

**PERBANDINGAN AKTIVITAS ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL
DAUN SIDAGURI (*Sida rhombifolia* L.) DALAM SEDIAAN
SELFNANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM
(SNEDDS)DANSUSPENSI PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

***THE COMPARATION ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF THE
ETHANOLIC EXTRACT OF SIDAGURI LEAVES (*Sida rhombifolia* L.) IN
PREPARATION SELF NANOEMULSIFYNG DRUG DELIVERY SYSTEM
(SNEDDS) AND SUSPENSION ON WHITE MALE RATS***

Retty Diah Hapsari, I Kadek Bagiana, Kyky Herlyanti

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi” Semarang

SARI

Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) merupakan tanaman herbal yang telah terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi. Penggunaan ekstrak sidaguri pada sediaan oral masih terbatas karena kelarutan ekstrak yang rendah dalam air sehingga berakibat pada bioavailabilitas oral yang kurang maksimal, salah satu metode yang dapat membantu kelarutan ekstrak etanol daun sidaguri (EEDS) adalah metode *Self-Nanoemulsifying Drug Relivery System* (SNEDDS). Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun sidaguri (EEDS) dalam sediaan SNEDDS dan suspensi dilihat dari persentase daya antiinflamasi (DAI) dan *effective dose*₅₀ (ED₅₀) antiinflamasi masing-masing sediaan. Metode uji antiinflamasi yang digunakan adalah pembentukan udem buatan dengan induksi karagenin 1% 0,1 ml secara subplantar. Variasi dosis ekstrak etanol daun sidaguri dalam SNEDDS maupun suspensi yaitu 75, 150, 300 mg/kg BB tikus. Hasil uji statistika nilai AUC lanjutan menunjukkan terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) kelompok SNEDDS tanpa ekstrak dengan kelompok pemberian ekstrak etanol daun sidaguri dalam sediaan SNEDDS maupun suspensi. Berdasarkan hasil statistika tersebut membuktikan bahwa ekstrak etanol daun sidaguri dalam sediaan SNEDDS maupun suspensi memiliki aktivitas antiinflamasi. Hasil uji statistika persentase DAI menunjukkan terdapat perbedaan antar sediaan SNEDDS dan suspensi EEDS pada dosis 150 dan 300mg/kgBB tikus. Perbedaan aktivitas antiinflamasi antar sediaan ditunjukkan dari nilai ED₅₀ antiinflamasi SNEDDS EEDS sebesar 209, 35 mg/Kg BB dan suspensi EEDS sebesar 348,07 mg/Kg BB tikus.

Kata kunci : ekstrak etanol daun sidaguri, *self nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS), antiinflamasi, ED₅₀ antiinflamasi

ABSTRACT

Sidaguri (Sida rhombifolia L.) is an herb plant and used traditionally for the treatment of inflammatory disease. The application of sidaguri extract on oral dosage is still limited because ethanolic extract has low solubility, so to solve the problem ethanolic extract of sidagurileaves(EEDS) formulated into Self-Nanoemulsifying Drug Relivery System (SNEDDS). The aim of the study was to compare the anti-inflammatory activity of ethanol extract of sidaguri leaves (EEDS) into SNEDDS and suspension be seen from the percentage of anti-inflammatory (DAI) and effective dose₅₀ (ED₅₀) of both. Anti-inflammatory activity was measured using carrageenan induced rat hind paw edema method. Carrageenan administered at the dose level of 0.1 ml of 1% w/v as subplantar injection in right hind paw of rats. Variations dose of ethanol extract of sidaguri leaves in SNEDDS or suspension which is 75, 150, 300 mg / kg BB rat. SNEDDS and suspension EEDS has anti-inflammatory activity shown from the value of the Area Under the Curve (AUC₀₋₃₀₀). According to the test result of Mann-Whitney a negative control AUC₀₋₃₀₀ there was a significant difference (P<0,05) with the control Na diklofenak 6.3 mg/kgBB, SNEDDS and suspension EEDS. According to the statistical test result of AUC values with Mann-Whitney method, there was asignificant difference (P<0,05) negative control group SNEDDS without extract with ethanol extract of sidaguri leavesin preparation SNEDDS or suspension. Based on the results of the statistics prove that the ethanol extract of sidaguri leaves in preparation SNEDDS or suspension has anti-inflammatory activity. The statistical test results of percentage of DAI with LSD method there was a significant difference (P<0,05) of each preparations SNEDDS EEDS and suspension EEDS at doses of 150and 300 mg/kgBB rat. The difference anti-inflammatory activity of each preparation shown ED₅₀ value of SNEDDS EEDS is 209, 35 mg / kg BB rats and suspension EEDS is 348.07 mg / kg BB rat..

