

Artikel

Studi Literature Etnofarmasi, Uji Toksisitas Akut *Hydnopytum sp.* pada Histologi Hati Mencit dan Pembuatan *Nanostructured Lipid Carrier (NLC)*

Nova Riskiana^{1*}, Agus Sundaryono¹, Nurhamidah¹

Universitas Bengkulu

email: novariskiana26@gmail.com

Didaftarkan: 15 Oktober 2020; Direvisi: 25 Maret 2021; Dipublikasikan: 29 April 2021

Abstrak: Etnofarmasi adalah suatu ilmu interdisipliner berhubungan dengan farmasi dan budaya tertentu yang mengkarakterisasi penggunaan sediaan obat pada sejumlah kelompok masyarakat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui etnofarmasi tumbuhan obat yang dimanfaatkan oleh masyarakat Bengkulu dan mengetahui perbandingan karakterisasi sistem *Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Hydnopytumsp.* dengan variasi konsentrasi lipid serta mengetahui toksisitas akut ekstrak air *Hydnopytumsp.* terhadap histologi hati mencit. Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif menggunakan studi literatur dengan mencari referensi teori-teori yang relevan. Hasil studi literatur etnofarmasi bahwa masyarakat Bengkulu memanfaatkan *Hydnopytumsp.* (Simbagh Utak) yaitu bagian dalam umbi untuk mengobati kanker, sakit perut, batu ginjal, kencing manis, dan hernia. Pada uji fitokimia simbagh utak mengandung flavonoid dan tanin. Berdasarkan studi literatur dan senyawa metabolit sekunder terkandung pada umbi Simbagh Utak Hasil penelitian menunjukkan pemberian dosis 37,5 mg/kgBB tanaman Simbagh Utak tidak menyebabkan adanya kelainan yang berarti pada organ mencit dan di dapatkan formula terbaik pada konsentrasi lipid sebesar 10% yang digunakan untuk formulasi sistem NLC tanaman Simbagh Utak untuk sediaan oral.

Kata Kunci: Etnofarmasi; Simbagh Utak, *Hydnopytum sp.*; Toksisitas; *Nanostructured Lipid Carrier*

1. Pendahuluan

Etnofarmasi adalah suatu ilmu interdisipliner berhubungan dengan farmasi dan budaya tertentu yang mengkarakterisasi penggunaan sediaan obat pada sejumlah kelompok manusia. Ilmu etnofarmasi mencakup aspek botani, farmakologi, fitokimia, galenika, penghantaran obat, toksikologi, klinis, farmasi praktis/antropologi, sejarah, dan aspek penelitian tumbuhan obat lainnya pada sistem kesehatan tradisional [1]. Masyarakat Indonesia secara turun-temurun telah lama mengenal dan menggunakan berbagai tumbuhan berkhasiat obat untuk menanggulangi masalah kesehatan [2]. Pengetahuan akan tumbuhan berkhasiat obat sesuai dengan pengalaman dan keterampilan turun-temurun dari satu generasi hingga ke generasi saat ini [3]. Masyarakat tradisional akrab oleh sebutan dukun dengan keahlian meramu tumbuhan berkhasiat

obat. Pengetahuan yang ada pada masyarakat tentang tumbuhan obat tersebut jarang dituangkan dalam bentuk tulisan (hanya dipahami oleh para orang-orang tua, sedangkan generasi muda jarang peduli dengan hal tersebut) [4]. Pengobatan dengan cara tradisional digemari oleh masyarakat, karena lebih murah dan kurangnya efek samping dibanding dengan penggunaan obat-obat sintesis. Tumbuhan berkhasiat obat terbukti ampuh menyembuhkan penyakit dan penggunaan lebih efektif, efisien, aman dan ekonomis sehingga perlu adanya sosialisasi kepada masyarakat secara terus menerus, sehingga tertanam budaya menggemari tumbuhan obat sebagai pilihan yang sejajar dengan pengobatan medis [5].

Bagian tumbuhan obat yang digunakan seperti akar, kulit batang, kayu, daun, bunga dan biji [6]. Produk herbal dalam bentuk bubuk atau kapsul yang terbuat dari tanaman simbahg utak sudah banyak beredar di pasaran. Tanaman ini dipercaya dapat mengobati beberapa penyakit, seperti kanker, asam urat, lever, stroke, jantung, ambeien, sakit pinggang, alergi dan lain-lain. Informasi mengenai tumbuhan masih terbatas pada sebaran tumbuhan, ekologi, etnobotani, dan taksonomi, tanpa penelitian tentang toksisitas dan aspek klinis [7].

