

UJI IRITASI DAN AKTIVITAS TABIR SURYA SECARA *IN VITRO* MINYAK BIJI PALA DALAM SISTEM MIKROEMULSI DENGAN VARIASI TWEEN 80-ETANOL

Sri Eka Rahmadany, Aza Zakiyatun Nida, Risha Fillah Fithria, Ayu Shabrina*

Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim, Semarang

*Email: shabrina@unwahas.ac.id.

INTISARI

Minyak biji pala berpotensi sebagai tabir surya. Minyak biji pala kurang stabil akibat paparan cahaya dan udara sehingga dapat dibuat dalam sistem mikroemulsi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai SPF secara *in vitro* dan indeks iritasi minyak biji pala dalam sistem mikroemulsi (MMBP) dengan Tween 80-etanol sebagai surfaktan dan kosurfaktan. Mikroemulsi dibuat dengan konsentrasi minyak biji pala 6,4% dan Tween 80-etanol sebagai surfaktan-kosurfaktan (1:1) pada konsentrasi 45% (F1), 50% (F2), 55% (F3). Mikroemulsi minyak biji pala dilakukan penentuan nilai SPF dengan spektrofotometer UV. Uji iritasi dilakukan dengan teknik *patch test* pada kulit kelinci dengan 4 kelompok perlakuan yaitu F1, F2, F3 dan kontrol negatif. *Patch test* dilakukan dengan mengoleskan sediaan pada punggung kelinci di area 2 x 3 cm dan dilakukan pengamatan pada jam ke 24, 48 dan 72. Data nilai SPF dianalisis secara deskriptif dan statistik dengan *one way ANOVA* dan data uji iritasi dijabarkan secara deskriptif. Hasil nilai SPF MMBP yaitu $8,9 \pm 0,12$ (F1); $9,2 \pm 0,51$ (F2); dan $9,3 \pm 0,32$ (F3) ($p > 0,05$) dan seluruhnya termasuk kategori proteksi maksimal. Indeks iritasi primer F1, F2, F3 secara berturut-turut yaitu $0,1 \pm 1$; $0,3 \pm 2,5$; $0,1 \pm 0$; sehingga dapat disimpulkan sediaan mikroemulsi minyak biji pala mengiritasi sangat ringan.

Kata kunci: aktivitas tabir surya, iritasi, mikroemulsi, minyak biji pala

ABSTRACT

Nutmeg oil contains of α -pinene that can be used as sunscreen but it is thermolabile. It is necessary to form a microemulsion system for nutmeg oil. This study was to determine *in vitro* SPF value by and irritation index from nutmeg oil in microemulsion system with Tween 80-ethanol as surfactant and cosurfactant. The system were made with 6.4 % of nutmeg oil and Tween 80-ethanol as with concentrations of 45% (F1), 50% (F2), 55% (F3). The nutmeg oil microemulsion was determined SPF value using spectrophotometer UV. The irritation test was done by the patch test method on rabbit skin with 4 groups of negative control, F1, F2, and F3. The skin was observed at 24, 48 and 72 hours. Quantitative data were analyzed using one way Anova while irritation test data were described descriptively. The results of the sunscreen activity on nutmeg oil microemulsion for F1, F2 and F3 were $8,9 \pm 0,12$; $9,2 \pm 0,51$; and $9,3 \pm 0,32$ ($p > 0,05$). This SPF value were categorized in maximum protection. The primary irritation index values for F1, F2 and F3 were $0,1 \pm 1$; $0,3 \pm 2,5$; $0,1 \pm 0$; so it can be concluded that microemulsion of nutmeg oil were very mildly irritating.