Keyword : *ethanolic extract of sidaguri leaves, anti-inflammatory, self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), ED₅₀anti-inflammatory*

PENDAHULUAN

Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) merupakan tanaman herbal yang telah terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi. Tanaman sidaguri mempunyai kandungan senyawa diantaranya flavonoid, alkaloid, saponin, steroid dan asam amino.

Salah satu dari komponen tersebut yaitu flavonoid memiliki aktivitas antiinflamasi dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam pembentukan mediator inflamasi yaitu prostaglandin (Logeswari dkk., 2013 : 320). Penggunaan ekstrak sidaguri pada sediaan oral masih

terbatas karena kelarutan ekstrak yang rendah dalam air sehingga berakibat pada bioavailabilitas oral yang kurang maksimal. Salah satu metode yang dapat membantu kelarutan ekstrak etanol daun sidaguri adalah metode *SelfNanoemulsifying Drug Relivery System* (SNEDDS). SNEDDS adalah bentuk nanoemulsi yang terdispersi di dalam air dengan berbagai ukuran globul 10-300 nm, sehingga memberikan keuntungan pada proses absorpsi obat (Larsen dkk.,2012 : 652). Formulasi dalam bentuk nanoemulsi menjadi pilihan yang diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas oral dari ekstrak etanol daun sidaguri, serta meminimalkan jumlah dosis yang dikonsumsi kasar (Belhadj dkk., 2013 : 1103).

METODE PENELITIAN

Variabel bebas: dosis ekstrak etanol daun sidaguri dalam sediaan SNEDDS dan suspensi.

Variabel terikat: volumeudem kaki tikus setelah diinjeksi karagenin 1% (utama), karakteristik SNEDDS dan suspensi (pendukung)

Variabel terkontrol: tikus putih jantan galur wistar usia 2-3 bulan dengan berat badan 150-260 gram

dan sehat, proses pembuatan, metode dan alat pengujian SNEDDS dan suspensi ekstrak etanol daun siaguri.

Alat:Neraca digital (OHAUS), alat-alat gelas, cawan porselen, *rotary eveporator*, pH meter (HANNA Instrumens), *vortex mixer* H-VM-300, setrifugator, *water bath stirring*, mikropipet blue (Socorex), Spektrofotometer UV-Vis (UV mini 1240, Shimadzu Ltd, Japan), lemari pendingin, Ultrasonic LC 20H, *Dissolution tester* (USP) *Electrolab* TDT 08L, *Particle Size Analyzer* *Horiba Scientific*, kandang tikus, *plethysmometer* (UGO Basile), sonde oral, spuit 1ml dan spuit 5ml (Terumo), timbangan hewan (A&D jepang).

Bahan: Ekstrak etanol daun sidaguri, myritol, propilenglikol, tween 80, CMC Na, NaCl *pro analysis*, MgCl₂, KCl, CaCl₂, NaOH teknik, natrium bikarbonat, HCl ,aquadestilata, aqua bebas CO₂, natrium diklofenak, dan karagenin.

Cara pembuatan SNEDDS EEDS: Sediaan SNEDDS dibuat dengan mencampur myritol 318 : propilenglikol : tween 80 (0,5 : 1,68 : 1,82) sebanyak 30 ml kedalam tabung *centrifuge* kemudian divortex selama 5 menit dan disonikasi

selama 5 menit. Ditambahkan ekstrak etanol sidaguri kedalam 30 ml SNEDDS, di vortex selama 30 menit, disonikasi selama 30 menit dan diinkubasi pada suhu 40°C selama 30 menit, dilakukan sebanyak tiga kali siklus berurutan. SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri kemudian diuji *emulsification time*, nilai transmittan, *cycling test*, kestabilan nanoemulsi dalam aquadestilata, AGF dan AIF, ukuran globul/ droplet, polidispersitas indeks, dan zeta potensial.

Cara pembuatan suspensi EEDS:

Pembuatan suspensi dilakukan dengan mengembangkan CMC Na 0,5% dengan air panas kemudian dicampur ekstrak etanol daun sidaguri sesuai dengan dosis yang direncanakan. Sediaan suspensi dibuat berdasarkan volume ideal yang boleh dimasukkan ke dalam tubuh hewan percobaan secara oral.