Nanoteknologi telah banyak dikembangkan dan salah satunya adalah aplikasi pada sistem pembawa guna memberikan perlindungan dan sebagai transfer senyawa bioaktif hidrofobik maupun hidrofilik sehingga kemampuan stabilitas dan bioavailabilitasnya dapat ditingkatkan [8]. Salah satu sistem pembawa berbasis lipid yang berpotensi untuk senyawa hidrofobik adalah *Nanostructured Lipid Carriers* [9]. *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) adalah sistem pembawa berbasis lipida yang menggunakan kombinasi matriks berupa lipid padat dan cair yang distabilkan dengan penambahan surfaktan [10]. *Nanostructure Lipid Carrier* (NLC) merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri dari campuran lipid padat dan lipid cair, membentuk matrik inti lipid yang distabilkan oleh surfaktan [11]. Ukuran partikel NLC pada rentang 10-1000 nm [12]. Sistem pembawa NLC merupakan generasi baru dari *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) yang dapat digunakan sebagai pembawa obat untuk penghantaran topikal.

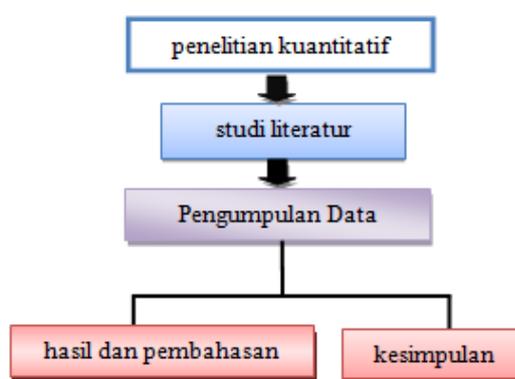
Uji toksisitas akut adalah suatu pengujian untuk menetapkan potensi toksisitas akut LD50, menilai berbagai gejala toksik, spektrum efek toksik, dan mekanisme kematian [13]. Tujuan uji toksisitas akut adalah untuk mendeteksi adanya toksisitas suatu zat, menentukan organ sasaran dan kepekaannya, memperoleh data bahayanya setelah pemberian suatu senyawa secara akut dan untuk memperoleh informasi awal yang dapat digunakan untuk menetapkan tingkat dosis yang diperlukan untuk uji toksisitas selanjutnya. Sedangkan penggunaan ekstrak air, didasarkan pada kebiasaan masyarakat dalam mengkonsumsi bagian tanaman ini. Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi masukan yang berguna dalam melengkapi fitofarmaka Indonesia.

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah hasil *review* Studi Etnofarmasi Umbi Simbahg Utak (*Hydnopytum sp.*) yang dimanfaatkan oleh masyarakat Bengkulu dan mengetahui Perbandingan Karakterisasi penghantar obat Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) serta memperoleh informasi kadar toksisitas Akut Ekstrak Air Umbi

Simbagh Utak (*Hydnopytum sp.*) Terhadap Histologi Hati Mencit berdasarkan studi literatur.

2. Material dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif menggunakan metode studi literatur dengan mencari referensi teori-teori yang relevan dengan kasus atau permasalahan yang ditemukandengan mengumpulkan data dari studi pencarian sistematis database terkomputerisasi (Google cendekia) berbentuk jurnal penelitian dan artikel review. Teknik ini dilakukan dengan tujuan untuk mengungkapkan berbagai teori-teori yang relevan dengan permasalahan yang sedang diteliti sebagai bahan rujukan dalam pembahasan hasil penelitian. Alur penelitian sesuai pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur Penelitian

Marzali mengatakan bahwa studi literatur merupakan langkah pertama dan penting dalam penyusunan sebuah rencana penelitian. studi literatur dapat dilakukan dengan penelusuran dan penelitian kepustakaan dengan membaca berbagai buku, jurnal, dan terbitan-terbitan lain yang berkaitan dengan topik penelitian, untuk menghasilkan satu tulisan berkenaan dengan satu topik tertentu[14]. Melfianora (2019) mengatakan meskipun studi literatur merupakan sebuah penelitian yang tidak harus turun ke lapangan atau bertemu dengan responden. Data-data yang dibutuhkan dalam penelitian dapat diperoleh dari sumber pustaka atau dokumen[15]. diperkuat dengan pendapat Zed (2014) mengatakan jika pada riset pustaka (library research), penelusuran pustaka tidak hanya untuk langkah awal menyiapkan kerangka penelitian (research design) akan tetapi sekaligus memanfaatkan sumber-sumber perpustakaan untuk memperoleh data penelitian[16].