Keywords: irritation, microemulsion, nutmeg seed oil, sunscreen activity

Nama : Ayu Shabrina
Institusi : Universitas Wahid Hasyim
Alamat institusi : Jl Menoreh Tengah X/22 Sampangan
E-mail : shabrina@unwahas.ac.id

PENDAHULUAN

Sinar matahari yang secara terus-menerus dipaparkan pada kulit dapat menimbulkan kelainan pada kulit diantaranya peradangan kulit berupa kemerahan (*sunburn*), warna kulit yang menjadi lebih gelap (*tanning*), penuaan dini (*photoaging*) hingga kanker kulit (Kusmarinah, 2014). Hal ini dapat dicegah dan dipulihkan dengan tabir surya (Baumann, 2009). Tabir surya umumnya mengandung *oxybenzone*, *alfa benzene*, *octinoxate* dan *para amino benzene* yang dapat diserap kulit hingga sistemik dan mengganggu sistem hormon (FDA, 2019). Minyak atsiri dapat digunakan sebagai alternatif tabir surya, salah satunya adalah minyak biji pala.

Minyak biji pala memiliki potensi sebagai tabir surya dengan menyerap sinar UVB dan memulihkan kulit akibat paparan sinar UV secara molekuler (Ansory dkk., 2019 dan Matulyte dkk., 2020). Kemampuan minyak biji pala yang mampu mengabsorpsi sinar UVB disebabkan oleh miristisin yang memiliki gugus kromofor, auksokrom, aromatik, gugus metilen dioksi dan ikatan rangkap terkonjugasi. Nilai *Sun Protection Factor* (SPF) yang menunjukkan kemampuan produk tabir surya untuk melindungi kulit dari paparan sinar UV (Wood dan Murphy, 2000).

Mikroemulsi memiliki beberapa keunggulan diantaranya stabil dalam jangka waktu yang lama, jernih dan transparan, memiliki ukuran partikel yang kecil yaitu 10-100 nm sehingga dapat meningkatkan penyerapan minyak biji pala pada kulit (Elfiyani dkk., 2017). Mikroemulsi minyak biji pala menunjukkan stabilitas fisik dan aktivitas antioksidan setelah 6 siklus penyimpanan (Shabrina dkk., 2021). Salah satu surfaktan yang digunakan dalam mikroemulsi adalah Tween 80 dan kosurfaktan adalah etanol. Kombinasi Tween 80 dan etanol-fosfolipid sebagai surfaktan-kosurfaktan mampu meningkatkan stabilitas serta absorpsi obat ke dalam kulit serta tidak menimbulkan iritasi (Sharma dkk., 2016).

Iritasi kulit dapat terjadi akibat penggunaan minyak atsiri (Tisseran, 2020). Tween 80 dalam sediaan nanoemulsi biji karika tidak menimbulkan eritema dan edema (Kusumawardani, 2019). Iritasi dapat ditandai dengan reaksi kemerahan (eritema) dan pembengkakan (edema). Penelitian Widiyastuti dkk., (2018) menyatakan bahwa minyak biji pala memiliki indeks iritasi kulit pada konsentrasi 10% dan tidak menimbulkan eritema dan edema pada konsentrasi 4%, 6% dan 8%.

METODE PENELITIAN

Bahan

Minyak biji pala yang digunakan dalam penelitian ini didapatkan dari PT. Nusaroma Essential Indonesia. Bahan lain yang digunakan adalah metanol (*analytical grade*), Tween 80, benzil alkohol dan etanol didapatkan dari CV. Multi Kimia Raya (*technical grade*). Parasol *cooling mist sun spray* SPF 25+ PA++ digunakan sebagai faktor koreksi. Hewan uji yang digunakan yaitu kelinci New Zealand berwarna putih dengan berat badan 2-3 kg berjenis kelamin jantan sebanyak 3 ekor yang didapatkan dari peternakan kelinci Aza Akmal Rabbit Farm, Kendal.

Alat

Alat-alat gelas (Pyrex®), *magnetic heater stirrer* (Scilogex®), spektrofotometer UV 1800 (Shimadzu®), *particle size analyzer* SZ-100, mikropipet (Scilogex®), perban non-iritan (Hypafic®), kasa steril (Onemed®).

