



## **FORMULASI NANOGEL kuersetin DAN EVALUASI STABILITAS FISIK, AKTIVITAS ANTI-INFLAMASI PADA TIKUS YANG DIINDUKSI OLEH KARAGENAN**

**Arfayani Isna<sup>1</sup>, Anayanti Arianto<sup>2</sup>, Urip Harahap<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan

<sup>2</sup>Departemen Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan

<sup>3</sup>Departemen Farmakologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan

arfa.isna@gmail.com<sup>1</sup>, anayanti@usu.ac.id<sup>2</sup>, uripharahap@usu.ac.id<sup>3</sup>

### **Abstrak**

Inflamasi merupakan suatu respon jaringan terhadap rangsangan fisik atau kimiawi yang merusak. Rangsangan ini menyebabkan lepasnya mediator inflamasi yang menimbulkan reaksi radang berupa panas, nyeri, merah, bengkak dan disertai gangguan fungsi. Salah satu zat aktif yang dapat menghambat infiltrasi neutrofil dan mengurangi kadar plasma sitokin inflamasi adalah kuersetin. kuersetin juga memiliki fungsi sebagai antioksidan. Dalam penelitian ini kuersetin dibuat sediaan nanogel. Kelebihan nanogel lebih mudah penetrasi kedalam kulit sehingga efektivitas antiinflamasinya lebih baik. Untuk mengetahui konsetrasi kuersetin dapat diformulasikan menjadi nanogel dengan menggunakan carbopol 940 sebagai bahan pembentuk gel serta mennguji memenuhi syarat karakteristik dari gel dan menguji efektivitas anti-inflamasi pada kaki tikus yang diinduksi karagenan. kuersetin dengan konsentrasi 0,06%, 0,08%, dan 0,1% diformulasikan menjadi sediaan nanogel. Diuji aktivitas anti-inflamasi pada tikus yang diinjeksikan dengan karagenan 1% untuk mengetahui dosis topikal yang efektif. Tahap awal formulasi adalah pembuatan nanosuspensi dengan konsentrasi kuersetin 0,06g (F1), 0,08g (F2), 0,1g (F3). Nanosuspensi ditambahkan kedalam basis gel dengan pengadukan menggunakan homogenizer untuk mendapatkan nanogel. Nanogel dievaluasi stabilitas fisik dengan penyimpanan pada berbagai suhu selama 12 minggu dan *cycling test*. Setelah itu diuji anti-inflamasinya pada tikus dibandingkan dengan voltaren emulgel. Nanogel kuersetin stabil selama penyimpanan 12 minggu dari organoleptis, homogenitas, pH (4,5-6,0), viskositas (7031-9894 m.Pa.s), daya sebar (4,5-7,1 cm<sup>2</sup>), ukuran partikel (40-70nm). Efek anti-inflamasi nanogel F3 menunjukkan adanya penghambat anti-inflamasi  $80,87 \pm 3,70\%$ . Berdasarkan hasil penelitian ini nanogel kuersetin yang memiliki aktivitas anti -inflamasi pada tikus yang lebih efektif adalah pada konsetrasi kuersetin 0,1% (F3) pada tikus dibanding F1 dan F2.

