

## OPTIMALISASI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN NARINGENIN MELALUI SISTEM PENGHANTARAN NANOTRANSFERSOM

Putri Rovita Sari\*, Ilham Kuncahyo, Titik Sunarni

Departement of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Setia Budi University, Surakarta, Central Java  
Indonesia

\*E-mail: r242220364@mhs.setiabudi.ac.id

Received: 05/02/2025, Accepted: 19/02/2025, Published: 24/02/2025

### ABSTRAK

Naringenin sebagai agen antioksidan secara alami yang telah banyak di teliti, namun efektivitasnya terbatas disebabkan penyerapannya yang buruk karena sulit melewati membran sel. Transfersom diperkenalkan sebagai sistem penghantaran yang memiliki gugus hidrofilik dan hidrofobik sehingga mampu mengubah bentuk sehingga mudah melewati pori-pori dengan diameter yang jauh lebih kecil. Tujuan penelitian ini adalah mengoptimalkan aktivitas antioksidan naringenin melalui sistem penghantaran nanotransfersom. Nanotransfersom naringenin dibuat menggunakan metode hidrasi lapis tipis dan dikarakterisasi berdasarkan ukuran, indeks polidispersi partikel, zeta potensial, efisiensi penjebakan dan aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH. Berdasarkan hasil penelitian nanotransfersom naringenin mampu menjebak hingga 92,4% dengan ukuran partikel 62,6 nm, nilai PDI 0,209, potensi zeta  $-32,5$  mV. Naringenin dalam nanotransfersom menunjukkan potensi 2 kali lebih baik sebagai antioksidan dibandingkan dengan naringenin dengan nilai  $IC_{50}$  naringenin  $6.132 \pm 0.325$  dan transfersom naringenin adalah  $3.739 \pm 0.144$ . Hasil ini menunjukkan bahwa nanotransfersom naringenin dapat digunakan sebagai pembawa yang efektif untuk sediaan obat oral maupun topikal.

**Kata kunci** : naringenin, nanopartikel, transfersom, antioksidan

### ABSTRACT

*Naringenin as a natural antioxidant agent has been widely researched, but its effectiveness is limited due to its poor absorption because it is difficult to pass through cell membranes. Transfersomes were introduced as a delivery system that has hydrophilic and hydrophobic groups so that it can change its shape so that it can easily pass through pores with a much smaller diameter. The aim of this study was to optimize the antioxidant activity of naringenin through nanotransfersome delivery system. Naringenin nanotransfersomes were prepared using thin layer hydration method and characterized based on size, particle polydispersion index, zeta potential, entrapment efficiency and antioxidant activity using DPPH method. Based on the results, naringenin nanotransfersomes were able to trap up to 92.4% with a particle size of 62.6 nm, PDI value of 0.209, zeta potential of  $-32.5$  mV. Naringenin in nanotransfersomes showed 2 times better potential as antioxidant compared to naringenin with  $IC_{50}$  value of naringenin  $6.132 \pm 0.325$  and naringenin transfersomes was  $3.739 \pm 0.144$ . These results suggest that*

*naringenin nanotransfersomes can be used as an effective carrier for oral and topical drug preparations.*

**Keywords:** *Naringenin, nanoparticles, transfersomes, antioxidant*

## **PENDAHULUAN**

Naringenin, salah satu subkelas flavonoid yang dikenal sebagai flavonon yang merupakan senyawa bioaktif utama dalam buah jeruk (Jolita *et al.*, 2022). Pada studi praklinis dan klinis, naringenin menunjukkan mampu dalam penghilangan DPPH pada konsentrasi 600 µl yaitu 79,96% (Gercek, 2020), memiliki nilai IC<sub>50</sub> sebesar 264,44 mM (Rashmi, 2018) dan IC<sub>50</sub> 13.765 µM (Lather, 2020). Naringenin memiliki aktivitas antioksidan pada berbagai jaringan target, membersihkan radikal bebas, memberikan efek antiinflamasi, meningkatkan metabolisme karbohidrat, dan terakhir memodulasi sistem imun (Chen *et al.*, 2019; Raza *et al.*, 2013). Secara struktural, naringenin memiliki dua gugus hidroksil pada posisi 5 dan 7 cincin A dan gugus karbonil pada posisi 4 cincin C, yang membantu naringenin berinteraksi dengan ion besi dan tembaga, sehingga memadamkan radikal bebas dan ROS (Alam, 2014). Antioksidan adalah senyawa kimia yang dapat menangkap radikal bebas intermediet yang terbentuk selama reaksi oksidatif dan menghambat reaksi oksidatif (Zheng, 2019). Naringenin bekerja sebagai pengurai senyawa menjadi senyawa non-radikal, penyerap radiasi UV, atau