Pembuatan Minyak Biji Pala dalam Sistem Mikroemulsi

Sistem dibuat dengan cara pemanasan aquades hingga suhu 30°C. Tween 80, etanol, dan benzil alkohol dicampurkan ke dalam aquadest hingga larut dan jernih. Pengadukan dilakukan menggunakan *magnetic stirrer* pada kecepatan 700 rpm dan suhu 30°C. Minyak biji pala ditambahkan sedikit demi sedikit agar sediaan dapat dipertahankan kejernihannya. Hasil campuran

kemudian diuji ukuran partikelnya menggunakan *Particle Size Analyzer* untuk memastikan sistem yang terbentuk adalah mikroemulsi (Shabrina dkk., 2020). Formula mikroemulsi minyak biji dapat dilihat pada Tabel I.

Tabel I. Formula minyak biji pala dalam sistem mikroemulsi

Bahan	Konsentrasi (%)			Fungsi
	F1 (45)	F2 (50)	F3 (55)	
Minyak biji pala	6,4 ml	6,4 ml	6,4 ml	Zat aktif
Tween 80	22,5ml	25ml	27,5ml	Surfaktan
Etanol	22,5 ml	25 ml	27,5 ml	Kosurfaktan
Benzil alkohol	1 ml	1 ml	1 ml	Pengawet
Aquades	47,6 ml	42,6 ml	37,6 ml	Pelarut

Uji Aktivitas Tabir Surya Minyak Biji Pala dalam Sistem Mikroemulsi

Penentuan faktor koreksi

Penentuan faktor koreksi dilakukan dengan mengukur serapan produk tabir surya yang sudah beredar dengan bentuk sediaan yang sama atau serupa dengan sistem mikroemulsi. Pengukuran serapan dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang sinar UV-B. Nilai absorbansi yang sudah didapat kemudian dimasukkan ke dalam rumus Mansur dengan CF sebagai variabel yang ditentukan (Artini, 2020). Rumus perhitungan berdasarkan persamaan Mansur dapat dilihat sebagai berikut.

$$\text{Nilai SPF} = \text{CF} \cdot \sum_{290}^{320} \text{Abs. EE.I}$$

Keterangan :

CF : *Correction Factor* atau Faktor Koreksi

Abs : Serapan sampel

EE : Efektifitas eritema yang disebabkan sinar UV pada panjang gelombang

I : Intensitas sinar UV pada panjang gelombang

Penentuan nilai SPF

Mikroemulsi minyak biji pala sebanyak 0,5 ml diambil pada masing-masing konsentrasi, kemudian dilarutkan dengan metanol hingga 10 ml dan dihomogenkan dengan vortex. Sampel diukur serapannya pada panjang gelombang 290-320 nm dengan spektrofotometer UV-Vis. Serapan sampel dicatat setiap interval 5 nm (Ismail dkk., 2014). Hasil serapan yang didapat kemudian dihitung dan dicatat dengan menggunakan persamaan Mansur, sehingga didapat nilai SPF (Mansur dkk., 1986).