**Kata Kunci :** kuersetin, nanogel, anti-inflamasi

### **Abstract**

*Inflammation is a tissue response to damaging physical or chemical stimuli. This stimulus causes the release of inflammatory mediators, which cause an inflammatory reaction in the form of heat, pain, redness, swelling, and impaired function. One active substance that can inhibit neutrophil infiltration and reduce plasma levels of inflammatory cytokines is quercetin. Kuersetin also functions as an antioxidant. In this study, kuersetin was made into a nanogel preparation. The advantage of nanogel is that it penetrates the skin more easily, thus improving its anti-inflammatory effectiveness. To determine the concentration of kuersetin that can be formulated into nanogel using carbopol 940 as a gel-forming agent and to test whether it meets the characteristics of the gel and to test the anti-inflammatory effectiveness on carrageenan-induced rat paws. Kuersetin with concentrations of 0.06%, 0.08%, and 0.1% was formulated into nanogel preparations. Anti-inflammatory activity was tested in mice injected with 1% carrageenan to determine the effective topical dose. The initial stage of the formulation was the preparation of nanosuspensions with kuersetin concentrations of 0.06g (F1), 0.08g (F2), 0.1g (F3). The nanosuspensions were added to the gel base with stirring using a homogenizer to obtain nanogels. The nanogels were evaluated for physical stability by storage at various temperatures for 12 weeks and cycling tests. After that, their anti-inflammatory properties were tested in mice compared to voltaren emulgel. Kuersetin nanogel was stable during 12 weeks of storage from organoleptic, homogeneity, pH (4.5-6.0), viscosity (7031-9894 m.Pa.s), spreadability (4.5-7.1 cm<sup>2</sup>), particle size (40-70nm). The anti-inflammatory effect of F3 nanogel showed an anti-inflammatory inhibitor of  $80.87 \pm 3.70\%$ . Based on the results of this study, kuersetin nanogel which has more effective anti-inflammatory activity in mice is at a kuersetin concentration of 0.1% (F3) in mice compared to F1 and F2.*

**Keywords :** quercetin, nanogel, anti-inflammatory

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

Corresponding author :

Address : Universitas Sumatera Utara, Medan

Email : anayanti@usu.ac.id

## PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan suatu respon jaringan terhadap rangsangan fisik atau kimiawi yang merusak. Rangsangan ini menyebabkan lepasnya mediator inflamasi yang menimbulkan reaksi radang berupa panas, nyeri, merah, bengkak dan disertai gangguan fungsi. Penyakit inflamasi kronis yang disebut dengan artritis reumatoid yang ditandai dengan nyeri dan kekakuan pada sendi yang terkena. Obat anti-inflamasi adalah golongan obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi peradangan. Di antara obat anti-inflamasi yang ada, umumnya digunakan Obat anti-inflamasi yang berasal dari sintetis dan diklasifikasikan sebagai bahan antiinflamasi steroid dan nonsteroid.

Namun demikian telah diketahui obat golongan ini sebagai penyebab peningkatan risiko komplikasi iritasi lambung, ulserasi, perdarahan, gagal ginjal, nefritis interstisial, gagal hati, sakit kepala, trombositopenia, anemia hemolitik, eksaserbasi asma, ruam kulit, angioedema, dan pruritus. Pengobatan anti-inflamasi terbagi menjadi dua golongan, yaitu obat anti-inflamasi golongan steroid dan obat antiinflamasi non steroid yang berguna untuk menghambat pelepasan prostaglandin ke jaringan yang mengalami cedera. Mekanisme terjadinya inflamasi dimulai dari stimulus yang akan mengakibatkan kerusakan sel, sebagai reaksi terhadap kerusakan sel, maka sel tersebut akan melepaskan beberapa fosfolifid yang diantaranya adalah asam arakidonat. Setelah asam arakidonat bebas akan diaktifkan oleh beberapa enzim yaitu siklooksigenase dan lipooksigenase. Enzim tersebut merubah asam araksidonat ke dalam bentuk yang tidak stabil (Hidroperoksid dan endoperoksid) yang selanjutnya dimetabolisme menjadi leukotrin, prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. Prostaglandin dan leukotrin bertanggung jawab terhadap gejalagejala peradangan.

kuersetin merupakan senyawa dari flavonoid yang banyak terdapat dalam tanaman meliputi apel, tomat, bawang, anggur. kuersetinmenghambat infiltrasi neutrofil dan mengurangi kadar plasma sitokin inflamasi. kuersetinmendorong apoptosis neutrofil yang diaktifkan. Selain itu, kuersetinmeningkatkan apoptosis neutrophil yang diaktifkan dan menghambat pembentukan NET (Neutrophil extracellular trap) dengan menekan autofagi. Nanoteknologi telah mengalami perkembangan yang pesat dalam pengobatan selama beberapa tahun terakhir, khususnya dalam penghantaran obat. Formulasi berukuran nano memberikan sejumlah manfaat untuk obat-obatan herbal, seperti meningkatkan stabilitas fisik, dan melindungi dari degradasi fisik maupun kimia, meningkatkan jumlah obat yang dapat terpenetrasi ke dalam kulit.