penonaktifan oksigen singlet sehingga dapat digunakan sebagai tabir surya yang telah diteliti beberapa kali (Joshi *et al.*, 2018; Kawakami & Gaspar, 2015). Antioksidan naringenin disebabkan oleh adanya cincin fenolik yang bertindak sebagai perangkap elektron. Naringenin membersihkan radikal peroksida, anion superoksida, dan mencegah oksidasi besi. Naringenin memiliki tiga gugus fenolik dan satu gugus keto yang dapat bereaksi dengan radikal hidroksil dan hidrogen peroksida, sehingga menghambat reaksi oksidatif (Victor, 2015; Cui *et al.*, 2014).

Naringenin memiliki kelarutan dalam air yang cukup buruk (9,80 µg/mL pada suhu kamar) yang akhirnya menghasilkan pengiriman yang tidak efisien dan kinerja farmakologis yang buruk, beberapa upaya telah dilakukan untuk memodifikasi dan sintesis nanoformulasi naringenin secara umum dan nanopartikel secara khusus untuk berbagai aplikasi (Chen, 2017; Sandhu, 2017; Bhia, 2021). Telah banyak formulasi nano yang telah digunakan untuk pengiriman naringenin. Di antaranya, nanopartikel polimer bermuatan naringenin (Basir, 2018; Maity, 2017; Munir, 2021), sistem penghantaran SLN (Yang, 2020; Wang, 2021), penghantaran liposom (Wang,

2017), emulsi mikro dan nano (Ahmad, 2020) telah disiapkan sebelumnya untuk meningkatkan ketersediaan hayati naringenin. Pemilihan sistem penghantaran nanotransfersom untuk mengoptimisasi aktivitas antioksidan naringenin didasarkan pada naringenin yang memiliki gugus hidrofilik dan hidrofobik sehingga dapat digunakan sebagai pembawa molekul obat dengan berbagai kelarutan dan mampu berpenetrasi ke dalam kulit melalui pori yang lebih kecil karena memiliki deformabilitas yang lebih besar (Andini, 2016; Kuncahyo, 2021). Pada studi perbandingan transfersom, liposom dan niosom untuk pengiriman topikal 5-fluorouracil ke sel kanker kulit didapatkan nilai  $IC_{50}$  transfersom (1,02  $\mu\text{mol/l}$ ), liposom (6,83  $\mu\text{mol/l}$ ), dan niosom (9,91  $\mu\text{mol/l}$ ) ditemukan jauh lebih rendah daripada 5-FU (15,89  $\mu\text{mol/l}$ ) yang dikarenakan pada efisiensi enkapsulasi menunjukkan bahwa transfersom dapat menjebak lebih banyak 5-fluorouracil karena transfersom mampu mengubah bentuk sehingga mudah melewati pori-pori dengan diameter yang jauh lebih kecil (Alvi, 2011). Peneliti Zobeiri juga telah melaporkan bahwa kelarutan dan ketersediaan hayati formulasi nano naringenin meningkat dibandingkan dengan bentuk normal naringenin, sehingga ketika

naringenin dimasukkan ke dalam sistem nano maka naringenin memberikan lebih banyak aktivitas antioksidan (Zobeiri, 2018). Berdasarkan penelitian Kuncahyo (2021) didapatkan hasil sediaan gel naringenin transfersom dengan nilai jumlah kumulatif dan laju penetrasi lebih besar dibandingkan gel naringenin tanpa transfersom dikarenakan sifat deformabilitasnya sistem transfersom yang meningkat berperan sebagai *penetration enhancer* sehingga mampu membawa zat aktif naringenin efektif melewati membran selofan.

Nanopartikel yang mengandung naringenin telah digunakan untuk mengatasi keterbatasan stabilitas, kelarutan, bioavailabilitas, dan aktivitas farmakologis naringenin dan, sebagai akibatnya, untuk meningkatkan efek terapeutiknya (Zobeiri, 2018). Tujuan akhir dari konversi bentuk naringenin yang tersedia secara konvensional menjadi ukuran nano adalah peningkatan kelarutan, peningkatan penyerapan obat, yang berpuncak pada bioavailabilitasnya yang lebih tinggi, dan untuk meningkatkan potensi antioksidan naringenin.