Uji Iritasi

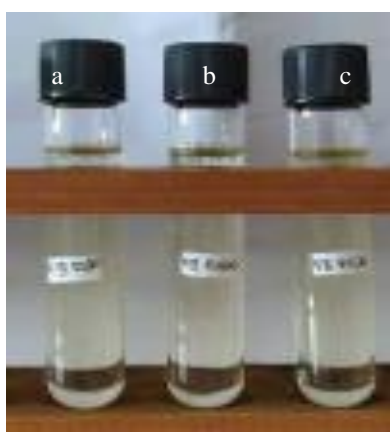
Pengujian dilakukan dengan *patch test method*. Pengujian ini berdasarkan persetujuan komite etik FKIK UMY dengan nomor 034/EC/KEPK FKIK UMY/V/2021 pada tanggal 3 Mei 2021. Total hewan uji yang digunakan yaitu 3 ekor. Kelinci yang sudah diaklimatisasi dilakukan pencukuran pada punggung kelinci 1 hari sebelum percobaan. Punggung kelinci dibagi menjadi 4 area berukuran 2 x 3 cm dengan kode F1, F2, F3, dan KN yaitu kontrol negatif berupa sistem mikroemulsi tanpa minyak biji pala serta satu area lainnya dengan kode (-) yaitu kulit normal tanpa perlakuan. Sediaan uji sebanyak 0,5 ml diletakkan pada kasa steril dan ditempelkan pada kulit punggung kelinci yang bulunya telah dicukur. Kemudian daerah uji ditutup menggunakan perban bersifat non-iritan (ISO 10993.10, 2010) kemudian didiamkan selama 4 jam. Setelah 4 jam, kasa dibuka dan residu sediaan uji dihilangkan dari punggung kelinci dengan menggunakan air. Kulit punggung kelinci diamati pada jam ke-1, 24, 48 dan 72 jam setelah pemberian sediaan (BPOM, 2014). Kulit punggung hewan uji dinyatakan iritasi apabila terdapat eritema dan edema. Kategori iritasi yaitu 0-0,04 termasuk iritasi sangat ringan; 0,5-1,9 termasuk iritasi ringan; 2-4,9 termasuk iritasi sedang dan 5-8 termasuk iritasi kuat.

Analisis Data

Data nilai SPF mikroemulsi minyak biji pala dianalisis secara deskriptif berdasarkan kategori aktivitas tabir surya serta secara statistik menggunakan *one way* ANOVA. Data uji iritasi dianalisis secara deskriptif berdasarkan kategori iritasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

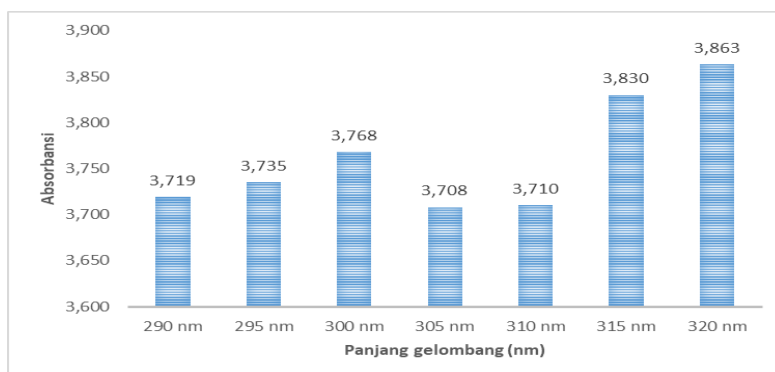
Minyak biji pala dalam sistem mikroemulsi menunjukkan warna kuning muda, jernih, homogen, dan aroma khas minyak biji. Hasil ukuran partikel menunjukkan bahwa ukuran partikel mikroemulsi minyak biji pala adalah 22,6 nm (F1), 20,7 nm (F2) dan 14,4 nm (F3). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Faradisa (2019) bahwa mikroemulsi dengan Tween 80 dan etanol sebagai surfaktan dan kosurfaktan menghasilkan sistem yang jernih dan stabil. Mikroemulsi dengan Tween 80 dan etanol sebagai surfaktan-kosurfaktan menghasilkan sistem dengan ukuran droplet kurang dari 50 nm (Amalia, 2015). Hasil mikroemulsi minyak biji pala dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Hasil mikroemulsi minyak biji pala F1 (a), F2 (b) dan F3 (c)

Penentuan faktor koreksi dalam rangka penetapan nilai SPF dilakukan untuk mengetahui toleransi penggunaan spektrofotometer dan pelarut, sehingga pengukuran tetap akurat dengan kondisi, alat dan bahan yang digunakan. Serapan diukur pada panjang gelombang UVB yaitu 290-320 nm (Karina, 2015). Data absorbansi dari sediaan parasol *cooling mist sun spray* SPF 25+ PA++ dapat dilihat pada gambar II.