Perlakuan hewan uji: Semua hewan uji dipelihara dalam kondisi yang sama sebelum digunakan. Tikus dipuaskan selama 18 jam dengan tetap diberi minum. Tikus dikelompokkan menjadi 9 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Masing-masing

kelompok diberi perlakuan sebagai berikut :

Kelompok I : suspensi CMC Na 0,5 %.

Kelompok II : SNEDDS tanpa ekstrak etanol daun sidaguri

Kelompok III: suspensi natrium diklofenak dosis 6,3 mg/KgBB tikus

Kelompok IV: SNEDDS ekstrak etanol etanol sidaguri dosis 75mg/KgBB tikus

Kelompok V : SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri 150mg/KgBB tikus

Kelompok VI: SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri dosis 300mg/KgBB tikus

Kelompok VII: suspensi ekstrak etanol daun sidaguri dosis 75 mg/KgBB

Kelompok VIII: suspensi ekstrak etanol daun sidaguri dosis 150 mg/KgBB tikus

Kelompok IX: suspensi ekstrak etanol daun sidaguri dosis 300 mg/KgBB tikus

Kaki belakang sebelah kanan tikus pada masing-masing kelompok diberi tanda pada bagian tumit kemudian diukur volume hingga batas tanda menggunakan *plethysmometer*. Masing-masing

hewan uji diinjeksi dengan karagenin 1% sebanyak 0,1mL secara subplantar 30 menit setelah diberi perlakuan. Kemudian diukur volume kaki tikus sebagai volume udem menit ke-0 dilanjut dengan pengukuran volume udem setiap 30 menit selama 5 jam.

Analisis Data: Data nilai AUC₀₋₃₀₀ dianalisis secara statistika menggunakan metode Mann-Whitney dan persentase DAI dianalisis menggunakan metode Anova satu jalan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil determinasi tanaman menunjukkan Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) merupakan keluarga Malvaceae. Pembuatan ekstrak dilakukan dengan metode remaserasi menggunakan etanol 70%. Ekstrak cair dikentalkan dan diperoleh ekstrak kental sebanyak 12,15%. Ekstrak kental kemudian diuji bebas etanol dengan penambahan asam asetat dan tidak menimbulkan bau etil asetat. Hasil uji kandungan senyawa dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji Kandungan Senyawa

Identifikasi	Hasil	Keterangan
Flavonoid	Lapisan amy alcohol berwarna merah muda	+
Alkaloid	Terbentuk endapan putih	+
Saponin	Busa stabil selama 10 menit	+
Tanin	Terbentuk warna biru tua	+
Steroid	Terbentuk warna hijau	+

Keterangan: (+) menunjukkan adanya senyawa uji

Berdasarkan hasil uji kandungan senyawa menunjukkan ekstrak etanol daun sidaguri positif

mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, tanin dan steroid. Hasil uji KLT dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji KLT

Senyawa Uji	UV ₂₅₄ nm	Penampak Bercak	Rf
Flavonoid	Lembayung	Kuning kecoklatan	0,88
Alkaloid	Kuning	Kuning coklat	0,81
Saponin	Biru hijau	Ungu kecoklatan	0,88
Tanin	Ungu	Ungu kemerahan	0,56
Steroid	Biru	Biru hijau	0,42

Berdasarkan uji KLT dalam sediaan SNEDDS. SNEDDS menegaskan bahwa ekstrak etanol daun sidaguri positif mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, tanin dan steroid. Ekstrak etanol daun sidaguri kemudian diformulasikan ekstrak etanol daun sidaguri yang sudah didapatkan dilakukan uji karakteristik sediaan SNEDDS. Hasil pengujian karakteristik SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji karakteristik SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Siaguri

SNEDDS EEDS	Hasil	Pustaka (Jurnal Pendukung)
Cycling Test	Stabil	Stabil (tidak terjadi pemisahan, pengendapan, perubahan warna) (Vilas dkk., 2014 : 13)
Kestabilan Nanoemulsi	Stabil	Stabil selama 4 jam (tidak terjadi pemisahan, pengendapan, perubahan warna) (Devissaguet, 1993 : 246)
Emulsification Time (detik)	Aqua : 12,94 AGF : 16,32 AIF : 10,24	Kurang dari 1 menit (Nigade dkk., 2012 : 48)
% Transmittan	Aqua : 95,46% AGF : 96,16% AIF : 93,75%	Lebih dari 90%
Ukuran Globul	138,4 nm	10-300nm (Larsen dkk., 2012 : 652)
Polidispersitas Indeks	0,239	0-1 (Patel dkk., 2010 : 273)
Zeta Potensial	-32,9 mV	Lebih dari [20] mV (Piorkowski dan McClements, 2014 : 10)

SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri memenuhi semua karakteristik pengujian sediaan SNEDDS. Selanjutnya dilakukan pembuatan suspensi ekstrak etanol daun sidaguri yang dibentuk dalam suspensi sederhana. Hasil uji karakteristik nilai transmittan dan ukuran partikel suspensi ekstrak etanol daun sidaguri dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji Transmitan dan Ukuran Partikel Suspensi Ekstrak Etanol Daun Sidaguri

Media	Rerata Transmitan (%T)	Ukuran Partikel (µm)
Aquadestilata	68,42 ± 0,45	88,32
AGF	65,82 ± 1,06	198,86
AIF	67,06 ± 0,86	100,15

Berdasarkan hasil uji statistika menunjukkan nilai transmitan SNEDDS dan suspensi ekstrak etanol daun sidaguri memiliki perbedaan yang signifikan. Hal tersebut dikarenakan SNEDDS memiliki ukuran globul dalam rentang nanometer, yaitu 10-300 nm (Larsen dkk.,2012 : 652), sementara suspensi masih dalam ukuran yang kasar yaitu 1-100 µm atau di atasnya (Ansel, 1989 : 353).

SNEDDS dan suspensi ekstrak etanol daun sidaguri diuji antiinflamasi untuk mengetahui

aktivitas antiinflamasi dari masing-masing sediaan. Metode yang digunakan dalam pengujian antiinflamasi adalah pembentukan udem buatan pada telapak kaki tikus menggunakan karagenin 1% 0,1 mL sebagai induktor udem. Pengamatan waktu pengukuran volume udem dalam penelitian dimulai dari jam ke 0 hingga jam ke 5 dengan interval pengukuran tiap 30 menit (Logeswari dkk., 2013 : 318). Hasil rerata nilai AUC kelompok perlakuan uji dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Rerata Nilai AUC Kelompok Perlakuan Uji

Kelompok	AUC total (ml.jam)
CMC Na 0,5%	237.41 ± 58,90
SNEDDS tanpa ekstrak	238.20 ± 36,06
Na diklofenak 6,3 mg/kgBB tikus	93.25 ± 10,04*
SNEDDS EEDS 75 mg/KgBB tikus	142.06 ± 13,04* ^a
SNEDDS EEDS 150 mg/KgBB tikus	125.74 ± 15,40* ^a
SNEDDS EEDS 300 mg/KgBB tikus	105.73 ± 12,72*
suspensi EEDS 75 mg/KgBB tikus	158.05 ± 15,49* ^a
suspensi EEDS 150 mg/KgBB tikus	150.59 ± 20,18* ^a
suspensi EEDS 300 mg/KgBB tikus	125.79 ± 19,08* ^a

EEDS : ekstrak etanol daun sidaguri.

* (ada perbedaan signifikan (p<0,05) dengan kontrol negatif menggunakan uji Mann-Whitney).

^a (ada perbedaan signifikan (p<0,05) dengan kontrol positif menggunakan uji Mann-Whitney).

Berdasarkan hasil uji statistika nilai AUC kontrol negatif

CMC Na menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kontrol

positif dan suspensi ekstrak etanol daun sidaguri pada ketiga peringkat dosis. Perbedaan signifikan juga ditunjukkan hasil uji statistika SNEDDS (basis) terhadap SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri. Berdasarkan hasil uji statistika tersebut menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun sidaguri dalam sediaan SNEDDS dan

suspensi memiliki aktivitas antiinflamasi dalam penurunan volume udem.

Selain analisis terhadap nilai AUC juga dilakukan analisis persentase daya antiinflamasi (DAI). Data persentase daya antiinflamasi dapat dilihat pada tabel 6 dan grafik pada gambar 1.

