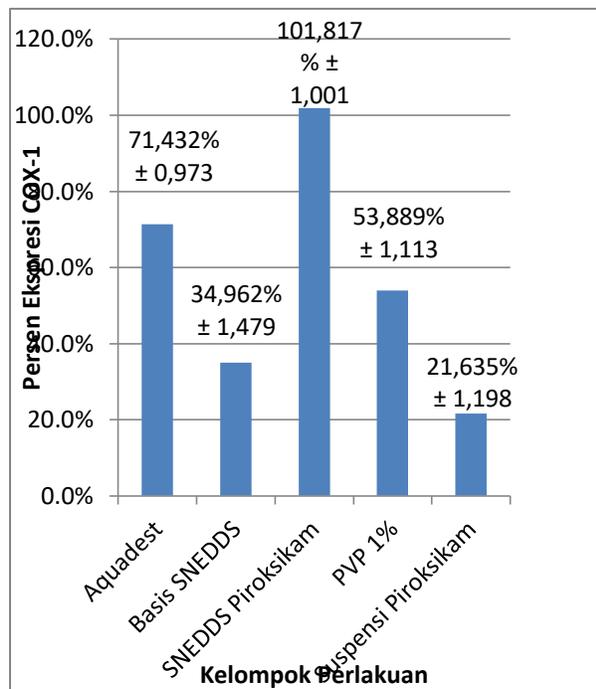
Dapat dilihat pada Tabel II hasil perhitungan efek gastroprotektif dan dapat

dilihat bahwa SNEDDS piroksikam memiliki efek gastroprotektif sebesar 78,749%.

Tabel II. Rata-rata efek gastroprotektif pada masing-masing kelompok perlakuan

Kelompok	Efek Gastroprotektif
Aquadest	69,427% ± 0,771
Basis SNEDDS	38,032% ± 2,562
SNEDDS Piroksikam	78,749% ± 0,208
PVP 1%	60,3% ± 1,340

Dapat dilihat pada Gambar 1 grafik yang menunjukkan persentase ekspresi COX-1.



Gambar 1. Grafik persentase ekspresi COX-1 pada sel lambung

Gambar 1 menunjukkan bahwa kelompok aquadest dengan kelompok basis SNEDDS memiliki nilai signifikansi berbeda bermakna, karena nilai ($p < 0,05$) yaitu 0,000 dan memiliki nilai persen ekspresi COX-1 pada kelompok aquadest sebesar 71,432% dan pada kelompok basis SNEDDS sebesar 34,962%. Terlihat persentase ekspresi COX-1 yang menunjukkan bahwa kelompok basis SNEDDS memberikan penurunan perlindungan pada mukosa lambung dengan menurunkan persentase ekspresi COX-1 dibandingkan dengan kelompok aquadest. Dalam hal ini juga dapat diketahui efek gastroprotektif pada kelompok aquadest sebesar 69,427% dan pada kelompok basis SNEDDS sebesar 38,032%. Dari besarnya nilai efek gastroprotektif tersebut dapat diketahui bahwa kelompok aquadest memiliki efek gastroprotektif yang lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok basis SNEDDS. Hal tersebut disebabkan

oleh adanya asam oleat pada komponen basis SNEDDS, karena asam oleat tidak dapat memberikan perlindungan pada mukosa lambung. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mandel *et al* (1994) yang menyebutkan bahwa asam oleat tidak memiliki kemampuan yang baik dalam melindungi mukosa lambung.

Kelompok pensuspensi PVP 1% dibandingkan kelompok aquadest yang memiliki nilai signifikansi berbeda bermakna ($p < 0,05$) yaitu 0,000 dan memiliki nilai persen ekspresi COX-1 pada kelompok PVP 1% sebesar 53,889% dan pada kelompok aquadest sebesar 71,432%. Dapat dilihat dari persentase ekspresi COX-1 menunjukkan bahwa kelompok pensuspensi PVP 1% memberikan penurunan perlindungan pada mukosa lambung dengan adanya penurunan persentase ekspresi COX-1 dibandingkan dengan kelompok aquadest. Dapat diketahui efek gastroprotektif pada kelompok PVP 1% sebesar 60,3% dan pada

kelompok aquadest sebesar 69,427%. Dari besarnya nilai efek gastroprotektif tersebut dapat diketahui bahwa kelompok aquadest memiliki efek gastroprotektif yang lebih baik jika dibandingkan kelompok PVP 1%. Hal ini terjadi karena PVP memiliki kemampuan yang rendah dalam melindungi mukosa lambung. Sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa PVP sebagai pensuspensi memiliki kemampuan yang rendah dalam melindungi mukosa lambung dan dapat menyebabkan kerusakan pada sel mukosa lambung (Wahyuningsih and Febrianti., 2013; Hapsari., 2018).