Tujuan akhir dari konversi bentuk naringenin yang tersedia secara konvensional menjadi ukuran nano adalah

untuk mengoptimalkan aktivitasnya sebagai antioksidan.

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: timbangan analitik, labu ukur 5 dan 10ml, beaker glass, batang pengaduk, sendok logam, evaporator (*Ika RV 10*), sonikator (*Qsonica, Newton, USA*), spektrofotometer UV-Vis (*Shimadzu*), mikropipet, stopwatch, alumunium foil. Bahan penelitian antara lain: naringenin (*Changzhou, China*), fosfatidilkolin (*Sigma Aldrich*), kolesterol (*Sigma Aldrich*), tween 80 (*Sigma Aldrich*), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (*Merck, Jerman*), NaOH (*Merck, Jerman*), DPPH (*Sigma, Aldrich*), metanol *p.a* (*Merck, Jerman*), aquades.

### **Prosedur Penelitian**

Pada penelitian ini, nilai antioksidan antara isolat naringenin dibandingkan dengan transfersom naringenin dengan komposisi naringenin, kolesterol, fosfatidilkolin dan tween 80 yang di uji menggunakan metode DPPH.

#### **1. Pembuatan Nanotransfersom Metode Hidrasi Lapis Tipis**

Jumlah naringenin (160mg), phospatidyl choline (3.068 mg), Tween 80 (532 mg), dan kolesterol (200mg) yang ditimbang secara akurat ditempatkan dalam

labu alas bulat, dan campuran tersebut dilarutkan dalam 10 mL campuran pelarut kloroform-etanol dengan rasio 1:1. Pelarut organik dihilangkan dengan penguapan putar di bawah tekanan rendah pada suhu 50°C dan kecepatan 60 rpm. Lapisan lipid yang diendapkan dihidrasi dengan larutan buffer fosfat 20 mL dan disonikator selama 10 menit pada amplitudo 50% (Tsai, 2015).

#### **2. Karakterisasi Nanotransfersom Naringenin**

Ukuran partikel dan potensi zeta (muatan permukaan) nanotransfersom naringenin diukur menggunakan Zetasizer dengan memasukkan 10 ml sampel dalam kuvet, analisis dipertahankan pada 60 detik, dan ukuran rata-rata dan potensi zeta vesikel ditentukan.

Efisiensi penjerapan vesikel ditentukan dengan memisahkan obat bebas dari vesikel perjerap obat dengan menggunakan teknik ultrasentrifugasi selama 1 jam dengan kecepatan 6000 rpm, selanjutnya di ukur dengan spektrofotometer UV-Vis (Pham *et al.* 2012). Efisiensi Penjerapan (%EP) dihitung dengan rumus :

$$\%EP = \frac{TD - FD}{TD} \times 100\%$$

#### **3. Pengujian Aktivitas Antioksidan Metode DPPH**

Aktivitas antioksidan naringenin dan nanotransfersom naringenin ditentukan dengan melarutkan DPPH 60 ppm dalam

methanol. 1 ml larutan ini ditambahkan 4 ml sampel dengan konsentrasi 2, 4, 6, 8 dan 10 ppm. Perubahan warna diukur pada 517 nm setelah inkubasi selama 30 menit pada suhu 30°C dalam gelap. Absorbansi campuran reaksi yang lebih rendah menunjukkan aktivitas pembersihan radikal bebas yang lebih tinggi. Nilai IC<sub>50</sub> sampel dihitung dengan menggunakan rumus  $IC_{50} = (abs\ kontrol - abs\ sampel) \times 100 / abs\ kontrol$  (Lather, 2020).

#### Analisis Data

Analisis data aktivitas antioksidan dianalisis menggunakan persamaan regresi

linier untuk mengetahui nilai IC<sub>50</sub> dengan rumus  $y = ax + b$ .

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Naringenin yang khasiat klinis dan terapeutiknya terbatas, pada penelitian ini dimodifikasi dengan sistem penghantaran nanotransfersom yang disiapkan dapat mendispersikan naringenin secara merata dalam air sehingga mengatasi keterbatasan naringenin (Lu, 2022).