Tabel 6. Persentase DAI Kelompok Perlakuan Uji

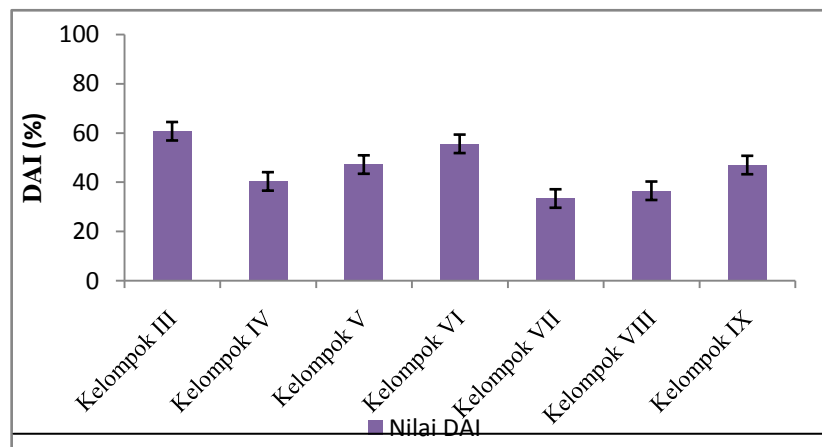
Kelompok	DAI (%)
Na diklofenak 6,3 mg/kgBB tikus	60,72 ± 4,23
SNEDDS EEDS 75 mg/KgBB tikus	40,36 ± 5,47 ^a
SNEDDS EEDS 150 mg/KgBB tikus	47,21 ± 6,46 ^{ab}
SNEDDS EEDS 300 mg/KgBB tikus	55,61 ± 5,34 ^b
suspensi EEDS 75 mg/KgBB tikus	33,43 ± 6,52 ^a
suspensi EEDS 150 mg/KgBB tikus	36,57 ± 8,50 ^{ab}
suspensi EEDS 300 mg/KgBB tikus	47,02 ± 8,03 ^{ab}

Keterangan :

EEDS : ekstrak etanol daun sidaguri

^a (ada perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dengan kontrol positif menggunakan uji LSD).

^b (ada perbedaan signifikan ($p < 0,05$) antar sediaan pada dosis EEDS yang samamenggunakan uji LSD).



Gambar 1. Rerata Persentase Daya Antiinflamasi (DAI) Berbagi Kelompok Perlakuan Uji.

Keterangan:

Kelompok III : kontrol positif natrium diklofenak dosis 6,3mg/Kg BB tikus

Kelompok IV : SNEDDS EEDS dosis 75 mg/Kg BB tikus

Kelompok V : SNEDDS EEDS dosis 150 mg/Kg BB tikus

Kelompok VI : SNEDDS EEDS dosis 300 mg/Kg BB tikus

Kelompok VII : suspensi EEDS dosis 75 mg/Kg BB tikus

Kelompok VIII : suspensi EEDS dosis 150 mg/Kg BB tikus

Kelompok IX : suspensi EEDS dosis 300 mg/Kg BB tikus

*EEDS : ekstrak etanol daun sidaguri.

Persentase DAI sediaan SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan sediaan suspensi pada peringkat dosis yang sama. Berdasarkan hasil uji statistika menunjukkan bahwa pada pemberian ekstrak etanol daun sidaguri dosis 150 dan 300 mg/Kg BB tikus antar sediaan SNEDDS dan suspensi menunjukkan perbedaan signifikan. Hasil tersebut membuktikan bahwa terdapat perbedaan aktivitas antiinflamasi antar sediaan. SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri memiliki aktivitas antiinflamasi yang lebih tinggi dibandingkan suspensi. Aktivitas antiinflamasi SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri yang lebih tinggi dibandingkan suspensi dipengaruhi oleh karakteristik morfologi dari SNEDDS yang memiliki ukuran globul dalam rentang nanometer. Globul dalam

rentang nanometer yaitu nanoemulsi lebih mudah menyebar dalam saluran *gastrointestinal* dan memiliki kemampuan menembus membran sel usus lebih baik dibandingkan partikel yang berukuran kasar (Belhadj dkk., 2013 : 1108; Binderup dkk., 2013 : 15).

Aktivitas antiinflamasi SNEDDS dan suspensi ekstrak etanol daun sidaguri juga dapat dilihat dari nilai ED_{50} antiinflamasi. Penentuan ED_{50} antiinflamasi bertujuan untuk mengetahui dosis ekstrak etanol daun sidaguri dalam sediaan SNEDDS maupun suspensi yang mampu memberikan aktivitas antiinflamasi sebesar 50%. SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri memiliki ED_{50} antiinflamasi sebesar 209,35 mg/Kg BB tikus sedangkan suspensi ekstrak daun sidaguri sebesar 348,07 mg/Kg BB tikus. Hasil tersebut menunjukkan ED_{50} antiinflamasi

SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri lebih kecil dibanding suspensi ekstrak etanol daun sidaguri. Meskipun nilai ED₅₀ antiinflamasi SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri lebih kecil dibandingkan suspensi, namun kedua sediaan tersebut memiliki aktivitas antiinflamasi. Hal tersebut dipengaruhi oleh kandungan zat aktif yang berada di dalam ekstrak.