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Studi Etnofarmasi *Hydnopytum sp.*

Hydnophytum sp adalah salah satu tumbuhan obat tradisional yang secara empiris digunakan oleh masyarakat Desa Jukung, Kecamatan Lubuklinggau Selatan II, Kota Lubuklinggau untuk mengobati demam, sakit kepala, dan kanker payudara[17]. Pertumbuhan tanaman simbagh utak, sangat bergantung pada tanaman inang. Semakin licin batang tanaman, maka tanaman ini akan sulit dijumpai. Sada dkk (2018), menyatakan bahwa pada batang tanaman inang yang licin, tidak ditemukan tanaman sarang semut.

Sebaliknya bila batang tanaman tersebut kasar, maka tanaman ini akan banyak ditemukan[18]. Tanaman Simbagh Utak pada penelitian ini ditemukan di area perkebunan warga yang terletak di Desa Batu ampar Kecamatan Merigi, Kabupaten Kepahiang, Provinsi Bengkulu, Indonesia Pada koordinat selatan 03°31.124' dan koordinat timur 102°32.223' yang diantaranya terletak pada pohon bambu dan pohon kasai, umbi Simbagh Utak biasa digunakan sebagai tanaman obat untuk mengobati penyakit kanker payudara. Pada penelitian fitokimia dalam tanaman simbagh utak terdapat kandungan flavonoid dan tanin. Pada uji fitokimia pemeriksaan kadar flavonoid ditunjukkan dengan adanya warna kemerahan, kuning dan jingga pada lapisan amil. Adanya kadar tanin pada tumbuhan Simbagh Utak ditandai dengan munculnya warna biru tua atau hitam kehijauan[19].

Di Indonesia tanaman ini pada bagian umbi yang dimanfaatkan untuk pengobatan herbal yang dipercaya dapat mencegah terjadinya kanker[20]. Menurut pengertiannya kanker adalah adanya suatu massa di dalam tubuh yang disebabkan oleh pertumbuhannya sel secara tidak normal dan dapat bermestatis ke bagian tubuh yang lain. Kanker digolongkan sebagai penyakit yang tidak menular, namun kanker dapat membuat beban seseorang yang menderita secara fisik maupun mental[21]. Data World Health Organization (WHO) tahun 2010 menyebutkan bahwa kanker merupakan penyebab kematian nomor dua setelah penyakit kardiovaskuler. Salah satu jenis kanker yang menjadi penyebab kematian terbanyak di dunia adalah kanker payudara, yang khususnya menyerang pada wanita. Berdasarkan data dari Sistem Informasi Rumah Sakit tahun 2010, kanker payudara adalah jenis kanker tertinggi pada pasien rawat jalan maupun rawat inap mencapai 12.014 orang (28,7%)[22].

3.2 Perbandingan Karakterisasi Sistem *Nanostructured Lipid Carrier*(NLC) Dengan Variasi Konsentrasi Lipid.

Pembuatan NLC dilakukan dengan mencampur lipid padat dalam jumlah yang lebih besar dibandingkan dengan lipid cair. Hasil pencampuran tersebut berupa matriks yang dapat menjebak obat dalam jumlah yang relatif besar. Keuntungan menggunakan lipid sebagai sistem penghantaran topikal berkaitan dengan sifat fisiologis karena dapat mengurangi toksisitas dan iritasi lokal. Beberapa lipid yang berbeda telah digunakan untuk pembuatan NLC, antara lain: monotrigliserida, digliserida, trigliserida termasuk monoacid, dan polyacid acylglycerols [23]. Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dibuat dengan konsentrasi lipid yang berbeda untuk menghasilkan berat sebesar 20,0 g dan replikasi dilakukan sebanyak tiga kali masing-masing menggunakan presentase lipid 10%, 20% dan 30%. Perbandingan antara lipid padat dan lipid cair yang digunakan yakni 6:4, 12:8 dan 18:12 [24].