**Tabel 1.** Karakterisasi Nanotransfersom Naringenin

Ukuran Partikel (nm)	Zeta Potensial (mV)	Indeks Polidispersitas	Efisiensi Penjerapan(%)
62,613±0,159	-32,5±0,355	0,209±0,007	92,5

Ukuran partikel nanotransfersom telah memenuhi syarat ukuran nanopartikel karena berada pada rentang 10-1000nm (Prihantini et al., 2020). Zeta potensial menunjukkan muatan dari partikel yang berhubungan dengan tolak-menolak elektrostatis antar partikel sehingga mencegah terjadinya agregasi partikel. Potensial zeta (+/-) >30 mV menunjukkan sistem yang stabil dengan kecenderungan tolak menolak antarpartikel (Pal dkk., 2011). Nilai potensial zeta yang lebih rendah mengakibatkan partikel saling tarik-menarik sehingga menginisiasi terjadinya

agregasi antarpartikel menghasilkan partikel berukuran lebih besar (Nanocomposix, 2012). Indeks polidispersitas menggambarkan distribusi ukuran partikel yang ada dalam sediaan nanopartikel, dimana semakin kecil jumlah indeks polidispersitas maka semakin seragam ukuran partikel (Nurkhasanah, et al., 2015). Nilai indeks polidispers di bawah 0.3 menunjukkan bahwa ukuran partikel mempunyai distribusi yang sempit sedangkan nilai di atas 0.3 menunjukkan distribusi yang lebar (Liana, 2016). Efisiensi penjerapan yang tinggi sangat

menguntungkan karena dapat mengangkut cukup banyak obat pada sel target dan meningkatkan waktu kontak obat (Ranjan, 2012). Penelitian ini memenuhi kriteria efisiensi penyerapan dimana persentase efisiensi penyerapan dikatakan baik apabila nilainya lebih dari 90% (Erni, 2022). Nilai efisiensi penyerapan menunjukkan bahwa semakin besar nilai efisiensi penyerapan maka semakin baik nanotransfersom dalam melindungi naringenin dari pengaruh luar. Sehingga hal ini dapat berpengaruh terhadap bioavailabilitas dan stabilitas zat aktif yang semakin meningkat (Taurina dkk, 2017). Hasil ini sesuai dengan sebagian penelitian karakteristik nanotransfersom naringenin, yaitu ukuran partikel sekitar 216,9 nm, PDI 0,32, efisiensi penyerapan obat 66,7% (Zhengqi Dong, 2022); ukuran partikel minimum ( $117 \pm 5$  nm) dengan potensi zeta sebesar  $-14,6 \pm 5,6$  mV (Gera, 2017); potensi zeta ditemukan dalam formulasi dengan kisaran  $-18,01 \pm 1,05$  hingga  $-28,7 \pm 1,008$  mV yang menunjukkan stabilitas formulasi yang baik. Kisaran ukuran vesikel ditemukan dalam kisaran  $102,4 \pm 1,01$  hingga  $263,74 \pm 0,63$  dan kisaran efisiensi penyerapan nano adalah  $72,04 \pm 1,53$  hingga  $82,04 \pm 0,81$  (Verma, 2021).

Pengujian aktivitas antioksidan serbuk naringenin dan naringenin dalam nanotransfersom menggunakan metode

DPPH sesuai prinsip uji menurut Molyneux (2004) yaitu antioksidan bereaksi dengan DPPH yang menstabilkan radikal bebas dan mereduksi DPPH, dimana DPPH akan beraksi dengan atom hidrogen dari senyawa peredam radikal bebas membentuk DPPH-H yang lebih stabil. Perlakuan sama terhadap kedua sampel yaitu konsentrasi dibuat pada 2 ppm; 4 ppm; 6 ppm; 8 ppm; 10 ppm dalam pelarut dapar fosfat dengan panjang gelombang 516 nm dan *operating time* tidak lebih dari 30 menit.

Metode uji DPPH menjadi metode yang paling umum dan mudah digunakan dalam pengujian aktivitas antioksidan, dimana dapat diamati jika semakin besar penurunan penyerapan maka semakin besar aktivitas antioksidan dalam larutan uji (Molyneux, 2004). Naringenin merupakan antioksidan yang sangat kuat kemampuannya untuk menetralkan ROS dalam bentuk kasar dan diptimalkan dalam bentuk nanotransfersom.