Di dalam ekstrak etanol daun sidaguri terkandung senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, saponin dan steroid yang diduga berkhasiat sebagai antiinflamasi. Mekanisme antiinflamasi yang dilakukan oleh flavonoid dapat melalui beberapa jalur yaitu menghambat aktivitas enzim COX dan lipooksigenase secara langsung yang menyebabkan penghambatan biosintesis prostaglandin dan leukotrien (Nijveldt dkk., 2001). β -sitosterol merupakan salah metabolit sekunder yang berasal dari jenis steroid. Isolasi β -sitosterol *Sida rhombifolia* L. telah dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi yang menyerupai aktivitas hidrokortison (Khalil dkk., 2006 : 261).

KESIMPULAN

Aktivitas antiinflamasi SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri lebih besar dibandingkan suspensi ekstrak etanol daun sidaguri dilihat dari nilai persentase daya antiinflamasi dan nilai ED₅₀ antiinflamasi. Hal tersebut di pengaruhi oleh karakteristik fisik ukuran globul SNEDDS yang lebih kecil dibandingkan ukuran partikel suspensi.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai optimasi metode pembuatan SNEDDS ekstrak etanol daun sidaguri yang bertujuan untuk meningkatkan jumlah ekstrak daun sidaguri yang terlarut dalam SNEDDS. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa yang dapat memberikan daya antiinflamasi secara molekuler.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Diterjemahkan oleh Farida Ibrahim. Edisi 4. Jakarta : EGC.
- Belhadj, Z., Zang, S., dan Zang, W. 2013. *Formulation Development and Bioavailability Evaluation of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of*

- Atorvastatin Calcium.
International Journal of Pharmaceutical. **29** (1) : 1108-1110.
- Binderup, M-L., Bredsdorff, L., Beltoft, V. M., Mortensen, A., Löschner, K., Löschner, K., dan Eriksen, F. D. (2013). *Systemic Absorption of Nanomaterials by Oral Exposure: Part of the "Better control of nano" initiative 2012-2015*. Copenhagen K: Danish Environmental Protection Agency.
- Devissaguet, J. 1993. *Biofarmasetika*. Diterjemahkan Soeratri, W. Surabaya : Unair Press.
- Khalil, N.J., Sperotto, J.S., dan Manfron, M.P. 2006. Anti-inflammatory Activity of the Hydroalcoholic Extract of leaves of *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae). *Acta Farm Bonaerense.* **25** (2) : 260 -1.
- Larsen, A.T., Anayo, O., Ragheb, A.R., Bertil, A., Jesper, O., dan Anette M. 2012. SNEDDS Containing Poorly Water Soluble Cinnarizine; Development and *in Vitro* Characterization of Dispersion, Digestion and Solubilization. *Pharmaceutics.* **4** : 641-665.
- Logeswari, P., Dineshkumar, S.M., Kumae, P., dan Usha, P.T.A. 2013. In-Vivo Anti-Inflammatory Effect of Aqueous and Ethanolic Extract of *Sida Rhombifolia* L. Root. *IJPSR.* **4** (1): 316-321.
- Nigade, M.P., Swapnil L.P., dan Shradha S.T. 2012. Self Emulsifying Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences.* **2**(2) : 42-52.
- Nijveldt, R.J., Nood, E.V., Hoorn, D.E.C., Boelens P.G., Norren K.V., dan Leeuwen, P.A.M. 2001. Flavonoids : A Review of Probable mechanisms of Action and Potential Application. *Am J Clin Nutr.* **74** : 418-425.
- Piorkowski, D.T., dan McClements, D.J. 2014. Beverage Emulsins : Recent Developments in Formulaion, Production, and Applications. *Food Hydrocolloids.* **42** : 5-41.
- Tjay, T.H dan Rahardja, K. 2007. *Obat-obat Penting, Khasiat Penggunaan dan Efek Sampingnya*. Edisi IV. Jakarta : Gramedia.