

Uji Aktivitas Penghambatan Tirosinase Ekstrak Etanol Biji Buah Kupa (*Syzygium polycephalum* (Miq.) Merr. & L.M.Perry) dan Formulasinya dalam Bentuk Sediaan *Essence Sheet Mask*

Rafanisa Apriansah*, Ratih Aryani, Sani Ega Priani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*rafanisaaprl@gmail.com, ratih_aryani@gmail.com, egapriani@gmail.com

Abstract. Hyperpigmentation occurs due to the production of melanin in the body in excess, which is characterized by the presence of black or brown patches. In this study, a tyrosinase inhibitory activity was tested and an essence sheet mask was made from natural ingredients, namely the seeds of the kupa fruit. Kupa fruit seeds are known to contain flavonoid compounds which generally have tyrosinase inhibitory activity. The purpose of this study was to determine the tyrosinase inhibitory activity and to make an essence sheet mask formulation that meets pharmaceutical requirements. In this research, ethanol extract of kupa fruit seeds was made using 95% ethanol as solvent by maceration method. Then tested the tyrosinase inhibitory activity of the ethanol extract of the kupa fruit seeds and the formulation of the essence sheet mask preparation of the ethanol extract of the kupa fruit seeds. The results of the tyrosinase inhibitory activity test of the ethanol extract of kupa fruit seeds of 1,019.35 g/mL were categorized as very weak. The results of the essence sheet mask formulation using ethanol extract of kupa fruit seeds with a concentration variation of 1%; 3%; and 5% had good physical properties based on organoleptic testing, homogeneity, pH, viscosity, drying time and stability met the requirements.

Keywords: *kupa fruit seeds, essence sheet mask, hyperpigmentation, tyrosinase*

Abstrak. Hiperpigmentasi terjadi akibat produksi melanin pada tubuh dalam jumlah berlebih, yang ditandai dengan adanya bercak hitam atau coklat. Pada penelitian ini dilakukan uji aktivitas penghambatan tirosinase dan dibuat sediaan essence sheet mask dari bahan alami yaitu biji buah kupa. Biji buah kupa diketahui mengandung senyawa flavonoid yang umumnya memiliki aktivitas penghambatan tirosinase. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengetahui aktivitas penghambatan tirosinase dan membuat formulasi sediaan essence sheet mask yang memenuhi persyaratan farmasetika. Pada penelitian ini dibuat ekstrak etanol biji buah kupa menggunakan pelarut etanol 95% dengan metode maserasi. Kemudian dilakukan uji aktivitas penghambatan tirosinase ekstrak etanol biji buah kupa dan formulasi sediaan essence sheet mask ekstrak etanol biji buah kupa. Hasil dari uji aktivitas penghambatan tirosinase ekstrak etanol biji buah kupa sebesar 1.019,35 µg/mL termasuk kategori sangat lemah. Hasil dari formulasi sediaan essence sheet mask yang menggunakan ekstrak etanol biji buah kupa dengan variasi konsentrasi sebesar 1%; 3%; dan 5% memiliki sifat fisik yang baik berdasarkan pengujian organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, waktu sediaan mengering dan stabilitas memenuhi persyaratan.

Kata Kunci: *biji buah kupa, essence sheet mask, hiperpigmentasi, tirosinase*

A. Pendahuluan

Kulit merupakan bagian terluar dari tubuh yang berfungsi sebagai lapisan pelindung dan tergolong bagian yang cukup sensitif terutama pada kulit wajah, karena mudah terpapar oleh sinar matahari, debu dan partikel polusi. Salah satu sensitivitas kulit wajah yaitu terjadinya hiperpigmentasi yang ditandai dengan adanya bercak hitam pada bagian-bagian tertentu dan warna kulit terlihat lebih gelap. Hiperpigmentasi terjadi akibat produksi melanin pada tubuh dalam jumlah yang berlebih (Yuliany, 2020).

