

**EFEK *ULCEROGENIC* DISPERSI PADAT  
IBUPROFEN-POLIVINILPIROLIDON (PVP) PADA  
TIKUS PUTIH JANTAN**

**ULCEROGENIC EFFECT OF IBU PROFEN-  
POLYVINYLPIRROLIDONE (PVP) SOLID  
DISPERSION IN RATS MALE**

*Ririt Vita Febrianti, Iis Wahyuningsih*  
*Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan*  
*Jl. Prof. Dr. Soepomo, Janturan, Yogyakarta 55164*  
*Email : avinagil@gmail.com*

**Abstrak**

Ibuprofen merupakan agen anti inflamasi, analgetik dan antipiretik. Ibuprofen memiliki kelarutan dan bioavailabilitas rendah. Pemberian ibuprofen dalam jangka waktu lama dan dosis besar dapat meningkatkan efek samping saluran cerna (ulkus peptik). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat terhadap efek *ulcerogenic* ibuprofen dibandingkan dengan ibuprofen saja dan campuran fisik. Dispersi padat ibuprofen-PVP (1:1) dibuat dengan metode pelarut. Uji *ulcerogenic* dilakukan dengan menggunakan tikus putih, dibagi secara acak menjadi 5 kelompok yaitu kelompok sehat (aquades), kontrol pensuspensi (PVP 1%), obat (ibuprofen) dengan dosis 360 mg/kgBB, kelompok dispersi padat (ibuprofen-PVP) dan kelompok campuran fisik (ibuprofen-PVP). Pembentukan tukak lambung tikus diamati dan dievaluasi dengan skor kemudian dilanjutkan dengan perhitungan indeks tukak dan histologi lambung. Hasil penelitian menunjukkan angka indeks tukak kelompok ibuprofen adalah 6,67. Angka indeks tukak pada kelompok dispersi padat adalah 4,00 dan kelompok campuran fisik adalah 3,34. Kesimpulannya adalah efek *ulcerogenic* dispersi padat dan campuran fisik berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ) dibandingkan ibuprofen saja. Penurunan efek *ulcerogenic* pemberian dispersi padat lebih besar dibandingkan ibuprofen saja atau berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) dibandingkan dengan pemberian campuran fisik.

**Kata kunci :** Ibuprofen, Dispersi Padat, Efek *Ulcerogenic*, Polivinilpirolidon (PVP)

## Abstract

Ibuprofen is an anti inflammatory, analgesic and antipyretic agent. It has low solubility and bioavailability. The administration of ibuprofen in a long time and high dose can increased of side effect at gastrointestinal (peptic ulcer). This study was aimed to determine the influence its solid dispersions formation on ulcerogenic effect of ibuprofen buprofenis compared with ibuprofen alone and physical mixture. Solid dispersion of Ibuprofen-PVP (1:1) was prepared by solvent method. The ulcerogenic test was conducted by observing is white rat, divided randomly into 5 groups are healthy group (aquadest), suspending agent control (PVP 1%), drug (ibuprofen) at a dose of 360 mg/kg body weight, group solid dispersion (ibuprofen-PVP) and group physical mixture (ibuprofen-PVP). Rats gastric was observed of formation ulcer and evaluated by scoring then followed the calculation by the index ulcer. The results showed that the number of ulcer index of ibuprofen is 6,67. Number of ulcer index of solid dispersion was 4,00 and physical mixture was 3,34. The ulcerogenic effect of solid dispersion and physical mixture difference was significant ( $p < 0,05$ ) compared with ibuprofen alone. Ulcerogenic effect administration of solid dispersion was smaller than ibuprofen alone and statistically no different ( $p > 0,05$ ) compared with physical mixture.