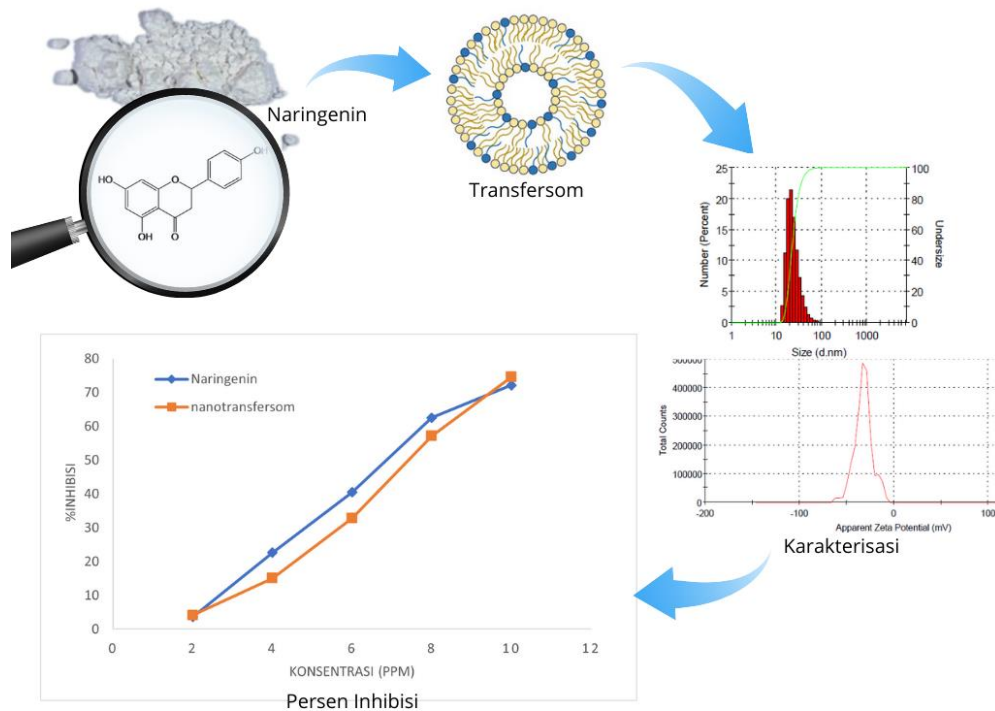
**Tabel 2.** Nilai %inhibisi Dan IC<sub>50</sub> Naringenin Dan Nanotransfersom Naringenin

Sampel	Konsentrasi (ppm)	%Inhibisi	IC <sub>50</sub>
Naringenin	2	3,65	6,131 ± 0,325
	4	22,679	
	6	40,504	
	8	62,523	
	10	72,155	
Nanotransfersom	2	4,154	3,739±0,144
	4	15,068	
	6	32,815	
	8	57,126	
	10	74,563	

Nilai IC<sub>50</sub> masing-masing sampel diamati dengan melihat persentase inhibisi dari setiap seri konsentrasi kemudian dihitung menggunakan analisis regresi linear sederhana. Hasil persen penghambatan pada gambar 1 menunjukkan bahwa dimana semakin besar konsentrasi maka semakin besar nilai persen penghambatan atau persen inhibisi yang didapatkan. Hal ini disebabkan oleh terjadinya donor hidrogen oleh naringenin sebagai antioksidan ke DPPH (Shoffiyanti, 2019).

Naringenin menjadi antioksidan kuat yang dapat membersihkan radikal bebas telah dibuktikan dalam penelitian ini. Sampel naringenin menunjukkan aktivitas antioksidan dengan nilai IC<sub>50</sub> 6,132 µg/ml sedangkan naringenin dalam nanotransfersom 3,739 µg/ml, adanya peningkatan aktivitas antioksidan dikarenakan kemampuan nanotransfersom

naringenin dalam meningkatkan kestabilan senyawa antioksidan dan luas permukaannya, sehingga kontak antara senyawa antioksidan dan radikal bebas lebih besar dan lebih aktif dalam penurunan efek radikalnya (Biswas, 2014; Mappamasing, 2015). Tercatat bahwa bentuk naringenin dalam pembawa nanotransfersom mampu menurunkan kadar ROS intraseluler secara signifikan dengan bergantung pada konsentrasinya. Antioksidan dan nanoformulasinya memiliki kemampuan dan dapat menurunkan kadar ROS intraseluler secara signifikan melalui efek pembersihan ROS (Ahmad, 2022). Hal ini karena kemampuan naringenin untuk secara efisien mengkelat logam, yang merupakan penambah potensial pembentukan ROS, dan kemampuan naringenin untuk mengoksidasi superoksida dan radikal hidroksil dengan menyumbangkan atom hidrogen (Rashmi, 2018).