Tahapan pembentukan melanin atau disebut dengan melanogenesis yang diawali dengan mengkatalis hidrosilasi L-tirosin menjadi L-DOPA dan oksidasi L-DOPA menjadi DOPAquinone. Proses tersebut dikatalisis oleh suatu enzim yaitu enzim tirosinase. Setelah itu DOPAquinone mengalami autooksidasi menjadi DOPA dan DOPochrome. Terdapat dua tipe melanin yang disintesis yaitu feomelanin dan eumelamin. Feomelanin terbentuk karena adanya sistein atau glutation yang bereaksi dengan DOPAquinone sehingga membentuk sisteinildopa dan mengalami oksidasi yang menghasilkan benzotiazin menjadi pigmen berwarna kemerahan. Kemudian DOPA yang tidak bereaksi dengan sistein membentuk DOPochrome menjadi 5,6-dihydroxyindole (DHI) dan 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA) sehingga membentuk pigmen eumelanin yaitu berwarna coklat kehitaman (Gillbro dan Olsson, 2011; Zolghadri *et al.*, 2019).

Merujuk pada tahapan pembentukan melanogenesis, maka salah satu upaya untuk membantu mencegah hiperpigmentasi yaitu dengan penggunaan inhibitor tirosinase. Inhibitor tirosinase adalah suatu penghambatan kerja enzim tirosinase pada proses pembentukan pigmen kulit (Hasrawati, 2019). Inhibitor tirosinase dapat berasal dari bahan sintetis dan bahan alami. Senyawa bahan alam yang umumnya memiliki aktivitas inhibitor tirosinase yaitu flavonoid (Chang, 2012). Senyawa flavonoid dapat bertindak sebagai inhibitor tirosinase karena pada reaksi enzimatik yang terdapat dalam struktur flavonoid mempunyai kemiripan dengan substrat yaitu tirosin atau L-DOPA, sehingga terjadi adanya kompetisi antara flavonoid dengan substrat agar dapat masuk kedalam pusat sisi aktif enzim (Cichorek *et al.*, 2013). Salah satu bahan alam yang memiliki senyawa flavonoid adalah buah kupa (*Syzygium polycephalum* (Miq.) Merr. & L.M.Perry).

Pada penelitian ini ekstrak etanol biji buah kupa digunakan sebagai zat aktif yang akan diformulasikan dalam sediaan *essence sheet mask*. *Sheet mask* adalah salah satu jenis masker dalam sediaan kosmetik perawatan kulit wajah yang berbentuk lembaran. Lembaran masker tersebut kemudian direndam menggunakan *essence*, sehingga ketika digunakan dapat memberikan efek melembabkan, mengencangkan serta membantu menyamarkan bercak (Nilforoushadeh *et al.*, 2018). Penggunaan *sheet mask* lebih mudah dibandingkan dengan jenis masker yang lain karena tidak perlu dibilas setelah pemakaiannya, sehingga lebih efisien dan kemasannya lebih higienis (Lee, 2013).

Berdasarkan uraian diatas, maka rumusan masalah yang didapat yaitu bagaimana aktivitas penghambatan tirosinase ekstrak etanol biji buah kupa dan bagaimana formulasi sediaan *essence sheet mask* ekstrak etanol biji buah kupa yang memenuhi persyaratan farmasetika.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas penghambatan tirosinase ekstrak etanol biji buah kupa yang akan dibuat menjadi formulasi sediaan *essence sheet mask* dengan memenuhi persyaratan farmasetika.

Manfaat dari penelitian ini yaitu dapat menghasilkan sediaan *essence sheet mask* yang mengandung ekstrak etanol biji buah kupa yang memenuhi persyaratan farmasetika dan berkhasiat dalam mengatasi hiperpigmentasi.

B. Metodologi Penelitian

Pada penelitian ini akan dibuat sediaan *essence sheet mask* yang mengandung ekstrak etanol biji buah kupa (*Syzygium polycephalum* (Miq.) Merr. & L.M.Perry) yang dilakukan di Laboratorium Riset Universitas Islam Bandung. Buah kupa diperoleh dari Kampung Cimenteng RT 02 RW 06 Desa Selagedang Kecamatan Cibeber - Cianjur, Jawa Barat. Determinasi dilakukan di Herbarium Bandungense SITH ITB. Setelah bahan tersebut

diketahui kebenarannya selanjutnya dilakukan proses sortasi basah, pencucian, perajangan, pengeringan dan penyerbukan. Kemudian dilakukan penetapan kadar air, susut pengeringan, kadar abu total, kadar abu tidak larut asam, kadar sari larut air dan kadar sari larut etanol.