**Key words :** Ibuprofen, Solid Dispersions, Ulcerogenic Effect, Polyvinylpyrrolidone (PVP)

## PENDAHULUAN

Ulkus peptik atau tukak lambung merupakan masalah pada saluran pencernaan yang ditandai oleh kerusakan mukosa sekunder akibat sekresi asam lambung dan pepsin (Ramakrishnan dan Salinas, 2007). Umumnya ulkus peptik disebabkan oleh asam dan pepsin dari penggunaan obat anti inflamasi nonsteroid, infeksi *Helicobacter pylori* dan kerusakan mukosa yang berhubungan dengan stres (*ulcer stress*) (Anonim, 2008). Berdasarkan penelitian di Amerika, kira-kira 500.000 orang tiap tahunnya menderita ulkus peptik dan 70% diantaranya berusia 25-64 tahun. Sebanyak 48% penderita ulkus peptik disebabkan oleh infeksi *Helicobacter pylori* dan 24% karena penggunaan *NSAIDs* (Ramakrishnan dan Salinas, 2007). Prevalensi ulkus peptik di Indonesia pada beberapa penelitian ditemukan antara 6-15% terutama pada usia 20-50 tahun (Suyono, 2001).

Obat-obat golongan antiinflamasi nonsteroid dapat menyebabkan luka pada lambung melalui dua cara, yaitu secara langsung atau iritasi topikal dari jaringan epitel dan menghambat sistem sintesis endogenous mukosa saluran cerna prostaglandin (Anonim, 2008). Dalam hal ini penghambatan sintesis prostaglandin merupakan faktor dominan penyebab ulkus peptik oleh *NSAIDs* (Dipiro *et al.*, 2005).

Ibuprofen merupakan derivat asam fenil propionat yang banyak digunakan sebagai obat anti inflamasi non steroid, analgetik, dan antipiretik (Eichie *et al.*, 2009). Ibuprofen merupakan inhibitor non selektif *cyclooxygenase* (COX) yang dapat menghambat enzim COX 1 dan COX 2. Enzim COX 2 diduga bertanggung jawab untuk efek antiinflamasi *NSAIDs*, sedangkan enzim COX 1 bertanggung jawab

untuk toksisitas gastrointestinal (Neal, 2006). Ibuprofen sering digunakan dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari dan bila penggunaan dosis berlebihan dalam waktu yang panjang dapat menyebabkan efek samping yang dimiliki oleh ibuprofen yaitu gangguan saluran cerna meningkat (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2007).

Ibuprofen memiliki sifat sangat sukar larut dalam air (Anonim, 1995). Untuk obat yang mempunyai sifat demikian, absorpsinya cenderung tidak teratur, lambat dan tidak sempurna sehingga diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan melalui pengembangan formulasi agar obat dapat cepat terlepas dari sediaan (terlarut dalam cairan gastrointestinal, selanjutnya dapat dengan cepat diabsorpsi dan cepat menimbulkan efek) (Shargel *et al.*, 2005).

Pembentukan dispersi padat telah banyak digunakan untuk meningkatkan kecepatan disolusi pada obat yang memiliki kelarutan dalam air rendah. Dari penelitian Giri *et al.* (2010) menyatakan bahwa pembentukan dispersi padat ibuprofen-PVP dapat meningkatkan kecepatan disolusi ibuprofen, sehingga dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah dengan pembentukan dispersi padat antara ibuprofen-PVP dapat mempengaruhi efek *ulcerogenic* dari ibuprofen.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen (farmasetis), NaCl 0,9% (larutan fisiologis), formalin 0,5%, formalin 10% dan aquades

yang diperoleh dari Laboratorium Biofarmasetika Universitas Ahmad Dahlan serta polivinilpirolidon (PVP) dan aseton p.a yang diperoleh dari Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Padat Universitas Ahmad Dahlan.

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur Wistar dengan berat badan 150-180 gram berumur 2-3 bulan, yang diperoleh dari Unit Pemeliharaan Hewan Uji (UPHU) Universitas Muhammadiyah Surakarta.

### Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah desikator, seperangkat spuit injeksi oral, alat-alat gelas, seperangkat alat bedah, kandang tikus kelompok, timbangan tikus, timbangan analitik dan *camera digital* (Sony cyber-shot DSC-W570).

### Jalannya Penelitian

#### Pembuatan sediaan dispersi padat ibuprofen-PVP

Serbuk sistem dispersi padat dibuat dengan komposisi ibuprofen dan PVP dengan perbandingan 1:1. Dispersi padat ibuprofen dan PVP dibuat dengan metode pelarut yaitu ibuprofen dan PVP dengan perbandingan 1:1 dicampur dan dihomogenkan setelah itu dilarutkan dengan aseton sebagai pelarut hingga tepat larut, kemudian pelarut diuapkan. Sedangkan pembuatan campuran fisik ibuprofen-PVP dibuat dengan mencampur secara fisik ibuprofen dan PVP dengan perbandingan 1:1.