Formulasi nanogel dirancang memiliki stabilitas fisik yang baik dan menggunakan matriks gel yang mengandung bahan-bahan yang melembabkan dan meningkatkan keamanan. Formulasi nanogel juga meningkatkan luas permukaan kontak, menjadikan penghantaran bioaktif lebih cepat dan mudah. Ukuran partikel yang lebih kecil diharapkan akan meningkatkan luas kontak antara partikel dengan membran sehingga memudahkan partikel untuk menembus membran.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti telah memformulasikan kuersetin dan menguji stabilitas fisik dan menguji anti-inflamasi pada tikus.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium yang bertujuan untuk Menguji kuersetin dalam sediaan nanogel menggunakan karbopol 940 sebagai bahan pembentuk gel yang dibuat dengan metode hogenizer dan dilanjutkan dengan sonikasi.

Rancangan penelitian yang digunakan adalah post-test only control group design, di mana kelompok perlakuan diberi paparan kuersetin dalam berbagai konsentrasi, sedangkan kelompok kontrol menggunakan voltaren 1% komersial sebagai kontrol positif.

Spesifikasi alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputineraca digital, sonikator, *particle size analyzer*, pH meter, viskometer NDJ-8S, homogenezer, *climatic chamber*, pletismometer. Bahan-bahan kuersetin, karbopol 940, Tween 80, propilen glikol, metil paraben, propil paraben, TEA (triethanolamin), aquadest, karagenan 1%, NaCl 0,9%, voltaren 1%, kloroform.

Teknik analisis data dilakukan secara deskriptif dan kuantitatif.

### Penentuan Ukuran Partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel menggunakan alat FRITSCH, laser *Particle Size Analyzer* pada suhu kamar. Penentuan partikel dari masing-masing sediaan nanogel di lakukan sekali, yaitu pada awal pembuatan sediaan minnggu ke 1, 2, 4, 8, dan 12.

### Uji Efek Anti-inflamasi

Tikus dengan berat 150-200 g digunakan dalam penelitian ini. Hewan-hewan tersebut dipelihara dalam kandang, 5 ekor per kandang dengan akses bebas ke makanan dan air dan dipelihara dalam suhu terkontrol ( $27\pm20^{\circ}\text{C}$ ) dan siklus terang dan gelap 12 jam. Sebelum eksperimen, makanan ditarik keluar semalam tetapi air yang cukup diberikan kepada tikus. Hewan-hewan tersebut dibagi menjadi 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 5 ekor dan peradangannya diinduksi dengan 0,1 ml injeksi karagenan 1% dalam NaCL 0,9%.

Kelompok uji menerima masing-masing 2 g Nanogel yang dioleskan pada 9 cm<sup>2</sup> sebagai sediaan nanogel pada kulit punggung setelah bulunya dicukur. Area yang diolesi ditutup dengan perban dan dibiarkan selama 2 jam. Hewan kemudian disuntik dengan 0,1 ml larutan karagenan 1% dalam larutan salin di daerah plantar kaki belakang kiri dan volume kaki diukur setelah 1, 2, 4, 6, 8 jam menggunakan pletismometer air. Kaki belakang kanan berfungsi sebagai kaki referensi yang tidak meradang untuk perbandingan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Formulasi sediaan nanogel terdiri dari kuersetin, karbopol 940, tween 80, propilen glikol, metil paraben, propil paraben, TEA (triethanolamin), Aquadest. Surfaktan yang digunakan untuk membuat sediaan farmasi pada pemakaian luar secara secara farmakologis bersifat non-toksik pada kulit, maka pada penelitian ini digunakan surfaktan dari golongan non-ionik yaitu Tween 80 karena

toksisitasnya yang rendah dan tidak mengiritasi dan memiliki HLB 15. Propilen glikol berfungsi sebagai humektran yang bersifat meningkatkan penyerapan air untuk formulasi yang dibuat untuk sediaan topikal pada kulit, penggunaan propilen glikol juga dimaksud untuk meningkatkan kekuatan pengawet karena pengawet golongan paraben dapat menurunkan aktivitasnya apabila berinteraksi dengan surfaktan golongan non-ionik.