Hasil penentuan faktor koreksi dari produk Parasol *cooling mist sun spray* SPF 25+ PA++ didapatkan nilai sebesar 6,681. Nilai faktor koreksi ini selanjutnya digunakan untuk menghitung nilai SPF pada sediaan mikroemulsi minyak biji pala. Hasil nilai SPF Parasol *cooling mist sun spray* tidak sesuai yang tertera pada etiket produk. Hal ini dapat terjadi dikarenakan tidak adanya penerapan metode yang baku untuk melakukan evaluasi aktivitas tabir surya dan penggunaan pelarut atau metode yang mungkin berbeda diantara produk komersial (Artini, 2020).



Gambar 2. Absorbansi sediaan Parasol *cooling mist sun spray* SPF 25+ PA++

Data absorbansi sediaan parasol *cooling mist sun spray* SPF 25+ PA++ yang dimasukkan ke dalam rumus Mansur dkk., (1986) sebagai berikut:

$$\sum_{290}^{320} EE \times I \times Abs = 3,742$$

$$CF = \frac{25}{3,742} = 6,68$$

Data hasil nilai SPF sediaan minyak biji pala dalam sistem mikroemulsi dengan Tween 80-etanol dapat dilihat pada Tabel II.

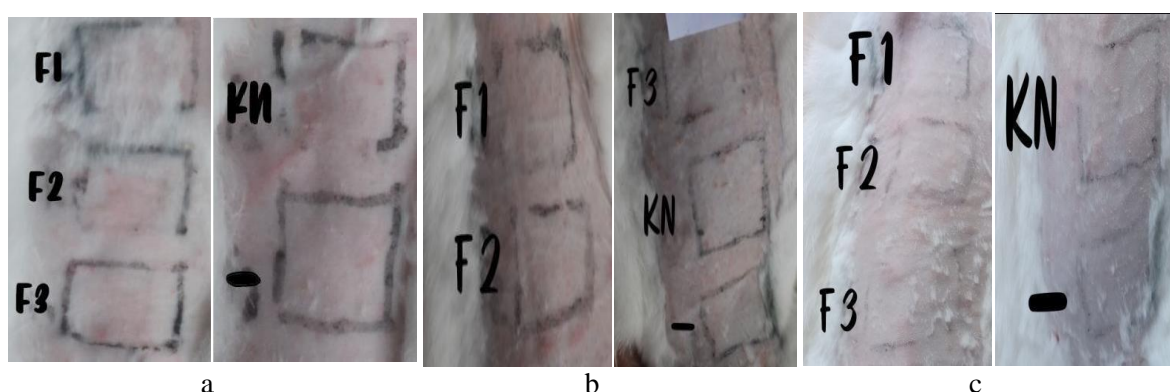
Tabel II. Nilai SPF minyak biji pala dalam sistem mikroemulsi dengan variasi Tween 80-etanol

Formula	Nilai SPF (X ± SD)	Kategori
F1	8,9 ± 0,12	Maksimal
F2	9,2 ± 0,51	Maksimal
F3	9,3 ± 0,32	Maksimal

Hasil uji aktivitas tabir surya mikroemulsi minyak biji pala menunjukkan tidak adanya perbedaan nilai SPF pada masing-masing formula sehingga surfaktan dan kosurfaktan tidak mempengaruhi aktivitas tabir surya dari sistem mikroemulsi. Nilai SPF mikroemulsi minyak biji pala termasuk ke dalam kategori perlindungan maksimal. Aktivitas tabir surya ini disebabkan oleh adanya senyawa miristisin yang terkandung dalam minyak biji pala. Aktivitas penyerapan sinar UV juga didukung oleh komponen monoterpen yaitu α -pinen dan β -pinen (Gupta dkk., 2013).