Ekstraksi biji buah kupa dilakukan dengan cara dingin menggunakan metode maserasi dengan etanol 95%. Selanjutnya ekstrak diuapkan dengan *rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak kental. Kemudian dilakukan proses penapisan fitokimia pada simplisia dan ekstrak kental tersebut meliputi analisis alkaloid, flavonoid, polifenol, tannin, saponin, kuinon, steroid, terpenoid, monoterpen dan seskuiterpen. Setelah didapatkan ekstrak kental dari biji buah kupa selanjutnya dilakukan uji penghambatan aktivitas tirosinase yang dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Biofarmaka Institut Pertanian Bogor.

Dilakukan optimasi dan evaluasi formula basis meliputi uji organoleptis, uji homogenitas, uji pH, uji viskositas dan uji waktu sediaan mengering. Setelah diperoleh formula terbaik, ditambahkan ekstrak etanol biji buah kupa dengan beberapa variasi konsentrasi. Kemudian terhadap formula *essence sheet mask* dilakukan evaluasi meliputi uji organoleptis, uji homogenitas, uji viskositas, uji pH, uji waktu sediaan mengering dan uji stabilitas. Setelah itu dilakukan kembali uji penghambatan aktivitas tirosinase pada sediaan *essence sheet mask* ekstrak etanol biji buah kupa.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Buah kupa diperoleh dari Kampung Cimenteng RT 02 RW 06 Desa Selagedang Kecamatan Cibeber - Cianjur, Jawa Barat. Setelah itu dilakukan determinasi di Herbarium Bandungense SITH Institut Teknologi Bandung. Buah kupa kemudian disortir, dicuci, dirajang, dan dikeringkan yang selanjutnya simplisia diserbukkan.

Penetapan parameter standar simplisia

Simplisia kulit buah cokelat dilakukan penetapan parameter standar bertujuan untuk mengetahui standar mutu dari bahan yang digunakan. Penetapan tersebut terdiri dari kadar air, susut pengeringan, kadar abu total, dan kadar abu tidak larut asam, kadar sari larut air dan kadar sari larut etanol.

Tabel 1. Hasil penetapan parameter standar

Parameter Standar	Hasil (%) $\bar{x} \pm SD$	Penelitian Sebelumnya (Lestari, 2016)	Pustaka (Kemenkes RI, 2017)
Kadar Air	6,5 ± 0,71	7,00	< 10%
Susut Pengeringan	8,40 ± 0,81	7,62 ± 0,5	(-)
Kadar Abu Total	3,12 ± 0,04	3,3 ± 0,36	< 16,6%
Kadar Abu Tidak Larut Asam	0,08 ± 0,28	0,46 ± 0,2	3%
Kadar Sari Larut Air	12,02 ± 0,15	8,68 ± 0,74	9%
Kadar Sari Larut Etanol	15,82 ± 0,95	12,9 ± 0,59	9%

Ekstraksi simplisia

Simplisia biji buah kupa dilakukan ekstraksi dengan metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 95%. Metode maserasi dipilih karena dapat menghindari kerusakan senyawa yang terkandung pada simplisia yang tidak tahan terhadap pemanasan. Penggunaan etanol disini merupakan pelarut universal, sehingga etanol dapat melarutkan atau menarik senyawa yang terkandung pada simplisia baik senyawa polar hingga non polar. Etanol memiliki sifat yang lebih selektif dibandingkan dengan

air, sehingga sulit untuk ditumbuhi oleh kapang, jamur, maupun bakteri (Adithya *et al.*, 2010).

Proses ekstraksi dilakukan selama 3 hari dengan pergantian pelarut setiap 24 jam dan diaduk sesekali. Pergantian pelarut bertujuan untuk menghindari adanya penjejakan pelarut sehingga senyawa tidak tertarik oleh pelarut. Setelah 24 jam, dilakukan proses penyaringan untuk memisahkan simplisia dengan pelarut lalu diganti dengan pelarut yang baru (Selvia, 2015). Hasil penyaringan yang berupa cairan selanjutnya dimasukkan ke dalam *rotary evaporator* untuk menguapkan pelarut dan memekatkan ekstrak. Hasil perhitungan rendemen ekstrak yang diperoleh yaitu sebesar 6,43%.

Penapisan fitokimia

Penapisan fitokimia merupakan tahap awal dalam mengidentifikasi kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam simplisia dan ekstrak biji buah kupa. Dari hasil penapisan senyawa flavonoid terdeteksi positif.