#### Penentuan Ukuran Partikel

**Tabel 1. Rata-rata Ukuran Partikel Nanogel kuersetin 0 Minggu Sampai 12 Minggu Penyimpanan Suhu Kamar**

#### Uji Efek Anti-inflamasi

Tabel 3						
Data persen inhibisi		1 jam	2 jam	4 jam	6 jam	8 jam
radang kaki	tikuslompok					
Kontrol positif	69,43±10.17	60,70±9.85	63,06±6.55	74,34±6.66	86,64±4.20	
F1	51,89±12.51	44,30±12.25	47,91±9.22	65,68±5.36	76,05±1.55	
F2	54,98±9.61	47,25±7.06	49,25±8.05	68,91±4.75	78,31±3.39	
F3	59,36±9.03	51,35±8.19	52,72±4.93	69,81±3.43	80,87±3.70	

Pengujian efek antiinflamasi dilakukan dengan menggunakan alat Plestismometer digital (Ugo Basile). Pengujian ini menggunakan emulgel voltaren. Induksi radang dilakukan secara kimia menggunakan

Pengukuran alat FRITSCH Analystte 22 *Nanotes Particle Size Analyzer* pada suhu kamar. Kemudian diperoleh hasil rata-rata dari pengukuran ukuran partikel nanogel dan grafik perubahan ukuran partikel nanogel pengaruh lama penyimpanan.

Pengukuran partikel nanogel kuersetin untuk masing-masing formula tidak jauh berbeda dan juga setelah penyimpanan 2 minggu atau masih stabil dan masih dalam rentang syarat ukuran partikel nanogel yaitu kurang dari 1000 nm.

**Tabel 2. Data persen radang rata-rata telapak kaki tikus**

Kelompok	1 jam	2 jam	4 jam	6 jam	8 jam
Kontrol negatif	21,95±3.33	27,44±3.31	37,19±3.16	44,94±3.65	40,29±3.36
Kontrol positif	6,48±1.37	10,61±1.53	13,64±1.87	11,40±2.24	5,35±1.53
F1	10,31±1.96	15,08±2.64	19,28±3.14	15,42±2.71	9,63±0.73
F2	9,63±0.81	14,31±0.93	18,72±1.94	13,95±2.24	8,73±1.44
F3	8,70±0.92	13,15±0.98	17,47±0.83	13,49±0.94	7,65±1.28

Besarnya persen inhibisi radang menunjukkan kemampuan dari sediaan uji dalam menghambat peradangan. Berdasarkan semua obat uji pada waktu setengah jam pertama telah memberikan efek. Hasil perhitungan inhibisi radang voltaren emulgel 1% setelah jam ke 1 sebesar 20.25% dan mencapai maksimum pada jam ke 6, yaitu sebesar 42.93%. Aktivitas anti-inflamasi kuersetin lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (hanya basis nanogel) tetapi lebih kecil dari kelompok yang diberi voltaren emulgel. Kuersetin diberikan secara topikal dengan F1 (0,06%), F2 (0,08%), dan F3 (0,1%) pada punggung tikus. Untuk menguji kemungkinan aktivitas melalui rute topikal dioleskan ke punggung dan 2 jam kemudian, setelah 2 jam, bengkak kaki diukur (persen penghambatan edema pada kaki tikus) dan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diobati dengan voltaren emulgel. Hasil rata-rata persen inhibisi radang yang paling tinggi adalah dari formula nanogel F3 dengan konsentrasi kuersetin yang paling tinggi (0,1%), tetapi lebih rendah dari kelompok kontrol positif yaitu 85,72%, hal ini mungkin disebabkan kadar kuersetin terlalu kecil dalam formulasi. Diantara sediaan nanogel yang tertinggi adalah F3 namun lebih rendah dibanding

larutan  $\lambda$ - karagenan 1%, yang disuntikkan secara intraplantar pada telapak kaki tikus sebanyak 0,05 ml. Hasil pengukuran volume telapak kaki tikus.

kontrol positif. Diantara votaren emulgel dan nanogel kuersetin F1 (0,06%) berbeda signifikasi tetapi dengan nanogel kuersetin F2 (0,08%) dan F3 (0,1%) tidak berbeda signifikasi ( $p<0,05$ ).