Berikut komposisi formula perbandingan konsentrasi yang akan peneliti lakukan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh [25].

No	Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%b/b)		
			F1	F2	F3
1	Ekstrak Umbi Simbagh utak	BahanAktif	1	1	1
2	Monostearin	Lipid Padat	6	12	18
3	Asam Oleat	Lipid Cair	4	8	12
4	Tween 80	Surfaktan	0,55	0,55	0,55
5	Span 80	Surfaktan	9,45	9,45	9,45
6	Dapar Fosfat pH 7,4 ± 1	Fase Air	79	69	59

Formula I : Sistem NLC Umbi Simbagh Utak dengan konsentrasi lipid sebesar 10%

Formula II : Sistem NLC Umbi Simbagh Utak dengan konsentrasi lipid sebesar 20%

Formula III : Sistem NLC Umbi Simbagh Utak dengan konsentrasi lipid sebesar 30%

Desain formula sistem *Nanostructured Lipid Carrier* dibuat dengan variasi konsentrasi lipid sebesar 10%, 20% dan 30%, digunakan konsentrasi lipid yang berbeda guna mengetahui perbedaan karakteristik fisikokimia yang meliputi karakteristik organoleptis, nilai pH, viskositas, ukuran partikel, dan efisiensi penjejakan. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa adanya perbedaan yang bermakna terhadap karakteristik fisikokimia seiring dengan meningkatnya konsentrasi lipid yang digunakan. Sehingga diharapkan dalam persen konsentrasi sistem NLC umbi Simbagh utak memiliki karakteristik yang diharapkan dan terdapat perbedaan pada tiap formulasi dengan konsentrasi lipid yang berbeda.

3.2.1 Nilai pH

pH adalah suatu satuan ukur yang menguraikan derajat tingkat kadar keasaman atau kadar alkali dari suatu larutan. Unit pH diukur pada skala 0 sampai 14. Pengukuran pH yang lebih akurat biasa dilakukan dengan menggunakan pH meter [26] sedangkan untuk sediaan oral, sistem NLC memiliki nilai pH sebesar 5,4 hingga 7,4 [27]. Pengukuran pH masing-masing formula dilakukan dengan menggunakan pH meter. Diambil 10 mL sistem NLC sumbagh utak, kemudian elektroda dimasukkan kedalam sistem NLC simbagh utak lalu dicatat angka yang ditunjukkan pH meter. Dicatat hasil pH dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali pada masing masing sediaan yang berbeda konsentrasinya.

3.2.2 Viskositas

Viskositas (kekentalan) adalah suatu sifat cairan yang berhubungan erat dengan hambatan untuk mengalir. Viskositas adalah tekanan geser dibagi laju tegangan geser. Satuan yang digunakan yaitu *poise* ataupun *sentipoise* [22]. Viskositas NLC dipengaruhi oleh konsentrasi penyusun NLC (lipid padat dan lipid cair). Semakin tinggi konsentrasi lipid padat (Monostearin) dalam formula, maka viskositas NLC semakin meningkat (24). Nilai viskositas pada sistem NLC memiliki rentang sebesar 32,5-2499,5 cPs [28].

3.2.3 Ukuran partikel :

Pengukuran partikel merupakan karakteristik paling penting untuk produk nanopartikel yang berpengaruh terhadap kestabilan fisik, kelarutan dan kinerja biologi [29]. Proses pengukuran partikel dilakukan menggunakan instrumen *Particle Size Analyzer* (PSA), PSA seri *zetasizer* paling banyak digunakan untuk pengukuran ukuran nanopartikel, koloid, protein, zeta potensial dan bobot molekul [30]. *Nanostructured Lipid Carrier* memiliki rentang ukuran partikel sebesar 10-1000 nm [31]. Ukuran partikel pada sistem NLC oral didapatkan ukuran sebesar 300-400 nm dan pada desain NLC topikal didapatkan ukuran sebesar 215,2 nm [32].