Tabel 2. Hasil penapisan fitokimia

Golongan Senyawa	Simplisia	Ekstrak	Pustaka (Lestari, 2016)
Alkaloid	(+)	(+)	(+)
Flavonoid	(+)	(+)	(+)
Tanin	(+)	(+)	(+)
Polifenol	(+)	(+)	(+)
Saponin	(-)	(-)	(-)
Kuinon	(-)	(-)	(+)
Steroid	(+)	(+)	(+)
Triterpenoid	(+)	(+)	(+)
Monoterpen	(+)	(+)	(+)
Seskuiterpen	(+)	(+)	(+)

Keterangan:

(+) = Terdeteksi

(-) = Tidak Terdeteksi

Uji aktivitas penghambatan tirosinase ekstrak etanol biji buah kupa

Tirosinase merupakan suatu enzim yang berada pada hewan maupun tumbuhan. Enzim tirosinase ini digunakan dalam menghambat pembentukan melanin. Pengujian ini menggunakan instrumen berupa *microplate reader* dengan panjang gelombang maksimum sebesar 510 nm ditentukan dari adanya hambatan pembentukan dopakrom yang ditandai dengan menurunnya intensitas warna. Pembentukan dopakrom terlihat dengan adanya warna ungu muda (Hasrawati, 2019; Sagala, 2020; Sakamoto *et al.*, 2018).

Ekstrak etanol biji buah kupa diketahui memiliki peran sebagai inhibitor tirosinase karena terdapat adanya kandungan senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid umumnya memiliki aktivitas penghambatan tirosinase, karena dilihat dari mekanisme penghambatannya yaitu menunjukkan penghambatan kompetitif dalam oksidasi L-DOPA oleh enzim tirosinase serta dilihat dari struktur flavonoid yang berperan sebagai pengkhelet logam tembaga (Cu) dari struktur enzim tirosinase karena adanya gugus hidroksil (OH) pada cincin benzen (Chang, 2009).

Pembanding yang digunakan yaitu asam kojat karena memiliki kekuatan penghambatan tirosinase yang sangat baik (Hasrawati, 2019) Asam kojat dapat menunjukkan suatu penghambatan dengan kemampuannya membentuk khelat logam tembaga pada sisi aktif

enzim tirosinase secara kompetitif (Chang, 2012).

Tabel 3. Hasil Uji Aktivitas Penghambatan Tirosinase

Sampel	IC50 (ppm)	Hasil
Ekstrak Etanol Biji Buah Kupa	1.019,35	Sangat lemah
Asam Kojat	59,40	Kuat

Formulasi sediaan *essence sheet mask*

Formulasi sediaan *essence sheet mask* dengan zat aktif yang digunakan yaitu ekstrak etanol biji buah kupa dengan konsentrasi 1%, 3% dan 5%. Hasil formulasi dan evaluasi sediaan *essence sheet mask* dapat dilihat pada **Tabel 6** dan **Tabel 7**.

Tabel 6. Formulasi *Essence Sheet Mask*

Nama Bahan	Konsentrasi (%)		
	F4A	F4B	F4C
Ekstrak Etanol Biji Kupa	1	3	5
Propilen glikol	5	5	5
Gliserin	5	5	5
Xanthan gum	0,4	0,4	0,4
PEG-40 <i>Hydrogenated Castor Oil</i>	0,2	0,2	0,2
Na-Benzotat	0,1	0,1	0,1
Etanol 95%	2	2	2
Aquadest ad	100	100	100

Tabel 7. Hasil Evaluasi Sediaan *Essence Sheet Mask*

Parameter Uji	Hasil		
	F4A	F4B	F4C
Organoleptis	Coklat tua, keruh, bau khas	Coklat muda, keruh, bau khas	Coklat muda, keruh, bau khas
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen
pH	5,17 ± 0,01	4,92 ± 0,01	4,77 ± 0,01
Viskositas (cps)	207,4 ± 2,43	217,9 ± 2,37	232,7 ± 1,62
Waktu Mering Sediaan	14 menit 36 detik	15 menit 23 detik	17 menit 56 detik

Evaluasi sediaan *essence sheet mask*

Evaluasi sediaan *essence sheet mask* meliputi uji organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, waktu sediaan mengering dan stabilitas. Hasilnya dapat dilihat pada Tabel 6.

Uji organoleptis

Uji organoleptis bertujuan untuk melihat tampilan fisik sediaan yang dibuat dengan cara mengamati adanya perubahan bentuk, warna, bau dan kejernihan dari sediaan *essence sheet mask* (Pamudji *et al.*, 2012).