Senyawa ini selain memiliki kemampuan sebagai antioksidan, juga mampu mendukung mekanisme aktivitas tabir surya. Komponen tersebut dapat berkompetisi dengan senyawa yang dirusak oleh sinar matahari dan mampu mengurangi ataupun mengacaukan efek yang merugikan dari radikal bebas (Pratama dan Zulkarnain, 2015). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Ansory tahun 2019 bahwa minyak biji pala memiliki aktivitas tabir surya. Aktivitas tabir surya minyak biji pala dapat dipertahankan dalam sistem mikroemulsi akibat adanya pembentukan misel oleh surfaktan dan kosurfaktan (Maryam dan Balaji, 2015).

Pengamatan iritasi pada kulit kelinci dilakukan oleh dokter hewan (SIP: DRH NO. 503/15/IDHP/XII/2020). Hasil uji iritasi dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Hasil uji iritasi (a) pengamatan pada jam ke 24, (b) pengamatan pada jam ke 48 dan pengamatan pada jam ke 72 (c)

Hasil pengamatan iritasi minyak biji pala dalam sistem mikroemulsi dengan variasi Tween 80-etanol dapat dilihat pada Tabel III.

Tabel III. Hasil pengamatan iritasi mikroemulsi minyak biji pala dengan variasi Tween 80-etanol sebagai surfaktan dan kosurfaktan

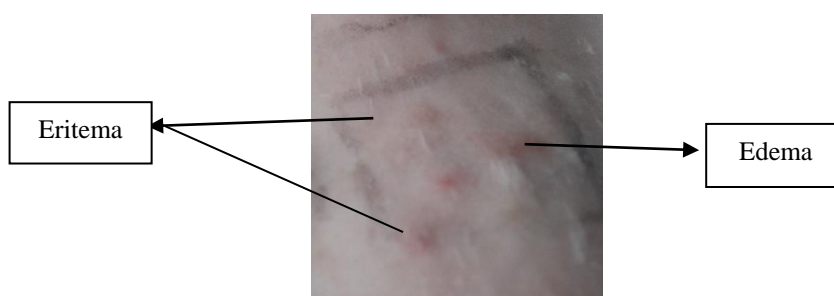
Formula	Keterangan	Jam ke 24		Jam ke 48		Jam ke 72	
		Eritema	Edema	Eritema	Edema	Eritema	Edema
F1 (40%)	Replikasi 1	0	0	0	0	0	0
	Replikasi 2	1	0	1	0	0	0
	Replikasi 3	1	0	0	0	0	0
F2 (45%)	Replikasi 1	0	0	0	0	0	0
	Replikasi 2	1	2	1	1	0	0
	Replikasi 3	1	1	0	0	0	0
F3 (50%)	Replikasi 1	0	0	0	0	0	0
	Replikasi 2	0	0	0	0	0	0
	Replikasi 3	0	1	0	1	0	1
KN (Tanpa perlakuan)	F1	0	0	0	0	0	0
	F2	0	0	0	0	0	0
	F3	0	0	0	0	0	0

Berdasarkan skor iritasi dapat dilihat untuk kulit yang tidak diberi perlakuan apapun memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan dengan kulit yang diberikan mikroemulsi minyak biji pala. Hasil indeks iritasi primer mikroemulsi minyak biji pala dengan Tween 80-etanol dapat dilihat pada Tabel IV.