#### Uji Ulcerogenic

Penelitian menggunakan hewan uji berupa tikus putih jantan galur Wistar dengan berat badan 150-180 gram, umur 2-3 bulan. Penggunaan tikus putih jantan dengan alasan ratio kejadian *Peptic Ulcer Disease* (PUD) pada jantan dan betina adalah 2:1 (Shayne, 2006). Tingkat stres tikus jantan juga lebih kecil dibandingkan tikus betina (Basuki, 2008). Penggunaan galur Wistar pada hewan uji dimaksudkan karena hewan ini lebih besar dan lebih menguntungkan untuk perlakuan serta aspek perilaku dan fisiologi pada tikus galur ini lebih relevan dengan

manusia dan lebih mudah untuk dilakukan pengamatan (Smith dan Mangkoewidjono, 1987). Hewan uji yang digunakan terlebih dahulu diadaptasikan selama satu minggu sebelum diberi perlakuan untuk mengetahui tikus yang digunakan merupakan tikus sehat dilihat dari tidak adanya kelainan fisik yang muncul dan penurunan berat badan tikus.

Hewan uji sebanyak 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar dikelompokkan secara acak menjadi lima kelompok, yaitu sebagai berikut:

1. Kelompok kontrol sehat adalah sekelompok hewan uji diberikan aquades secara peroral untuk menghindari bias data dan memastikan bahwa hewan uji merupakan hewan yang sehat.
2. Kelompok kontrol pensuspensi diberi larutan PVP 1% secara peroral.
3. Kelompok obat diberi suspensi ibuprofen dalam PVP 1% dengan dosis 360 mg/kgBB.
4. Kelompok perlakuan I diberi suspensi dispersi padat ibuprofen-PVP dalam PVP 1% dengan dosis 360 mg/kgBB.
5. Kelompok perlakuan II diberi suspensi campuran fisik ibuprofen- PVP dalam PVP 1% dengan dosis 360 mg/kgBB.

Pemberian dilakukan selama 7 hari, pada hari ke-8 tikus dikorbankan dengan cara pembusuan menggunakan kloroform, kemudian dilakukan pembedahan abdominal. Lambung dikeluarkan dan direndam dalam 10 mL formalin 0,5% selama 10 menit (Kaneko *et al.*, 1998). Lambung dibuka dengan membedah pada lengkung terbesar dan dicuci dengan NaCl fisiologis lalu dibentangkan pada permukaan yang datar dan dilakukan pengamatan (Gusdinar *et al.*, 2009).

Pengujian efek *ulcerogenic* dilakukan dengan mengamati ulkus atau tukak yang terbentuk di lambung. Keparahan tukak diukur dengan menghitung jumlah tukak yang terbentuk dan pengukuran diameter tukak. Tukak yang terbentuk dievaluasi dengan skor yang telah ditetapkan (Gusdinar *et al.*, 2009) seperti tersaji pada Tabel I.

Tabel I. Skoring keparahan tukak (Gusdinar *et al.*, 2009)

Jumlah Tukak	Kondisi Luka	Skor
Lambung Normal	Lambung Normal	1
Bintik Berdarah	Bintik Berdarah	2
Jumlah Tukak 1-3 Buah	Diameter Tukak 0,5-1,5 mm	3
Jumlah Tukak 4-6 Buah	Diameter Tukak 1,6-4,0 mm	4
Jumlah Tukak 7-9 Buah	Diameter Tukak > 4,0 mm	5
Jumlah Tukak >9 Buah	Perforasi	6

Setelah dilakukan pengamatan terhadap tukak yang terbentuk, lambung dilakukan uji histologi. Untuk uji histologi, lambung direndam dalam larutan formalin 10%, didehidrasi, difiksasi dalam parafin dan dibuat preparat mikroskopis dengan pewarnaan hematoxililn dan eosin (Jain *et al.*, 2004).