Uji homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan meletakkan sejumlah sediaan kemudian dioleskan pada sekeping kaca, sediaan tersebut harus menunjukkan hasil yang homogen dan tidak terlihat adanya butiran kasar. Hasil pengujian yang dilakukan pada setiap formula memiliki homogenitas yang baik (Halim *et al.*, 2019).

Uji pH sediaan

Sediaan *essence sheet mask* akan diaplikasikan pada kulit sehingga memiliki persyaratan bahwa sediaan harus berada pada rentang pH normal kulit yaitu 4,5 – 6,5. Apabila pH terlalu asam dapat menyebabkan iritasi, sedangkan jika terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik (Naibaho, dkk., 2013). Pada formula F4A menunjukkan pH 5,17; F4B menunjukkan pH 4,92; dan F4C menunjukkan pH 4,77 maka seluruh formula memasuki rentang persyaratan pH

Uji viskositas

Uji viskositas yang merupakan suatu istilah dari zat cair untuk mengalir, semakin tinggi viskositas aliran maka akan semakin besar kekentalannya (Kuncari dkk., 2014). Pengamatan dilakukan menggunakan viskometer Brookfield dengan spindel nomor 61 pada kecepatan 100 rpm. Persyaratan standar viskositas *essence sheet mask* yaitu antara 137-275 cps (Reveny dkk., 2016). Pada formula F4A menunjukkan viskositas 207,4 cps; F4B menunjukkan viskositas 217,9; dan F4C menunjukkan viskositas 232,7 maka seluruh formula memasuki rentang persyaratan viskositas.

Uji waktu sediaan mengering

Uji waktu sediaan mengering dilakukan untuk mengetahui berapa waktu yang diperlukan sediaan untuk dapat mengering, yaitu ketika *essence sheet mask* digunakan hingga benar-benar kering di kulit. Persyaratan standar waktu mengering untuk sediaan *essence sheet mask* berkisar 10-20 menit (Gultom, 2019). Hasil yang telah dilakukan diketahui bahwa formula sediaan *essence sheet mask* telah memenuhi persyaratan waktu mengering.

Uji stabilitas

Uji stabilitas dilakukan untuk mengamati adanya perubahan bentuk, warna, bau, pH dan viskositas pada sediaan *essence sheet mask*. Pengujian ini dilakukan selama satu bulan dengan interval pengamatan setiap minggu yang dilakukan pada dua tempat yang berbeda, yaitu dalam lemari pendingin dan ruangan biasa. Berdasarkan hasil yang telah dilakukan diketahui bahwa sediaan tidak mengalami perubahan bentuk, warna dan bau namun mengalami perbedaan pada pH dan viskositas. Perubahan pH dan viskositas dapat disebabkan oleh faktor lingkungan seperti suhu serta penyimpanan yang kurang baik.

D. Kesimpulan

Uji aktivitas penghambatan tirosinase pada ekstrak etanol biji buah kupa mendapatkan hasil sebesar 1.019,35 µg/ml yang termasuk kategori sangat lemah sebagai inhibitor tirosinase.

Sediaan *essence sheet mask* terdiri dari ekstrak etanol biji buah kupa dengan konsentrasi 1%, 3% dan 5% serta bahan tambahan lainnya berupa propilen glikol, gliserin, xanthan gum, PEG-40 *Hyrogenated Castrol Oil*, etanol 95% dan aquadest memiliki hasil evaluasi sediaan yang memenuhi persyaratan farmasetika.

Acknowledge

Penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada Ibu apt. Ratih Aryani, M. Farm dan Ibu apt. Sani Ega Priani, M. Si yang senantiasa memberikan bimbingan, arahan, masukan, dan saran dengan penuh kesabaran kepada Penulis selama pelaksanaan dan penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Adithya *et al.*, (2010). Development of modified Spectrophotometric and HPLC method for simultaneous estimation of Ambroxol hydrochloride and Cetirizine hydrochloride in tablet dosage forms. *Journal of Pharmacy Research*, 3(6).