3.2.4 Efisiensi penjebakan

Efisiensi penjebakan atau *Entrapment efficiency* merupakan salah satu metode karakterisasi untuk mengetahui seberapa besar presentase zat aktif yang terjebak di dalam sistem NLC [33]. Pengukuran persen efisiensi penjebakan dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV. Efisiensi penjebakan merupakan presentase bahan aktif yang terjebak di dalam partikel lipid. Untuk sediaan lipofilik, biasanya memiliki nilai EE antara 90-98% [34] dan untuk sediaan yang hidrofilik memiliki nilai EE sebesar 30-50% [35].

Selanjutnya dihitung dengan menggunakan rumus:

$$EE (\%) = [(Ct-Cf)/Ct] \times 100 \%$$

Keterangan :

Ct : Jumlah bahan obat yang digunakan

Cf : Jumlah bahan obat yang berada pada fase air.

4 Uji toksisitas Akut Ekstrak Air Umbi Simbagh Utak (*Hydnopytum sp.*) Terhadap Histologi Hati Mencit.

berdasarkan Penelitian Soeksmanto (2010) mengatakan bahwa pengamatan patologi anatomi yang dilakukan, umumnya pemberian dosis ekstrak air tanaman sarang semut (*Myrmecodia pendans*) tidak menimbulkan kelainan yang menyebabkan hewan sakit. Penampakan organ organ hati, ginjal, paru dan jantung yang diamati tampak normal. Demikian pula pada pengamatan mikroskopis, Pada penelitian ini digunakan 40 ekor mencit (*Mus musculus*) dari strain balb/c jantan yang berumur sekitar 2 bulan dengan berat ± 16 g. Mencit tersebut ditempatkan dalam 4 buah bak plastik dengan pemberian pakan dan minum secara ad libitum. Kepada mencit tersebut diberikan 3 tingkatan perlakuan dosis yaitu 37,5; 375 dan 3750 mg/kg bb (berat badan) ekstrak air tanaman sarang semut, sedangkan kelompok kontrol hanya diberi akuades. Pengamatan perkembangan kerusakan diamati pada hari ke 5, 12, 19 dan 26. Hasil penelitian menunjukkan pemberian dosis 37,5 mg/kgBB tanaman sarang semut atau simbagh utak tidak menyebabkan adanya kelainan yang berarti pada organ mencit. Terjadinya pneumonia pada paru-paru akibat pemeliharaan yang kurang baik dan tidak terkait dengan pemberian ekstrak air tanaman sarang semut atau simbagh utak. Diduga dosis 37,5 mg/kgBB tanaman sarang semut tidak mengganggu kerja unit-unit fungsional hati [36].

4. Kesimpulan

Etnofarmasi diatas dapat diketahui bahwa masyarakat Provinsi Bengkulu memanfaatkan Simbagh Utak sebagai obat yaitu bagian umbinya yang berkhasiat sebagai obat kanker, sakit perut, batu ginjal, kencing manis, dan hernia. Umbi Simbagh Utak(*Hydnopytumsp*)dapat dikonsumsi sebagai tanaman berkhasiat obat karena terdapat senyawa metabolit sekunder diantaranya alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid dan unsur kimia lainnya yang bekerja secara sinergis dalam penanggulangan penyakit.

Pada uji fitokimia simbagh utak mengandung flavonoid dan tanin. Berdasarkan studi literatur dan senyawa metabolit sekunder terkandung pada umbi Simbagh Utak Hasil penelitian menunjukkan pemberian dosis 37,5 mg/kgBB tanaman Simbagh Utak tidak menyebabkan adanya kelainan yang berarti pada organ mencit dan di dapatkan formula terbaik pada konsentrasi lipid sebesar 10% yang digunakan untuk formulasi sistem NLC tanaman Simbagh Utak untuk sediaan oral.