**Gambar 1.** Hasil Karakteristik Dan %Inhibisi

Selain itu menurut Mappamasing (2015) aktivitas antioksidan dari ekstrak dapat ditingkatkan dengan pembuatan sediaan nanopartikel karena kemampuan sediaan nanopartikel dalam meningkatkan kestabilan senyawa antioksidan. Kumar (2015) mensintesis nanopartikel naringenin yang dilapisi dengan kitosan dengan metode gelasi ionik, dan aktivitas antioksidan nanopartikel in vitro lebih unggul daripada naringenin bebas (Kumar, 2015).

Pada tahun 2017, Avadhani et al. mengembangkan nanotransfersomes yang mengandung epigallocatechin-3-gallate (EGCG) dan asam hialuronat dengan menggunakan metode hidrasi lapisan tipis yang dimodifikasi diikuti oleh teknik

homogenisasi tekanan tinggi untuk meningkatkan khasiatnya sebagai pelindung radiasi UV, antioksidan dan zat antipenuaan (Avadhani, 2017). Pada tahun 2019, Wu et al. menyiapkan transfersomes yang dikombinasikan dengan resveratrol menggunakan teknik homogenisasi tekanan tinggi. Ditemukan bahwa transfersome yang diperoleh dapat meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, kelarutan dan keamanan resveratrol (Wu *et al*, 2019).

## KESIMPULAN

Naringenin berhasil dikembangkan dan dioptimalkan aktivitasnya sebagai antioksidan didasarkan pada karakteristik nanotransfersom. Naringenin dalam



nanotransfersom menunjukkan potensi 2 kali lebih baik sebagai antioksidan dibandingkan dengan naringenin mentah, yang terutama disebabkan oleh lebih kecilnya ukuran partikel naringenin. Hasil ini menunjukkan bahwa nanotransfersom naringenin dapat digunakan sebagai pembawa yang efektif untuk sediaan obat.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, A., Prakash, R., Khan, M. S., Altwaijry, N., Asghar, M. N., Raza, S. S., & Khan, R. (2022). Enhanced Antioxidant Effects of Naringenin Nanoparticles Synthesized using the High-Energy Ball Milling Method. *ACS Omega*, 7(38), 34476–34484. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04148>
- Ahmad, N., Qamar, M., Yuan, Y., Nazir, Y., Wilairatana, P., & Mubarak, M. S. (2022). Dietary Polyphenols: Extraction, Identification, Bioavailability, and Role for Prevention and Treatment of Colorectal and Prostate Cancers. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27092831>
- Amit Kumer Biswas, Md Reazul Islam, & Zahid Sadek Choudhury. (2024). Nanotechnology based approaches in cancer therapeutics. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 5(4).
- Andini, S., Jufri, M., & Djajadisastra, J. (n.d.). *Formulasi dan Uji Penetrasi Sediaan Gel Transfersom yang Mengandung Kojyl 3 Amino Propil Fosfat sebagai Pencerah Kulit Formulation and Penetration Test of Gel Transfersome Containing Kojyl 3 Amino Propyl Phosphate as Skin Lightening*.
- Avadhani, K. S., Manikkath, J., Tiwari, M., Chandrasekhar, M., Godavarthi, A., Vidya, S. M., Hariharapura, R. C., Kalthur, G., Udupa, N., & Mutalik, S. (2017). Skin delivery of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and hyaluronic acid loaded nanotransfersomes for antioxidant and anti-aging effects in UV radiation induced skin damage. *Drug Delivery*, 24(1), 61–74. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1228718>
- Bhia, M., Motallebi, M., Abadi, B., Zarepour, A., Pereira-Silva, M., Saremnejad, F., Santos, A. C., Zarrabi, A., Melero, A., Jafari, S. M., & Shakibaei, M. (2021). Naringenin Nano-Delivery Systems and Their Therapeutic Applications.