Kelompok SNEDDS piroksikam dengan kelompok basis SNEDDS memiliki nilai signifikansi berbeda bermakna ($p < 0,05$) yaitu 0,000 dan memiliki nilai persen ekspresi COX-1 pada kelompok SNEDDS piroksikam sebesar 101,817% dan pada kelompok basis SNEDDS sebesar 34,962%. Dilihat dari persentase ekspresi COX-1 menunjukkan bahwa kelompok

SNEDDS piroksikam memberikan peningkatan perlindungan pada mukosa lambung dengan adanya peningkatan persentase ekspresi COX-1 dibandingkan dengan kelompok basis SNEDDS. Efek gastroprotektif pada kelompok SNEDDS piroksikam sebesar 78,749% dan pada kelompok basis SNEDDS sebesar 38,032%. Dari nilai efek gastroprotektif tersebut dapat diketahui bahwa diantara dua kelompok tersebut yang memiliki efek gastroprotektif paling baik adalah kelompok SNEDDS piroksikam. Hal ini terjadi karena komponen pada basis SNEDDS seperti tween 80 yang tidak memiliki kemampuan dalam perlindungan pada mukosa lambung. Karena pada penelitian Souza *et al* (2011) hewan uji yang telah diinduksi menggunakan ethanol ketika diberikan 10% tween 80 memberikan hasil bahwa tween 80 tidak dapat memberikan perlindungan pada mukosa lambung. Berbeda dengan kelompok SNEDDS piroksikam yang memiliki

persentase COX-1 yang lebih tinggi dibandingkan kelompok basis SNEDDS karena dalam formula tersebut telah membentuk piroksikam dalam bentuk nanopartikel sehingga memiliki penyerapan yang cepat dalam saluran pencernaan yang menyebabkan piroksikam tersebut menjadi lebih selektif dalam menghambat COX-2 sehingga tidak menghambat COX-1 untuk mensintesis prostaglandin.

Kelompok suspensi piroksikam dengan kelompok pensuspensi PVP 1% memiliki nilai signifikansi berbeda bermakna ($p < 0,05$) yaitu 0,000 dan memiliki nilai persen ekspresi COX-1 pada kelompok suspensi piroksikam sebesar 21,635% dan pada kelompok PVP 1% sebesar 53,889%. Terlihat dari persentase ekspresi COX-1 menunjukkan bahwa kelompok suspensi piroksikam memberikan persentase ekspresi COX-1 yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok pensuspensi PVP 1%. menunjukkan bahwa kelompok suspensi

piroksikam memberikan persentase ekspresi COX-1 yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok pensuspensi PVP 1%. Hal ini terjadi karena piroksikam memiliki kelarutan yang rendah sehingga tingkat penyerapan pada saluran *gastrointestinal* menjadi lambat oleh karena itu menyebabkan adanya efek samping berupa *ulcerogenic*. Arianto (2005) menyebutkan bahwa partikel-partikel obat yang memiliki kelarutan yang rendah membentuk konsentrasi yang besar pada mukosa lambung dan menyebabkan kerusakan pada mukosa lambung. Dalam hal ini juga dapat diketahui efek gastroprotektif pada kelompok PVP 1% sebesar 60,3%.

Kelompok SNEDDS piroksikam dengan kelompok suspensi piroksikam memiliki nilai signifikansi berbeda bermakna ($p < 0,05$) yaitu 0,000 dan memiliki nilai persen ekspresi COX-1 pada kelompok SNEDDS piroksikam sebesar 101,817% dan pada kelompok suspensi piroksikam sebesar

21,635%. Perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ini menunjukkan bahwa efek yang diberikan pada kelompok SNEDDS piroksikam berbeda dengan efek yang diberikan kelompok suspensi piroksikam. Hal ini dapat dilihat dari persentase ekspresi COX-1 yang menunjukkan bahwa kelompok SNEDDS piroksikam memberikan persentase ekspresi COX-1 yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok suspensi piroksikam. Dapat diketahui efek gastroprotektif pada kelompok SNEDDS piroksikam sebesar 78,749%. Hal ini terjadi karena ukuran droplet emulsi dari SNEDDS piroksikam telah mencapai ukuran nanometer. Sehingga karena SNEDDS piroksikam memiliki ukuran partikel yang sangat halus maka akan memberikan kelarutan yang lebih baik dibandingkan dengan suspensi piroksikam. Sehingga karena kelarutannya yang baik maka penyerapan obatpun menjadi semakin cepat. Karena penyerapan obat yang cepat

maka obatpun menjadi lebih selektif untuk menghambat COX-2 dan ekspresi pada COX-1 menjadi meningkat sehingga sintesis prostaglandin juga meningkat. Ketika sintesis prostaglandin meningkat maka menyebabkan peranannya untuk melindungi mukosa lambung juga akan meningkat, sehingga dapat mencegah terjadinya efek samping obat berupa tukak lambung. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Obitte *et al* (2013) yang menyebutkan bahwa semakin kecil ukuran partikel piroksikam maka akan semakin menghambat terjadinya *ulcerogenic* karena COX-1 dapat mensintesis prostaglandin untuk melindungi mukosa lambung.

Kesimpulan

Sediaan *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) piroksikam dapat meningkatkan persentase ekspresi COX-1 sebesar $101,817\% \pm 1,001$ dibandingkan kelompok suspensi

piroksikam dan memiliki efek gastroprotektif sebesar $78,749\% \pm 0,208$.