Daftar Pustaka

- [1] Oktoba, Z.2018. Studi Etnofarmasi Tanaman Obat Untuk Perawatan dan Penumbuh Rambut pada Beberapa Daerah Di Indonesia, *Jurnal Jamu Indonesia*, 3 (3): 81-88.
- [2] Amir, H., Bambang, G.M., AS Ahmad, dan Murni, N.I. 2017. The Potential Use Of Phaleria macrocarpa Leaves Extract As An Alternative Drug For Breast Cancer Among Women Living In Poverty, *Asian Journal For Poverty Studies (AJPS)*, 3 (2), 138 – 145.
- [3] Asri, R., Dewi, H., dan Agus, S. 2019. Profil Fitokimia dan Pengaruh Ekstrak Tangkai Daun Talas Kemumu (*Colocasia gigantea* Hook.f) Terhadap Jumlah Leukosit *Mus musculus*, *Jurnal Pendidikan Dan Ilmu Kimia*, 3 (1), 48-56.
- [4] Supriyanti, L. 2014. *Studi Etnobotani Jenis-Jenis Tumbuhan Obat Oleh Masyarakat Kecamatan Muara Bangkahulu Kota Bengkulu Sebagai Sumber Belajar Biologi SMP, Undergraduated thesis*, Universitas Bengkulu, Diakses dari <https://repository.unib.ac.id/>.
- [5] Leonardo, F., H. Usman., dan Fathul. Y. 2013. Etnobotani Tumbuhan Obat Di Desa Sekabuk Kecamatan Sadaniang Kabupaten Pontianak (Ethnobotany Study of Medicinal Plants in Sekabuk Village Sadaniang District Pontianak Regency), *Jurnal Hutan Lestari*, 1(1), 32-36.
- [6] Adfa, M. 2005. Survey Etnobotani, Studi Senyawa Flavonoid Dan Uji Brine Shrimp Beberapa Tumbuhan Obat Tradisional Suku Serawai di Propinsi Bengkulu, *Jurnal Gradien*, 1 (1), 43-50.
- [7] Soeksmanto, A., Simanjuntak, P., & Subroto, M. A. 2010. Uji toksisitas akut ekstrak air tanaman sarang semut (*Myrmecodia pendans*) terhadap histologi organ hati mencit. *Jurnal Natur Indonesia*, 12(2), 152-155.
- [8] Cirri M, Maestrini L, Maestrell F, Mennini N, McClements, D. J. 2017. The future of food colloids: Next-generation nanoparticle delivery systems. *Current Opinion in Colloid and Interface Science* 28:7–14. DOI:10.1016/j.cocis.2016.12.002.

- [9] Tamjidi, F., Shahedi, M., Varshosaz, J., Nasirpour, A. 2013. Nanostructured lipid carriers (NLC): A potential delivery system for bioactive food molecules. *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 19:29–43.
- [10] Rohmah, M., Raharjo, S., Hidayat, C., & Martien, R. 2019. Formulasi dan Stabilitas Nanostructured Lipid Carrier dari Campuran Fraksi Stearin dan Olein Minyak Kelapa Sawit. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 8(1).
- [11] Cirri, M., Bragagni, M., Mennini, P., 2012. Development of a New Delivery System Consisting Drug-in Cyclodextrin-in Nanostructured Lipid Carriers for Ketoprofen Topical Delivery. *Eur J of Pharm and Biopharm* 80(1): 46-53.
- [12] Muller, R.H., Radike, M., Wissing, S.A., 2007. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carrier (NLC) in Cosmetic and Dermatological Preparations. *Adv Drug Deliv Rev* 1: 131-155.
- [13] Anonim. 2000, Pedoman Pelaksanaan Uji Klinik Obat Tradisional, DepKes RI, DitJen POM. Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, Jakarta.
- [14] Marzali, Amri. 2017. Menulis Kajian Literatur. *ETNOSIA : Jurnal Etnografi Indonesia*. 1. 27. 10.31947/etnosia.v1i2.1613.
- [15] Melfianora. 2019. Penulisan Karya Tulis Ilmiah dengan Studi Literatur. Retrieved from osf.io/efmc2 (diakses 11 September 2020).
- [16] Zed, M. 2014. Metode Penelitian Kepustakaan. *Jurnal Yayasan obor Indonesia*.
- [17] Khasanah, N. W., Karyadi, B., & Sundaryono, A. 2020. Uji Fitokimia dan Toksisitas Ekstrak Umbi *Hydnophytum* sp. terhadap *Artemia salina* Leach. *PENDIPA Journal of Science Education*, 4(1), 47-53.
- [18] Sada, E., Siburian, R., & Panambe, N. 2018. Ekologi Tempat Tumbuh Sarang Semut Pada Taman Wisata Alam Gunung Meja Manokwari.
- [19] Dirgantara S, Dewi K, Raya JN, Simanjuntak TL. Studi Botani dan Fitokimia Tiga Spesies Tanaman Sarang Semut Asal Kabupaten Merauke, Provinsi Papua. *J PHARM SCI PHARM PRACT*. 2015;2(2):20-3
- [20] Purwati, Balapadang D. 2017. Uji aktivitas ekstrak etanol 80% umbi sarang semut (*Myrmecodia Erinacea* Becc) terhadap sel darah merah domba yang diinduksi t-bhp dengan parameter MDA. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*. Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta. 2(1):56-63.
- [21] Sukohar A, Arisandhi R. 2016. Seledri (*Apium graveolens* L) sebagai agen kemopreventif bagi kanker. *Majority Unila*. 5(2):95-100
- [22] Kemenkes RI. 2014. Panduan penatalaksanaan kanker payudara. Jakarta Balai Pustaka.
- [23] Souto, E.B., and Muller, R.H., 2007. Lipid Nanoparticles (Solid lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers) for Cosmetic, Dermal, and Transdermal Applications. *Drug and Pharm Sci* 166: 213-232.