Untuk pengujian efek *ulcerogenic* dilakukan pengambilan gambar lambung yang telah mengalami tukak dan dihitung jumlah tukak serta pengukuran diameter tukak, yang kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tingkat keparahan tukak dinyatakan sebagai indeks tukak, yang dihitung menggunakan Persamaan 2 (Gusdinar *et al.*, 2009):

$$\text{Indeks Tukak} = A + B \dots\dots\dots (1)$$

A = rata-rata skor jumlah tukak

B = rata-rata skor diameter tukak

Data indeks tukak yang diperoleh kemudian dianalisis secara statistik, sedangkan data histologi lambung yang mengalami tukak dianalisis secara deskriptif. Analisis dari preparat irisan lambung dilakukan dengan mengamati perubahan spesifik yang terjadi pada lambung tersebut (Maslachah *et al.*, 2008).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen-PVP

Pembentukan dispersi padat antara ibuprofen dan PVP dibuat menggunakan metode pelarut dengan perbandingan 1:1 (Giri *et al.*, 2010). Dipilih metode pelarut karena PVP merupakan polimer yang memiliki titik didih yang tinggi (Sharma dan Jain, 2011). Pelarut yang digunakan dalam pembentukan dispersi padat ini adalah aseton (Afianti, 2010). Aseton merupakan senyawa yang berupa cairan transparan, tidak berwarna, mudah menguap dan mempunyai bau yang khas. Senyawa ini mempunyai rumus molekul  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (Anonim, 1995). Dispersi padat ibuprofen-PVP yang dihasilkan berwarna kuning pucat dan agak lengket.

Dari penelitian Giri *et al.* (2010) ibuprofen memiliki puncak difraksi yang tinggi dilihat dari hasil difraksi X-ray. Hal tersebut menunjukkan bahwa ibuprofen banyak terdapat dalam bentuk kristal. Pada pembentukan dispersi padat antara ibuprofen dan PVP tidak terlihat puncak difraksi yang berarti ibuprofen dalam sistem dispersi padat mengalami perubahan bentuk dari kristal menjadi amorf. Dalam bentuk amorf dapat meningkatkan pembasahan dan solubilisasi obat dalam pembawa yang juga akan meningkatkan disolusi obat.

### Pengujian Efek *Ulcerogenic*

Bahan obat yang terdispersi berada dalam keadaan partikel yang halus atau molekuler atau dalam keadaan amorf (Sari, 2004), sedangkan pada campuran fisik dapat terjadi pembentukan kompleks molekuler tetapi lebih rendah bila dibandingkan dengan obat yang terdispersi (Afianti, 2010).

Hasil perhitungan indeks tukak tersaji pada Tabel II, sedangkan gambaran mukosa lambung terlihat pada gambar 1.

Pada kelompok kontrol sehat yang diberikan aquades menunjukkan gambaran mukosa lambung yang normal atau tidak mengalami perubahan, begitu juga pada kelompok kontrol pensuspensi yang diberikan PVP 1%. Gambaran makroskopis mukosa lambung kelompok kontrol sehat dan kelompok kontrol pensuspensi (PVP 1%) terlihat pada Gambar 1.A dan Gambar 1.B.

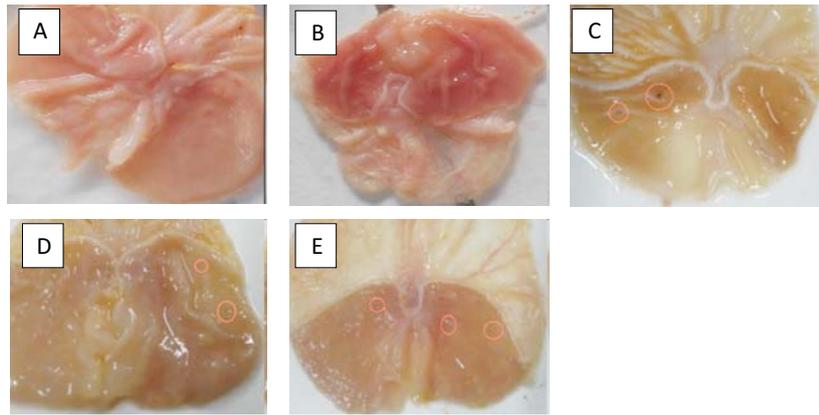
Hasil pengamatan menunjukkan tukak paling parah terjadi pada kelompok ibuprofen saja seperti terlihat pada Gambar 1.C. Hal ini disebabkan ibuprofen merupakan obat yang memiliki kelarutan yang rendah sehingga partikel-partikel ibuprofen yang tidak larut membentuk konsentrasi yang besar pada mukosa lambung dan menyebabkan kerusakan mukosa (Arianto, 2005).