DAFTAR PUSTAKA

- Arianto, A., 2005, Pembuatan Kapsul Obat Golongan Anti-Inflamasi Nonsteroid (Ibuprofen) Yang Tidak Mempunyai Efek Samping Dalam Lambung Dan Pengujian Disolusi Dan Keamanannya Terhadap Lambung. *Jurnal Komunikasi Penelitian*, 17(5), 49-55.
- Gwak, H. S., Choi, J. S., & Choi, H. K., 2005, Enhanced Bioavailability Of Piroxicam Via Salt Formation With Ethanalamines. *International Journal of Pharmaceutics*, 297(1-2), 156-161.
- Hapsari, E. A., 2018, Pengaruh Pemberian Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (Snedds) Piroksikam Terhadap Ekspresi Protein Cox-2 Pada Lambung Tikus Galur Sprague Dawley. *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.
- Haworth, R., Oakley, K., McCormack, N., & Pilling, A., 2005, Differential Expression Of COX-1 And COX-2 In The Gastrointestinal Tract Of The Rat. *Toxicologic Pathology*, 33(2), 239-245.
- Herlina, E., 2016, Profil Imunohistokimia Immunoglobulin A (IgA) pada Duodenum Tikus yang Diberi Tepung Tempe dan Tepung Kedelai Grobogan Rebus. *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Hewan Unstitut Pertanian Bogor.
- Kumar, G. P., Rambhau, D., & Apte, S. S., 2015, Improved Oral Pharmacokinetics Of Diclofenac Sodium From SNEDDS In Human

- Volunteers, *Journal of Nanotechnology in Diagnosis and Treatment*, 3:5-11.
- Makadia, H.A., Bhatt, A.Y., Parmar, R.B., Paun, J.S., dan Tank, H.M., 2013, Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 20-26.
- Mandel, K.G., Bertam, T.A., Eichhold, M.K., Pepple, S.C., and Doyle, M.J., 1994, Fatty Acid-mediated Gastroprotection Does Not Correlate with Prostaglandin Elevation in Rats Exposed to Various Chemical Insult. *Vet Pathol*, 31:679-688.
- Matsui, H., Shimokawa, O., Kaneko, T., Nagano, Y., Rai, K., and Hyodo, I., 2011, The Pathophysiology Of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)-Induced Mucosal Injuries In Stomach And Small Intestine. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 107-111.
- Miryala, V., Kurakula, M., 2013, Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) For Oral Delivery Of Atorvastatin-Formulation And Bioavailability Studies. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 3(3), 131-142.
- Motawea, A., Borg, T., Tarshoby, M., & Gawad, A.E.H., 2016, Nanoemulsifying Drug Delivery System to Improve the Bioavailability of Piroxicam. *Pharmaceutical Development and Technology*.
- Obitte, N., Salome Amarachi, C., Obitte, N., Chime, S., Ibe, D., Nweke, O., & Ugwudah, T., 2013, Piroxicam Solid Lipid Microparticles: In Vitro And In Vivo Evaluation. *Am. J. PharmTech Res*, 3(3).
- Shafiq, S., Shakeel, F., Talegaonkar, S., Ahmad, F.J., Khar, R.K., & Ali, M., 2007, Development And Bioavailability Assessment Of Ramipril Nanoemulsion Formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66(2), 227-243.
- Sigit, J.I., Ribkah, Soemardji, A.A., 2012, Efektivitas Preventif Omeprazol Terhadap Efek Samping Tukak Lambung Antiinflamasi Non Steroid (Asetosal) pada Tikus Galur Wistar Betina. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 48-53.
- Souza, R.H.L., Cardoso, M.S.P., Menezes, C.T., Silva, J.P., De Sousa, D.P., Batista, J.S., 2011, Gastroprotective Activity Of A-Terpineol In Two Experimental Models Of Gastric Ulcer In Rats. *DARU*, 19(4), 277-281.
- Unitly, A.J.A., Sahertian, D.E., 2010, Deteksi Kandungan Antioksidan Superoksida Dismutase (SOD) Pada Organ Ginjal Tikus *Rattus noervegicus* Dengan Pewarnaan Imunohistokimia. *Seminar Nasional Basic Science II*, 14-20.
- Wahyuningsih, I., Febrianti, R.V., 2013, Efek Ulcerogenic Dispersi Padat Ibuprofen-Polivinilpirolidon (PVP) pada Tikus Putih Jantan. *Pharmaciana*, 3(2), 29-36.
- Wahyuningsih, I., Sugiyanto, S., Yuswanto, A., & Martien, R., 2017, The Dissolution and Diffusion of Furosemide on Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS).

Indonesian Journal of Pharmacy,
28(2), 112.

Wilkoosz, N., Rissanen, S., Szybka, R.,
Nowakowska, M., Bunker, A., Róg,
T., & Kepczynski, M., 2017, *European
Journal of Pharmaceutical Sciences*
Effect of piroxicam on lipid
membranes: Drug encapsulation and
gastric toxicity aspects. 116-125.