- [2] Chang, T. S. (2009). An update review of tyrosinase inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 10 : 2440-2475.
- [3] Chang, T.M. (2012). Tyrosinase and tyrosinase inhibitors. *Journal of Biocatalysis and Biotransformation*, 1-2.
- [4] Cichorek M., Wachulska M., Stasiewicz A and Tyminska A. (2013). Skin melanocytes: biology and development. *Postepy Dermatol Alergol.* 30(1) : 30-41.
- [5] Gillbro, J. M and Olsson, M. J. (2011). The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents – existing and new approaches. *International Journal of Cosmetic Science*, 33(3) : 210– 221.
- [6] Gultom, E.R. (2019). Formulasi Sediaan Masker Gel Dari Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Manis (*Citrus sinensis* L.) [Skripsi]. Medan: Institut Kesehatan Helvetia.
- [7] Hasrawati. (2019). *Uji Aktivitas Inhibitor Enzim Tirosinase Ekstrak n-heksan Umbi Wortel* [Skripsi]. Makasar: UIN Alauddin Makasar.
- [8] Halim. V. A *et al.* (2019). Catechin Liposome Gel Formulation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 11(9) : 17-23.
- [9] Lee, C. K. (2013). *Assessments Of The Facial Mask Materials In Skin Care. Thesis.Department of Cosmetic Science. Chia-Nan University of Pharmacy and Science. Taiwan*, hal 10-19.
- [10] Lestari S. (2011). Cosmeceutical Untuk Hiperpigmentasi. *Journal of Cosmetic Dermatology Update Symposium Proceedings*.
- [11] Kementerian Kesehatan RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- [12] Kuncari, Emma S; Iskandarsyah; Praptiwi. (2014). Evaluasi Uji Stabilitas Fisik dan Sinersis Sediaan Gel yang Mengandung Minoksidil, Apigenin dan Perasan Herba Seledri (*Apium graveolens* L.). *Bul.Penelit.Kesehat*, 42(4) : 214.
- [13] Naibaho, Olivia H., Yamlean., Paulina V. Y., Weny W. (2013). Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) Pada Kulit Punggung Kelinci Yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, UNSRAT, 2(2): 29-30.
- [14] Nilforoushzadeh MA, Amirkhani MA, Zarrintaj P, Moghaddam AS, Mehrabi T, Alavi S & Sisakht MM. (2018). *Skin care and rejuvenation by cosmeceutical facial mask. Journal of Cosmetic Dermatology*, 1–10.
- [15] Pamudji., Jessie S., Darijanto., Sasanti T., Rosa, Selvy. (2012). Formulasi dan Evaluasi Mikroemulsi Minyak dalam Air Betametason 17-Valerat. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 37(4) : 140–146.
- [16] Reveny, J., Nazliniwaty., Umayah, R. (2016). Formulation Of Peel-Off Mask From Ethanol Extract Of Water Spinach Leaves As Anti Aging. *International Journal of PharmTech Research*, 9(12) : 554-559.
- [17] Rowe *et al.* (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth edition*. USA : Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- [18] Selvia, Devi dkk. (2015). Pemungutan Brizilin dari Kayu Secang (*Caesalpinia Sappan* L.) dengan Metode Meserasi dan Aplikasinya Untuk Pewarnaan Kain. *E-Journal: UNNES*.
- [19] Sakamoto, S *et al.* (2018). Enzyme Linked Immunosorbent Assay for the Quantitative/Qualitative Analysis of Plant Secondary Metabolites. *Journal of Natural Medicines*, 72(1) : 32–42.
- [20] Sagala, Z. (2020). Uji Aktivitas Inhibitor Enzim Tirosinase dan Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Buah Harendong (*Melastoma malabathricum* L.) Secara In Vitro. *Indonesia Natural Reasearch Pharmaceutical Journal*, 5(1).
- [21] Yuliany, E.K. (2020). Pengenalan Manfaat Daun Kelor Pada Proses Pemulihan Warna