Pada pemberian dispersi padat ibuprofen-PVP juga memperlihatkan adanya ulkus atau tukak tetapi lebih kecil bila dibandingkan dengan kelompok

Tabel II. Hasil perhitungan indeks tukak

Kelompok (N=3)	Rata-Rata Skor Tukak		Indeks Tukak
	Jumlah Tukak	Diameter Tukak	
Kontrol Sehat	1,00±0,00	1,00±0,00	2,00
Kontrol Pensuspensi (PVP 1%)	1,00±0,00	1,00±0,00	2,00
Kontrol Ibuprofen	3,00±1,00	3,67±1,00	6,67
Dispersi Padat Ibuprofen-PVP	2,00±1,00	2,00±1,00	4,00*
Campuran Fisik Ibuprofen-PVP	1,67±0,58	1,67±0,58	3,34*

: \* Berbeda bermakna dengan perlakuan ibuprofen saja



Gambar 1. Gambaran Makroskopis Mukosa Lambung

Keterangan:

Bundaran berwarna merah merupakan bagian ulkus atau tukak

A. Lambung kontrol sehat

D. Lambung dispersi padat ibuprofen-PVP

B. Lambung kontrol pensuspensi

E. Lambung campuran fisik ibuprofen-PVP

C. Lambung obat ibuprofen

ibuprofen saja. Jika dibandingkan dengan campuran fisik ibuprofen-PVP menunjukkan hasil yang hampir sama secara visual seperti tersaji pada Gambar 1.D dan Gambar 1.E. Dari penelitian diperoleh angka indeks tukak pembentukan dispersi padat adalah 4,00 dan campuran fisik adalah 3,34. Angka indeks tukak menunjukkan keparahan ulkus atau tukak yang terbentuk di lambung.

Hal tersebut sesuai dengan penelitian Arianto (2005) yang menyatakan bahwa tukak lambung dapat terjadi karena adanya partikel-partikel obat yang tidak larut membentuk suatu konsentrasi obat yang tinggi dalam daerah lapisan difusi. Lapisan ini berkontak langsung dengan permukaan mukosa lambung, menyebabkan kerusakan mukosa. Tetapi pernyataan ini kurang tepat karena lapisan difusi merupakan lapisan yang berbentuk larutan. Jika obat kelarutannya meningkat maka partikel-partikel obat akan banyak terlarut pada daerah lapisan difusi menyebabkan konsentrasi obat semakin tinggi, sehingga kemungkinan terjadinya kerusakan mukosa lambung semakin besar. Kemungkinan yang lain adalah dengan pembentukan dispersi padat menyebabkan lama kontak antara obat dengan permukaan mukosa menjadi lebih singkat karena obat cepat terdissolusi.

Pembentukan dispersi padat antara ibuprofen dan PVP dapat meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi dari ibuprofen seperti pada penelitian Giri dkk. (2010). Peningkatan kecepatan disolusi akibat pembentukan dispersi padat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu perubahan bentuk kristal, peningkatan daya pembasahan dan dispersibilitas serta penurunan ukuran partikel yang dianggap

sebagai faktor utama penyebab peningkatan kecepatan disolusi (Seo *et al.*, 2003; Vilhelmsen *et al.*, 2005).

Pencampuran ibuprofen dan PVP sebagai pembawa hidrofilik akan membentuk suatu ikatan yang kuat. Saat campuran ibuprofen dan PVP kontak dengan air, partikel-partikel PVP akan mengalami hidrasi ke dalam larutan sehingga berperan dalam meningkatkan pembasahan dan meningkatkan kelarutan dari ibuprofen. Dengan meningkatnya kelarutan, partikel-partikel tidak larut dari ibuprofen menjadi lebih kecil konsentrasinya pada lambung sehingga efek *ulcerogenic* dari ibuprofen menjadi lebih rendah. Pembentukan campuran fisik juga dapat meningkatkan kelarutan tetapi lebih rendah bila dibandingkan dengan pembentukan dispersi padat (Kumar dan Mishra, 2006).