Tabel IV. Indeks iritasi primer minyak biji pala dalam sistem mikroemulsi

Formula	Indeks Iritasi Primer	Kategori respon
F1 (40%)	0,1	Sangat ringan
F2 (45%)	0,3	Sangat ringan
F3 (50%)	0,1	Sangat ringan

Hasil indeks iritasi primer untuk ketiga formula menunjukkan bahwa iritasi bersifat sangat ringan. Hasil uji iritasi kulit pada F2 jam ke 24 memiliki skor edema tertinggi yang dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Hasil uji iritasi kulit F2 pada jam ke 24 yang mengalami eritema dan edema

Terjadinya eritema dan edema pada kulit kelinci dapat juga disebabkan oleh pencukuran yang dilakukan, yaitu adanya goresan pada area yang dicukur (Zulkarnain dkk., 2013). Kulit hewan coba khususnya kelinci memiliki tingkat sensitivitas yang sedikit berbeda dengan kulit manusia. Tingkat iritasi pada kulit kelinci mudah terlihat jika dibandingkan dengan kulit manusia, maka hal ini perlu diperhatikan, sehingga potensi iritasi pada kulit manusia dapat lebih diwaspadai (Fatmawaty, 2016).

KESIMPULAN

Minyak biji pala dalam sistem mikroemulsi dengan variasi Tween 80-etanol sebagai surfaktan-kosurfaktan memiliki aktivitas tabir surya proteksi maksimal dengan nilai SPF ($\bar{X} \pm SD$) sebesar $8,9 \pm 0,12$ (F1); $9,2 \pm 0,51$ (F2); dan $9,3 \pm 0,32$ (F3). Skor indeks iritasi primer dengan kategori iritasi sangat ringan. Nilai skor indeks iritasi primer yang dihasilkan yaitu $0,1 \pm 1$ (F1); $0,3 \pm 2,5$ (F2); $0,1 \pm 0$ (F3).

DAFTAR PUSTAKA

- Amalia, A.R., 2015, Efek Perbandingan Surfaktan dan Kosurfaktan pada Sistem Mikroemulsi Terhadap Pelepasan Ovalbumin (Mikroemulsi Tipe W/O dengan Surfaktan (Span 80 -Tween 80) : Kosurfaktan (Etanol), *Skripsi*, Surabaya: Universitas Airlangga.
- Ansory, H.M., Sari, E. N., Nilawati, A., Handayani, S., dan Aznan, N., 2019 Sunscreen and Antioxidant Potential of Myristicin in Nutmeg Essential Oils (*Myristica fragrans*), *2nd Bakti Tunas Husada-Health Science International Conference*, 138-142.
- Artini, N.P.R., 2020, Validasi dan Verifikasi Hasil Uji Sun Protection Factor (SPF) pada Sediaan Sunblock dan Sunscreen Bermerk dengan Metode Spektrofotometri, *The Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, **3**, 29-38.
- Baumann, L., 2009, *Cosmetic Dermatology Principles and Practice, second edition*, The Mc Graw-Hill Book Companies inc, New York.
- Elfiyani, R., Amalia, A., dan Pratama, S.Y., 2017, Effect of Using the Combination of Tween 80 and Ethanol on the Forming and Physical Stability of Microemulsion of Eucalyptus Oil as Antibacterial, *JYoung Pharm*, **1**, 51-54.
- Faradisa, H., 2019, Optimasi Tween 80 Dan Etanol dalam Nanoemulsi Minyak Atsiri Jahe Gajah (*Zingiber Officinale* Var. *Officinale*) Sebagai Antioksidan, *Skripsi*, Jember: Universitas Jember.
- Fatmawaty, A., Manggau, M.A., Tayeb, R., dan Adawiah, R.A., 2016, Uji Iritasi Krim Hasil Fermentasi Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dengan Variasi Konsentrasi Emulgator Novemer pada Kulit Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, **1**, 65.
- FDA, 2019, *FDA Advances New Proposed Regulation To Make Sure That Sunscreens Are Safe And Effective*, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-advances-new-proposed-regulation-make-sure-sunscreens-are-safe-and-effective>, (diakses pada 14 desember 2020)
- Gupta, A.D., Bansal, V.K., Babu, V., dan Maithil, N., 2013, Chemistry, antioxidant and antimicrobial potential of nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt), *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, **11**, 25-31.
- Ismail, I., Handayani, G.N., Wahyuni, D., dan Juliandri, 2014, Formulasi dan Penentuan Nilai SPF (*Sun Protecting Factor*) Sediaan Krim Tabir Surya Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.), *Jurnal Farmasi FIK UINAM*, **2**, 8.
- ISO 10993-10, 2010, *International Standard Tests for irritation and skin sensitization*, ISO, Switzerland.
- Karina, N., 2015, Penentuan Nilai *Sun Protection Factor* (SPF) Ekstrak dan Fraksi Rimpang Lengkuas (*Alpinia Galanga*) sebagai Tabir Surya dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis, *Naskah Publikasi*, Universitas Tanjungpura Pontianak.
- Kusmarinah, B., 2014, *Manifestasi Akut Photodamage : Sutan dan Sunburn*, National Simposium Skin Photodamage Up Date, Jakarta.
- Kusumawardani, G.P., 2019, Optimasi Dan Karakterisasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Karika (Lenne K. Koch) Sebagai Kandidat Skin *Anti Aging*, *Skripsi*, Univeristas Ngudi Waluyo Semarang.
- Mansur, J.S., Breder, M.N., dan Azulay, R.D., 1986, Determination of sun protection factor for spectrophotometry, *An Bras. Dermatol*, **61**, 121-24.
- Maryam, T., dan Balaji, 2015, Formulation and In-Vitro Evaluation of Vincristine Microemulsion by using Nigella Sativa Oil, *International Journal of Farmacia*, **1(2)**, 81-83.