- [24] Annisa, R., Hendradi, E., & Melani, D. 2016. Pengembangan sistem nanostructured lipid carriers (NLC) meloxicam dengan lipid monostearin dan miglyol 808 menggunakan metode emulsifikasi. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 3(3), 156-169.
- [25] Listiyana, A., Mutiah, R., Suryadinata, A., & Salsabilla, F. R. (2020). Pengembangan Sistem Nanostructured Lipid Carrier (NLC) daun Chrysanthemum cinerariifolium (Trev.) Vis dengan variasi konsentrasi lipid. *Journal of Islamic Medicine*, 4(2), 86-97.
- [26] Michael, P. 1995. *Ilmu Kimia*. Jakarta. Erlangga.
- [27] Li Sai, Su Zhigui, Sun Minjie, Xiao Yanyu, Cao Feng, Huang Aiwen, dkk. 2012. An arginine derivative contained nanostructured lipid carriers with pH- sensitive membranolytic capability for lysosomolytic anti-cancer drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 436:249-257.
- [28] Shinde A S, Nandvikar N Y, Lala R R. 2013. "Nanostructured Lipid Carrier: The Advanced Lipid Carriers". *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. Vol 10. No 12.
- [29] Kumar dan Lakshmi. 2010. Nano-Suspension Technology: A review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 2. No 4.
- [30] Nuraeni W, Daruwati I, Maria W E, Sriyani E M. 2013. *Verifikasi Kinerja Alat Particle Size Analyzer (PSA) Horiba LB-550 Untuk Penentuan Distribusi Ukuran Nanopartikel*. Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir. PTNBR-BATAN.
- [31] Hang T, Chen J, Zhang Y, Shen Q, Pan W. 2011. Characterization and Evaluation of Nanostructured Lipid Carrier as a Vehicle for Oral Delivery of Etoposide. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 43:174-179.
- [32] Chen-yu G, Chun-fen Y, Qi-lu L, Qi Tan, Yan-wei X, Wei-na Liu, dkk. 2012. Development of a Quercetin-loaded Nanostructured Lipid Carrier Formulation for Topical Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 430, 292-298.
- [33] Annisa R, Esti H, dan Melani D. 2016. Pengembangan Sistem Nanostructured Lipid Carriers (NLC) Meloxicam dengan Lipid Monostearin dan Miglyol 808 Menggunakan Metode Emulsifikasi. *Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga*.
- [34] Rahmawan T. Gusta, Rosita Noorma. T. E. 2012. "Characterization Of Solid Lipid Nanoparticle P-Methoxy Cinnamic Acid (PMCA) Formulated With Different Lipid Component Stearic Acid And Cetyl Alcohol". *Pharma Scientia*, P.22-29.
- [35] Ghadiri M, Fatemu S, Vatanara A, Doroud D, Najafabadi R A, Darabi M, dkk. 2012. Loading Hydrophilic Drug in Solid Lipid Media as Nanoparticles: Statistical Modeling of Entrapment Efficiency and Particle Size. *International Journal of Pharmaceutics* (424): 128-137.

[36] Soeksmanto A, Subroto MA, Wijaya H, Simanjuntak P. 2010. Anticancer activity test for extract of sarang semut plant (*Myrmecodia pendens*) to HeLa and MCM-B2 cells. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 13(3):148-51.