Dari *Mann-Whitney test* pada kelompok pensuspensi (PVP 1%) menunjukkan perbedaan tidak bermakna dengan kelompok kontrol sehat. Hal ini menunjukkan PVP tidak menimbulkan tukak. Digunakan PVP sebagai pensuspensi karena PVP memiliki kemampuan melindungi mukosa yang rendah sehingga diharapkan tidak mempengaruhi efek *ulcerogenic* yang diperoleh (Smart *et al.*, 1984). Pada kelompok dispersi padat ibuprofen-PVP dan campuran fisik ibuprofen-PVP menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok ibuprofen saja. Hal ini dapat disebabkan oleh adanya peningkatan kelarutan menyebabkan konsentrasi partikel tidak larut ibuprofen lebih rendah sehingga efek yang ditimbulkan lebih kecil dibandingkan dengan ibuprofen saja. Pada kelompok dispersi padat menunjukkan perbedaan tidak bermakna dengan

kelompok campuran fisik dan dapat ditarik kesimpulan bahwa pengaruh efek *ulcerogenic* antara dispersi padat dan campuran fisik hampir sama. Hal ini dikarenakan pada pembentukan dispersi padat dan campuran fisik terdapat bahan pembawa yang bersifat hidrofilik yaitu PVP. Bahan pembawa ini dapat melapisi obat dalam medium disolusi sehingga efek yang ditimbulkan hampir sama.

Penelitian ini mengacu pada penelitian Kumar dan Mishra (2006) yang meneliti tentang efek analgetik, anti inflamasi dan efek *ulcerogenic* dispersi padat meloksikam pada tikus. Penelitian Kumar dan Mishra (2006) menggunakan CMC Na sebagai pensuspensi, sedangkan pada penelitian ini pensuspensi yang digunakan adalah PVP 1% karena CMC Na memiliki kemampuan melindungi mukosa lambung lebih besar dibanding dengan PVP 1% sehingga bila digunakan CMC Na akan menimbulkan bias data uji efek *ulcerogenic* (Smart *et al.*, 1984).

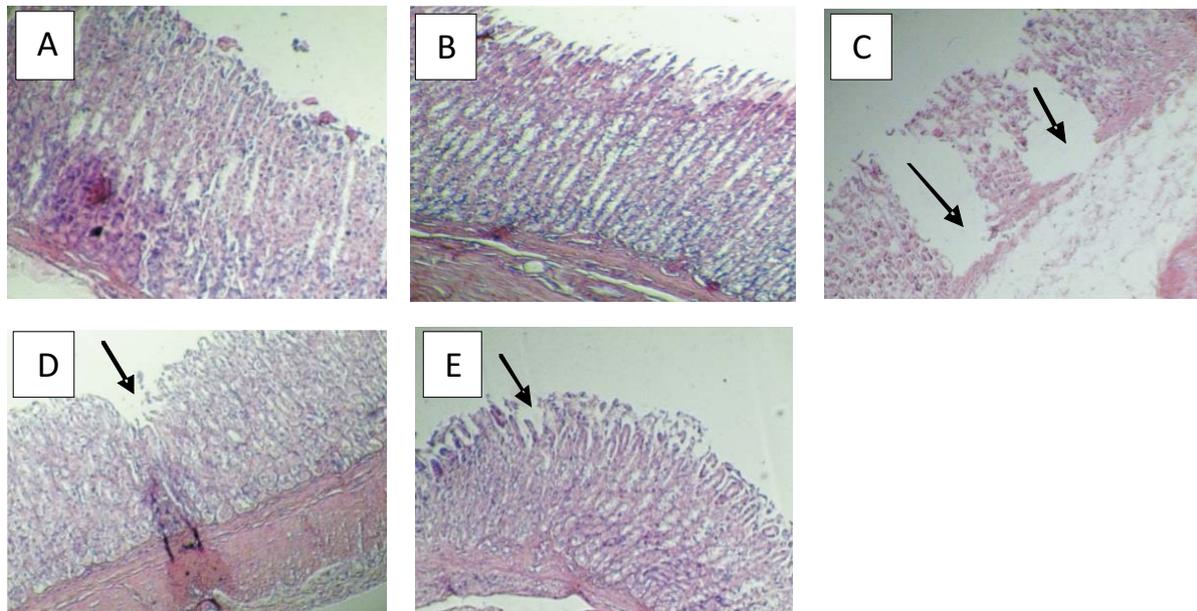
### Pengamatan Mikroskopis Mukosa Lambung