Radang yang dihasilkan oleh  $\lambda$ -karagenan terdiri dari dua fase. Fase pertama Fase pertama, yaitu 1-2 jam setelah injeksi karagenin, menyebabkan trauma akibat radang yang ditimbulkan oleh karagenan. Trauma tersebut disebabkan oleh pelepasan histamin dan serotonin yang berasal dari basofil dan trombosit ke tempat radang. Fase kedua, yaitu 3-4 jam setelah injeksi karagenin, terjadi pelepasan prostaglandin yang berasal dari makrofag. Fase pertama merupakan awal terjadinya peningkatan radang dan akan terjadi puncak radang pada fase kedua setelah injeksi karagenin. Apabila tidak ada penghambatan radang, maka radang akan dipertahankan hingga jam ke-6. Karagenan menghasilkan radang yang bertahan selama 6 jam dan berangsurngsur angsur berkurang setelah 24 jam [22]. Radang pada kontrol negatif meningkat sampai jam ke-6 dan pada jam ke-8 sudah mulai menurun. Radang pada F2 (0,08%), dan F3 (0,1%) juga memperbaiki setelah jam ke-4 kemudian menurun kembali setelah jam ke-6 dan ke-8. Persen radang yang paling yang paling tinggi dihasilkan pada kontrol negatif dibandingkan dengan kontrol tikus

yang diberikan sediaan nanogel, berarti pemberian sediaan nanogel memberikan efek anti-inflamasi persen radang pada telapak kaki tikus yang lebih rendah.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan nanogel **kuersetin** memiliki aktivitas anti-inflamasi yang meningkat seiring dengan kenaikan konsentrasi bahan aktif. Formula dengan konsentrasi 0,1% (F3) memberikan efek penghambatan edema paling tinggi dibandingkan F1 (0,06%) dan F2 (0,08%), meskipun masih sedikit di bawah kontrol positif (voltaren emulgel). Temuan ini mengindikasikan bahwa peningkatan konsentrasi kuersetinberbanding lurus dengan kemampuan anti-inflamasi, sesuai teori bahwa efektivitas topikal dipengaruhi oleh kadar bahan aktif dan kemampuan penetrasi kulit (Al-Suwayeh et al., 2014).

Efek anti-inflamasi yang dihasilkan oleh kuersetin diduga kuat melalui mekanisme **inhibisi jalur NF-κB dan MAPK**, yang berperan dalam regulasi sintesis mediator inflamasi seperti **TNF-α, IL-1β, COX-2, dan iNOS**. Aktivitas tersebut telah dilaporkan oleh Gupta et al. (2016) dan Liu et al. (2024) bahwa kuersetin bekerja sebagai **antioksidan sekaligus anti-inflamasi** dengan menekan aktivasi makrofag dan menurunkan ekspresi gen proinflamasi.

Selain itu, mekanisme farmakodinamik kuersetin juga terkait dengan **penurunan infiltrasi neutrofil** dan penghambatan pelepasan prostaglandin pada fase kedua peradangan yang diinduksi oleh  $\lambda$ -carrageenan. Model radang ini dikenal memiliki dua fase utama, yakni fase awal (1–2 jam) akibat pelepasan histamin, serotonin, dan bradikinin, serta fase kedua (3–6 jam) akibat produksi prostaglandin dan infiltrasi leukosit (Posadas et al., 2004). Peningkatan inhibisi pada jam ke-6 hingga ke-8 pada kelompok perlakuan F3 mendukung dugaan bahwa kuersetin berperan dalam menekan mediator pada fase kedua tersebut.

Perbedaan efek antara nanogel kuersetin dan voltaren emulgel disebabkan oleh **mekanisme aksi dan potensi bahan aktif**. Diclofenac sebagai obat pembanding bekerja langsung pada enzim siklooksigenase (COX) sehingga memberikan efek cepat dan kuat, sedangkan kuersetin bekerja secara **morfifaktorial** melalui modulasi stres oksidatif dan jalur sinyal inflamasi, sehingga efeknya lebih lambat namun potensial untuk terapi jangka panjang (Patriota et al., 2022).