- Pharmaceutics*, 13(2), 291.  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020291>
- Chen, C., Jie, X., Ou, Y., Cao, Y., Xu, L., Wang, Y., & Qi, R. (2017). Nanoliposome Improves Inhibitory Effects of Naringenin on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Nanomedicine*, 12(15), 1791–1800. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0119>
- Chen, S., Hanning, S., Falconer, J., Locke, M., & Wen, J. (2019). Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): Fabrication, characterization, pharmaceutical and cosmetic applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 144, 18–39. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.08.015>
- Gera, S., Talluri, S., Rangaraj, N., & Sampathi, S. (2017). Formulation and Evaluation of Naringenin Nanosuspensions for Bioavailability Enhancement. *AAPS PharmSciTech*, 18(8), 3151–3162. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0790-5>
- Kuncahyo, I., Resmi, J. K., & Muchalal, M. (2021). Pengaruh Perbandingan Tween 80 dan Fosfatidilkolin Pada Formulasi Transfersom Naringenin dan Kajian Permeasi Berbasis Hidrogel. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(3), 327. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v6i3.50738>
- Lather, A., Sharma, S., & Khatkar, A. (2020). Naringenin derivatives as glucosamine-6-phosphate synthase inhibitors: synthesis, antioxidants, antimicrobial, preservative efficacy, molecular docking and in silico ADMET analysis. *BMC Chemistry*, 14(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s13065-020-00693-3>
- Liying Wang. (2021). Paclitaxel and naringenin-loaded solid lipid nanoparticles surface modified with cyclic peptides with improved tumor targeting ability in glioblastoma multiforme. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 138.
- Maity, S., & Chakraborti, A. S. (2020). Formulation, physico-chemical characterization and antidiabetic potential of naringenin-loaded poly D, L lactide-co-glycolide (N-PLGA) nanoparticles. *European Polymer Journal*, 134, 109818.

- <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.109818>
- Nurkhasanah, & Tedjo Yuwono. (2015). The Development of Chitosan Nanoparticles From Hibiscus Sabdariffa L Calyx Extract From Indonesia And Thailand. *IJPSR*, 6(5), 1855–1861.
- Sandhu, P. S., Kumar, R., Beg, S., Jain, S., Kushwah, V., Katare, O. P., & Singh, B. (2017). Natural lipids enriched self-nano-emulsifying systems for effective co-delivery of tamoxifen and naringenin: Systematic approach for improved breast cancer therapeutics. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 13(5), 1703–1713.  
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.03.003>
- Stabrauskiene, J., Kopustinskiene, D. M., Lazauskas, R., & Bernatoniene, J. (2022). Naringin and Naringenin: Their Mechanisms of Action and the Potential Anticancer Activities. *Biomedicines*, 10(7), 1686.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10071686>
- Tsai, M.-J., Huang, Y.-B., Fang, J.-W., Fu, Y.-S., & Wu, P.-C. (2015). Preparation and Characterization of Naringenin-Loaded Elastic Liposomes for Topical Application. *PLOS ONE*, 10(7), e0131026.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131026>
- Wang, Y., Wang, S., Firempong, C. K., Zhang, H., Wang, M., Zhang, Y., Zhu, Y., Yu, J., & Xu, X. (2017). Enhanced Solubility and Bioavailability of Naringenin via Liposomal Nanoformulation: Preparation and In Vitro and In Vivo Evaluations. *AAPS PharmSciTech*, 18(3), 586–594.  
<https://doi.org/10.1208/s12249-016-0537-8>
- Wu, P.-S., Li, Y.-S., Kuo, Y.-C., Tsai, S.-J., & Lin, C.-C. (2019). Preparation and Evaluation of Novel Transfersomes Combined with the Natural Antioxidant Resveratrol. *Molecules*, 24(3), 600.  
<https://doi.org/10.3390/molecules24030600>
- Zheng, Y.-Z., Deng, G., Guo, R., Chen, D.-F., & Fu, Z.-M. (2019). DFT Studies on the Antioxidant Activity of Naringenin and Its Derivatives: Effects of the Substituents at C3. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1450.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20061450>
- Zobeiri, M., Belwal, T., Parvizi, F., Naseri, R., Farzaei, M. H., Nabavi, S. F.,

Sureda, A., & Nabavi, S. M. (2018).  
Naringenin and its Nano-formulations  
for Fatty Liver: Cellular Modes of  
Action and Clinical Perspective.  
*Current Pharmaceutical  
Biotechnology*, 19(3), 196–205.  
[https://doi.org/10.2174/138920101966  
6180514170122](https://doi.org/10.2174/1389201019666180514170122)