Pada kelompok kontrol sehat menunjukkan gambaran mikroskopis mukosa lambung yang normal atau tidak menunjukkan perubahan spesifik seperti tersaji pada Gambar 2.A. Gambaran mikroskopis mukosa lambung yang normal juga ditunjukkan pada kelompok kontrol pensuspensi yang diberikan PVP 1% seperti pada Gambar 2.B. Hal ini menandakan bahwa pensuspensi yang digunakan (PVP 1%) tidak mempunyai kemampuan untuk menimbulkan tukak.

Pada kelompok yang diberikan obat ibuprofen dengan dosis 360 mg/kgBB terlihat perbedaan gambaran mikro- skopis mukosa lambung dibandingkan dengan kontrol sehat.

Pada kelompok obat ibuprofen dengan dosis 360 mg/kgBB menunjukkan kerusakan yang parah pada sel-sel lambung seperti tersaji pada Gambar 2.C. Hal ini ditandai dengan terjadinya kerusakan hingga ke bagian muskularis mukosa pada gambaran mikroskopis mukosa lambung kelompok obat. Pada kelompok yang diberikan dispersi padat ibuprofen dan PVP menunjukkan kerusakan yang terjadi lebih rendah hanya sampai bagian lamina propria saja bila dibandingkan dengan pemberian ibuprofen saja. Gambaran mikroskopis mukosa lambung dari pembentukan dispersi padat terlihat pada Gambar 2.D. Pada kelompok campuran fisik ibuprofen dan PVP menunjukkan kerusakan pada sel-sel lambung yang hampir sama dengan kelompok dispersi padat ibuprofen dan PVP yaitu mengalami kerusakan hingga bagian lamina propria seperti terlihat pada Gambar 2.E.

Hasil pengamatan mikroskopis terhadap preparat irisan lambung menunjukkan bahwa pemberian dispersi padat memiliki tingkat keparahan tukak lebih kecil dibandingkan dengan ibuprofen dimana kerusakan hanya terjadi pada bagian lamina propria dan juga memiliki kerusakan yang hampir sama dengan campuran fisik.



Gambar 2. Gambaran Mikroskopis Mukosa Lambung

#### Keterangan:

Perbesaran 40X dengan pewarnaan hematoxillin dan eosin, tanda panah hitam merupakan bagian yang mengalami kerusakan

A. Lambung kontrol sehat

C. Lambung obat ibuprofen

E. Lambung campuran fisik ibuprofen-PVP

B. Lambung kontrol pensuspensi

D. Lambung dispersi padat ibuprofen-PVP

## KESIMPULAN

Efek *ulcerogenic* yang ditimbulkan dari pemberian dispersi padat ibuprofen-PVP berbeda bermakna ( $0,037 < 0,05$ ) bila dibandingkan dengan pemberian ibuprofen saja. Efek *ulcerogenic* yang ditimbulkan dari pemberian dispersi padat ibuprofen-PVP berbeda tidak bermakna ( $0,317 > 0,05$ ) bila dibandingkan dengan pemberian campuran fisik antara ibuprofen dan PVP.