Dari sisi fisikokimia, kestabilan ukuran partikel <100 nm pada F2 dan F3 berkontribusi besar terhadap efektivitas topikal karena meningkatkan **luas permukaan kontak dengan kulit dan laju difusi** melalui stratum corneum. Sebaliknya, F1 mengalami peningkatan ukuran partikel hingga 5230 nm pada minggu ke-12 yang berpotensi menurunkan efisiensi penyerapan bahan aktif. Fenomena agregasi ini dapat disebabkan oleh rendahnya rasio surfaktan terhadap bahan aktif sehingga gaya antarpartikel meningkat dan sistem menjadi tidak stabil (Zheng et al., 2016).

Kombinasi **Carbopol 940, Tween 80, dan propylene glycol** berperan penting dalam menunjang stabilitas dan bioavailabilitas topikal. Carbopol berfungsi sebagai matriks hidrofilik yang menjaga viskositas dan memperpanjang waktu kontak obat dengan kulit. Tween 80, surfaktan non-ionik dengan nilai HLB tinggi, menurunkan tegangan antarmuka

dan memperkecil ukuran partikel, sedangkan propylene glycol meningkatkan hidrasi kulit serta berperan sebagai ko-penetration enhancer (Shukla et al., 2019). Interaksi ketiga komponen ini menjelaskan peningkatan aktivitas anti-inflamasi pada formula dengan komposisi optimum (F3).

Secara keseluruhan, penelitian ini memperkuat bukti bahwa formulasi nano memungkinkan peningkatan efektivitas **flavonoid alami seperti kuersetin** dalam aplikasi topikal. Meskipun aktivitasnya masih di bawah kontrol positif sintetik, efek anti-inflamasi nanogel kuersetin yang mendekati voltaren menunjukkan potensi besar untuk dikembangkan sebagai **agen anti-inflamasi herbal yang aman, stabil, dan efektif**.

Namun demikian, penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan. Nilai anomali pada ukuran partikel F1 menunjukkan perlunya evaluasi ulang terhadap kestabilan sistem nano dalam jangka panjang. Selain itu, diperlukan **analisis statistik lanjut (ANOVA dan uji post-hoc)** untuk memperkuat validitas perbedaan antar formula, serta **uji penetrasi kulit ex vivo** guna mengonfirmasi hubungan antara ukuran partikel dan ketersediaan obat di jaringan kulit. Penetapan kadar kuersetin pada jaringan juga penting dilakukan untuk membuktikan korelasi antara konsentrasi lokal dan efek anti-inflamasi.

Dengan demikian, formulasi **nanogel kuersetin 0,1%** dapat direkomendasikan sebagai kandidat terbaik dengan kestabilan fisik dan efektivitas farmakologis yang baik. Potensi pengembangan produk ini terbuka luas, terutama sebagai **alternatif alami terhadap obat anti-inflamasi nonsteroid (OAINS)** yang memiliki efek samping lebih tinggi pada penggunaan jangka panjang.

## SIMPULAN

Sediaan nanogel kuersetin memiliki aktivitas sebagai anti-inflamasi pada tikus yang diinduksi karagenan 1% pada telapak kaki tikus tetapi lebih kecil efeknya dibandingkan dengan voltaren emulgel komersial dan hasil analisa statistiknya menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ( $p<0,05$ ). Nanogel F3 (0,1%) memberikan efek anti-inflamasi lebih baik pada telapak kaki tikus yang diinduksi karagenan 1% dibandingkan dengan formula F1 dan F2. Sediaan nanogel F3 tidak menunjukkan adanya udema dan eritema pada kulit kelinci dan indeks iritasi primer 0.

## DAFTAR PUSTAKA

- Linlin Chen, Huidan Deng, Hengmin Cui, Jing Fang, Zhicai Zuo, Junliang Deng, Yinglun Li, Xun Wang, Ling Zhao (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. 9(6) : 7204–7218.
- Punchard, N.A., Whelan, C.J., dan Adcock, I. (2004). The Journal of Inflammation. Journal of Inflammation. 1(1): 1-4.
- Bokti, S. B. K., & Saputri, F. A. (2018). Artikel Review: Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Gel Dari Ekstrak Seledri (Apium graveolens. Linn.) Sebagai AntiInflamasi. Farmaka, 16(1), 63–71.
- Katzung, B.G. (2002). Farmakologi Dasar dan Klinik, Edisi 2, Salemba Medika, Jakarta Kragballe, K. 1989. Topical Corticosteroids: Mecanisme of