- Kulit Akibat Hiperpigmentasi Di SMA Negeri 9 Kota Palembang. *Jurnal Batoboh*, 5(1).
- [22] Zolghadri, S., Bahrami, A., Hassan Khan, M. T., Munoz-Munoz, J., Garcia-Molina, F., Garcia-Canovas, F., and Saboury, A. A., (2019). A Comprehensive Review on Tyrosinase Inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34(1) : 279-309.
- [23]
- [24] Adithya *et al.*, (2010). Development of modified Spectrophotometric and HPLC method for simultaneous estimation of Ambroxol hydrochloride and Cetirizine hydrochloride in tablet dosage forms. *Journal of Pharmacy Research*, 3(6).
- [25] Chang, T. S. (2009). An update review of tyrosinase inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 10 : 2440-2475.
- [26] Chang, T.M. (2012). Tyrosinase and tyrosinase inhibitors. *Journal of Biocatalysis and Biotransformation*, 1-2.
- [27] Cichorek M., Wachulska M., Stasiewicz A and Tyminska A. (2013). Skin melanocytes: biology and development. *Postepy Dermatol Alergol.* 30(1) : 30-41.
- [28] Gillbro, J. M and Olsson, M. J. (2011). The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents – existing and new approaches. *International Journal of Cosmetic Science*, 33(3) : 210– 221.
- [29] Gultom, E.R. (2019). Formulasi Sediaan Masker Gel Dari Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Manis (*Citrus sinensis* L.) [Skripsi]. Medan: Institut Kesehatan Helvetia.
- [30] Hasrawati. (2019). *Uji Aktivitas Inhibitor Enzim Tirosinase Ekstrak n-heksan Umbi Wortel* [Skripsi]. Makasar: UIN Alauddin Makasar.
- [31] Halim. V. A *et al.* (2019). Catechin Liposome Gel Formulation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 11(9) : 17-23.
- [32] Lee, C. K. (2013). *Assessments Of The Facial Mask Materials In Skin Care. Thesis.Department of Cosmetic Science. Chia-Nan University of Pharmacy and Science. Taiwan*, hal 10-19.
- [33] Lestari S. (2011). Cosmeceutical Untuk Hiperpigmentasi. *Journal of Cosmetic Dermatology Update Symposium Proceedings*.
- [34] Kementerian Kesehatan RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- [35] Kuncari, Emma S; Iskandarsyah; Praptiwi. (2014). Evaluasi Uji Stabilitas Fisik dan Sinersis Sediaan Gel yang Mengandung Minoksidil, Apigenin dan Perasan Herba Seledri (*Apium graveolens* L.). *Bul.Penelit.Kesehat*, 42(4) : 214.
- [36] Naibaho, Olivia H., Yamlean., Paulina V. Y., Weny W. (2013). Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) Pada Kulit Punggung Kelinci Yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, UNSRAT, 2(2): 29-30.
- [37] Nilforoushzadeh MA, Amirkhani MA, Zarrintaj P, Moghaddam AS, Mehrabi T, Alavi S & Sisakht MM. (2018). *Skin care and rejuvenation by cosmeceutical facial mask. Journal of Cosmetic Dermatology*, 1–10.
- [38] Pamudji., Jessie S., Darijanto., Sasanti T., Rosa, Selvy. (2012). Formulasi dan Evaluasi Mikroemulsi Minyak dalam Air Betametason 17-Valerat. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 37(4) : 140–146.
- [39] Reveny, J., Nazliniwaty., Umayah, R. (2016). Formulation Of Peel-Off Mask From Ethanol Extract Of Water Spinach Leaves As Anti Aging. *International Journal of PharmTech Research*, 9(12) : 554-559.
- [40] Rowe *et al.* (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth edition*. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- [41] Selvia, Devi dkk. (2015). Pemungutan Brizilin dari Kayu Secang (*Caesalpinia Sappan*

- L.) dengan Metode Meseraasi dan Aplikasinya Untuk Pewarnaan Kain. *E-Journal: UNNES*.
- [42] Sakamoto, S *et al.* (2018). Enzyme Linked Immunosorbent Assay for the Quantitative/Qualitative Analysis of Plant Secondary Metabolites. *Journal of Natural Medicines*, 72(1) : 32–42.
- [43] Sagala, Z. (2020). Uji Aktivitas Inhibitor Enzim Tirosinase dan Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Buah Harendong (*Melastoma malabathricum* L.) Secara In Vitro. *Indonesia Natural Reasearch Pharmaceutical Journal*, 5(1).
- [44] Yuliany, E.K. (2020). Pengenalan Manfaat Daun Kelor Pada Proses Pemulihan Warna Kulit Akibat Hiperpigmentasi Di SMA Negeri 9 Kota Palembang. *Jurnal Batoboh*, 5(1).
- [45] Zolghadri, S., Bahrami, A., Hassan Khan, M. T., Munoz-Munoz, J., Garcia-Molina, F., Garcia-Canovas, F., and Saboury, A. A., (2019). A Comprehensive Review on Tyrosinase Inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34(1) : 279-309.