## DAFTAR PUSTAKA

- Afianti, N.D., 2010, Pengaruh Pembentukan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 6000 terhadap Efek Analgetik Piroksikam pada Tikus Putih Jantan, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia* Edisi 4, 449-450, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 2008, *ISO Farmakoterapi*, 428, PT. ISFI Penerbitan, Jakarta.
- Arianto, A., 2005, Pembuatan Kapsul Obat Golongan Anti-Inflamasi Non Steroid (Ibuprofen) yang tidak Mempunyai Efek Samping Dalam Lambung dan Pengujian Disolusi dan Keamanannya Terhadap Lambung, *Jurnal Komunikasi Penelitian*, 17(5): 49-55.
- Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., and Pasey, L.M., 2005, *Pharmacotherapy : A Pathofisiologic Approach*, Edisi 6, 630-634, The MacGraw Hill Companies, Inc., New York.
- Eichie, F.E., Arhewoh, I.M. & Ezeobi, O.C., 2009, In-Vitro Evaluation of the Pharmaceutical Quality of Some Ibuprofen Tablets Dispensed in Nigeria, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 3(10): 491-495.
- Giri, T.K., Badwaik, H., Alexander, A., Tripathi, D.K., 2010, Solubility Enhancement of Ibuprofen in the Presence of Hydrophilic Polymer and Surfactan, *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 1(2): 793-800.
- Gusdinar, T., Herowati, R., Kartasasmita, R.E. dan Adnyana I.A., 2009, Synthesis and Gastric Ulcer Protective Activity of Chlorinated Quercetin, *Indonesian Journal of Pharmacy*, 20(4): 163-169.
- Hadisoewignyo, L., dan Fudholi, A., 2007, Study On The in Vitro Release of Ibuprofen from Xanthan Gum Matrix Combined with a Crosslinking Agent, *Majalah Farmasi Indonesia*, 18(3): 133-140.
- Jain, N.K., Patil, C.S., Kartasasmita, R.E., Decker, M., Lehman, J., Kulkarni, S.K., 2004, Pharmacological Studies on Nitro-Naproxen (Naproxen-2-Nitrooxyethyleneester), *Drug Development Research*, 61(2): 66-78.
- Kaneko, H., [Mitsuma, T.](#), [Nagai, H.](#), [Mori, S.](#), [Iyo, T.](#), [Kusugami, K.](#), [Tache, Y.](#), 1998, Central Action of Adrenomedullin to Prevent Ethanol-Induced Gastric Injury Through Vagal Pathways in Rats, *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 274: 1783-1788.
- Kumar, S.G.V., dan Mishra, D.N., 2006, Analgesic, Anti-Inflammatory and Ulcerogenic Studies of Meloxicam Solid Dispersion in Rodents, *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*, 5(1): 77-79.
- Maslachah, L., Sugihartini, R., Ankestri, H., 2008, Description of White Rat (*Rattus norvegicus*) Intestine that was Given Juice of Noni (*Morinda citrifolia*) and High Fatty Diet, *Veterinaria Medika*, 1(3): 103-108.
- Neal, M.J., 2006, *At a Glance Farmakologi Medis*, Edisi 5, 70-71, Erlangga, Jakarta.
- Ramakrishnan, K., dan Salinas R.C., 2007, Peptic Ulcer Diseases, <http://www.pubmed.gov>, diakses tanggal 22 Agustus 2011 jam 14.45.
- Sari, R., Radjaram, A., Setiawan, D., 2004, Peningkatan Laju Disolusi Piroksikam dengan Sistem Dispersi Padat Piroksikam-HPMC 3 Cps, *Jurnal Penelitian Medika Eksakta*, 6(3): 238-244.
- Seo, A., Holm, P., Kristensen, H.G., Schaefer, T., 2003, The Preparation of Agglomerates Containing Solid Dispersion of Diazepam by Melt Agglomeration in a High Shear Mixer, *International Journal of Pharmacy*, 259: 161-171.
- Shargel, L., Pong, S.W., Yu, A., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Edisi 5, 432-436, The McGraw-Hill, Singapore.
- Sharma, A., Jain, C.P., 2011, Solid dispersion: A Promising Technique to Enhance Solubility of Poorly Water Soluble Drug, *International Journal of Drug Delivery*, 3: 149-170.
- Shayne, P., 2006, Gastritis and Peptic Ulcer Disease, <http://emedicine.com>. Diakses tanggal 25 Juni 2012 jam 11.00 WIB.

- Smart, J.D., Kellaway, I.W., and Worthington, H.E.C., 1984, an In Vitro Investigation of Mucosa Adhesive Materials for Use in Controlled Drug Delivery, *Journal Pharmacy Pharmacol*, 36, pp: 295-299.
- Smith, J.B. dan Mangkoewidjoyo, S., 1987, *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*, 37-38, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Suyono, S., 2001, *Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid 2, Edisi 3, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Vilhelmsen, T., Eliassen, H., Schaefer, T., 2005, Effect of Melt Agglomeration Process on Agglomerates Containing Solid Dispersion, *International Journal of Pharmacy*, 303: 132-142.