- Matulyte, I. J. (2020). The Essential Oil and Hydrolats from *Myristica fragrans* Seeds with Magnesium Aluminometasilicate as Excipient: Antioxidant, Antibacterial, and Anti-inflammatory Activity. *Foods*, 9(1), 8-11.
- Pratama, W.,A., dan Zulkarnain, A.,K., 2015, Uji SPF In Vitro dan Sifat Fisik Beberapa Produk Tabir Surya yang Beredar di Pasaran, *Majalah Farmaseutik*, 1,275-283.
- Shabrina, A., Pratiwi, A.R., Murrukmihadi, M., 2020, Stabilitas dan Antioksidan Mikroemulsi Minyak Nilam dengan Variasi Tween 80 dan PEG 400, *Media Farmasi*, XVI, 2, 185-192.
- Shabrina, A., Safitri, E. I., & Pratiwi, I. (2021). Uji Stabilitas Fisik dan Antioksidan Mikroemulsi Minyak Biji Pala dengan Variasi Tween 80 – PEG 400. *Media Farmasi*, 17(1), 25-30.
- Sharma, G., Dhankar, G., Thakur, K., Raza, K., dan Katare, O., 2016, Benzyl Benzoate-Loaded Microemulsion for Topical Applications: Enhanced Dermatokinetic Profile and Better Delivery Promises, *AAPS PharmSciTech*, 5, 12-29.
- Tisseran, 2020, *Irritation and Allergic Reaction*, <https://tisserandinstitute.org/safety/irritation-allergic-reactions/>. (Diakses pada 9 September 2021).
- Widiyastuti, L., Ikhsanudin, A., dan Noorlina, 2018, Aktivitas Repelan Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* Hoult.) pada Nyamuk *Aedes aegypti*, *Media Farmasi*, 15, 19-20.
- Wood, C. dan Murphy, E., 2000, Sunscreen Efficacy, *Glob. Cosmet. Ind., Duluth*, 167, 38-44.
- Zulkarnain, A.K., Susanti, M., dan Lathifa, A.N., 2013, Stabilitas Fisik Lotion O/W dan W/O Ekstrak Buah Mahkota Dewa sebagai Tabir Surya dan Uji Iritasi Primer pada Kelinci, *Traditional Medicine Journal*, 18, 149.