- Action. Acta Derm Vanereol Suppl (Stockh), (151) : 7-10.
- Amsa p. Surya Prasanth, V. Lalitha, S. Tamizharasi, T. Prabha & P.P. Sethumathi (2024). Development and evaluation of kuersetinproliposomal gel: A comprehensive study on anti-inflammatory activity. nnals of Phytomedicine 13(2): 763-772.
- Kai Yuan, Qingqing Zhu, Qingyi Lu, Haixu Jiang, Mengmeng Zhu, Xiaohong Li, Guagui Huang, Anlong Xu (2020). Kuersetin alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting neutrophil inflammatory activities. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. Vol 84.
- Zhang, L., Zhang, M., Pang, Y., Li, Z., Zhao, A., dan Feng, J. (2015). Seife- Emulsifying Drug Delivery System and the Applications in Herbal Drugs. *Drug Delivery*. 22(4): 475-478.
- Chandrashekhar, B., Anitha, M., Ruparelia, M., Vaidya, P., Aamir, R., Shah, S., Thilak, S., Aurangabadkar, S., Pal, S., Saraswat, A., & Sanmukhani, J. (2015). Tretinoin Nanogel 0,025% Versus Conventional Gel 0,025% in Patients with Acne Vulgaris: A Randomized, Active Controlled, Multicentre, Parallel Group, Phase IV Clinical Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Vol 9(1): 4-9.
- Thassu, D., Deleers, M., & Pathak, Y. (2007). Nanoparticulate Drug Delivery Systems. USA: Informa Healthcare.
- Pusmarani, J., Wulandari, F., Siharis, F. S., Awaliyah, N. H., & Putri, R. J. Formulation and Antioxidant Activity of Lip Balm Containing Banana Peel (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*) Methanol Extract. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2023;11(1), 35-41.
- Sambodo and L. E. Yani. (2020) "Formulasi Dan Efektivitas Sampo Ekstrak Buah Pedada (*Sonneratia caseolaris* L) Sebagai Antiketombe Terhadap *Candida albicans*," J. Ris. Kefarmasian Indones., vol. 2, no. 1, pp. 1-9.
- Pujiastuti, M. Kristiani, and P. K. Mangunwijaya, "Formulasi dan Uji Stabilitas Mekanik Hand and Body Lotion Sari Buah Tomat (*Licopersicon esculentum* Mill.) sebagai Antioksidan Formulation and Mechanical Stability Test for Hand and Body Lotion from Tomato Juice (*Licopersicon esculentum* Mill.) as Antioxi,". 2019: vol.16, no. 1, pp. 42-55.
- Hakim, N.A., Arianto, A., dan Bangun, H. (2018). Formulasi dan Evaluasi Nanoemulsi dari Ekstra Virgin Olive Oil sebagai Anti-Aging. TM conference Series (2) : 367-403.
- BPOM (2022). Uji Toksisitas Praklinik secara in vivo. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Obanewa, O, Adegbenro., Oyeniran, T, O. (2019). Development and estimation of anti-inflammatory activity Of topical etoricoxib emulgel by carrageenan induced paw oedema method. Universal Journal of Pharmaceutical Research 2019; 4(3):22-26.
- Ariyani, L.W., dan Wulandari. (2020). Stabilitas Fisik Nanogel Minyak Zaitun (*Olea europaea*). Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta. 5(2): 101-108.
- Ansel, H.C. (2007). Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi Keempat. Jakarta: UI Press. Halaman 383-389.
- Lachman, L., Lieberman, Herbert, A., Kanig, dan Joseph, L. (1994). *Teori dan Praktek Industri Farmasi I*. Edisi Ketiga. Penerjemah: Suyatmi, S. Jakarta: UI Press.
- Muniraj, S., Yogananda R., Nagaraja T., & Bharathi D. (2020). Preparation and Characterization of Nanogel Drug Delivery System Containing Clotrimazole an Anti-Fungal Drug. Indo American Journal of Pharmaceutical Research. 10(7): 1013-1022.