

Formulasi dan Uji Inhibitor Tirosinase Masker *Peel-Off* Ekstrak Etanol 96% Kulit Buah Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*)

(Formulation And Inhibitor Test of Peel-Off Mask Thyrosinase Extract 96% Ethanol Extract Lime Peel (*Citrus auratifolia*))

ARI WIDAYANTI*, RINI PRASTIWI, KARTIKA TIARA WIJAYANTI

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA,
Jl. Limau II, Kramat Pela, Jakarta Selatan 12130.

Diterima 30 Agustus 2019, Disetujui 1 Februari 2021

Abstrak: Tirosinase merupakan enzim yang secara luas terdistribusi dalam mikroorganisme, tumbuhan dan binatang. Tirosinase adalah enzim utama yang terlibat dalam biosintesis melanin. Melanin mempunyai peran yang sangat penting dalam perlindungan kulit terutama terhadap paparan sinar ultraviolet yang berbahaya bagi kulit. Penelitian ini bertujuan untuk menguji inhibitor tirosinase pada masker *peel-off* ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*). Ekstrak kulit jeruk nipis diformulasikan menjadi masker *peel-off* dengan kandungan ekstrak masing-masing 0% (F1), 15% (F2) dan 25% (F3) dan dengan *gelling agent* PVA (Polivinil alkohol). Uji kestabilan fisik dilakukan dengan pengukuran pH diperoleh hasil F2 pH 6,85 dan F3 pH 6,78. Analisis aktivitas inhibitor tirosinase dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan dilihat dari nilai persen inhibisi yang didapatkan. Hasil persen inhibisi yang diperoleh dari masker *peel-off* ekstrak jeruk nipis yaitu 17,89 % (F2) dan 18,86 % (F3). Kulit jeruk nipis berpotensi sebagai inhibisi tirosinase.

Kata kunci: Kulit jeruk nipis, masker *peel-off*, inhibitor tirosinase.

Abstract: Tyrosinase is an enzyme that is widely distributed in microorganisms, plants and animals. Tyrosinase is the main enzyme involved in the biosynthesis of melanin. Melanin has a very important role in skin protection, especially against exposure to ultraviolet rays which are harmful to the skin. This study aims to test the tyrosinase inhibitor in the *peel-off* mask of lime peel extract (*Citrus aurantifolia*). Lime peel extract is formulated into a *peel-off* mask with extract content of 0% (F1), 15% (F2) and 25% (F3) respectively and with the *gelling agent* PVA (Polyvinyl alcohol). The physical stability test was carried out by measuring the pH, the results obtained were F2 pH 6.85 and F3 pH 6.78. The analysis of tyrosinase inhibitor activity was carried out using a UV-Vis spectrophotometer and seen from the percent inhibition value obtained. The percent inhibition results obtained from the *peel-off* mask of lime extract were 17.89% (F2) and 18.86% (F3). Lime peel has the potential as a tyrosinase inhibitor.

Keywords: Lime peel, *peel-off* mask, tyrosinase inhibitor.

*Penulis korespondensi
email: ariwidayanti@uhamka.ac.id

PENDAHULUAN

FLAVONOID adalah zat metabolit sekunder pada jeruk nipis yang memiliki konsentrasi paling tinggi pada bagian kulitnya.⁽¹⁾ Flavonoid merupakan salah satu zat metabolit sekunder yang terdapat pada jeruk dan kulit jeruk yang berperan sebagai antioksidan, penghambat enzim tirosinase dan juga bekerja pada bagian akhir dari jalur oksidatif melanogenesis⁽²⁾. Selain itu, beberapa jenis flavonoid seperti hesperidin, naringin, neohesperidin, dan nobiletin telah terbukti *in vitro* dapat menghambat enzim tirosinase⁽³⁾.

Inhibitor tirosinase pada saat ini banyak digunakan dalam produk kosmetik dan farmasi sebagai penghambat produksi melanin menjadi berlebih pada lapisan epidermis dan membuat kulit tampak lebih putih. Mekanisme kerja enzim tirosinase dengan menghambat aktivitas enzim yaitu dengan mereduksi bahan yang dapat menyebabkan oksidasi dopakuinon. Melanin merupakan zat yang memberikan warna coklat atau coklat kehitaman pada kulit, berperan sebagai pelindung kulit terhadap paparan radiasi ultra violet (UV) Proses pembentukan senyawa melanin (melanogenesis) terjadi dengan bantuan biokatalis terutama enzyme tirosinase. Enzim tirosinase mengkatalisis dua reaksi utama dalam biosintesis melanin, yaitu hidroksilasi L-tirosin menjadi L-dopa dan oksidasi L-dopa menjadi dopakuinon. Senyawa dopakuinon mempunyai kereaktifan yang sangat tinggi dan dapat dipolimerisasi secara spontan membentuk melanin⁽⁴⁾.

Kulit jeruk nipis telah diteliti berperan sebagai antioksidan IC_{50} 54,458 $\mu\text{g/ml}$ ⁽⁵⁾ dan sebagai penghambat enzim tirosinase IC_{50} 42,11 mg/ml ⁽⁶⁾. Dalam penelitian ini akan dibuat masker gel *peel-off* yang mengandung bahan antioksidan dan eksfoliator yaitu kulit buah jeruk nipis. Pada formula digunakan polivinil alkohol sebagai gelling agent dengan konsentrasi 10%⁽⁷⁾. Selain itu digunakan pula turunan selulosa hidroksipropil metil selulosa sebagai peningkat viskositas, selain meningkatkan viskositas hidroksipropil metil selulosa juga digunakan untuk menambah elastisitas masker gel.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit jeruk nipis (*Citrus Aurantifolia*), aqua destillata, etanol 96%, propilenglikol, polivinil alkohol (PVA), hidroksi propil metil selulosa (HPMC), tirosinase dari jamur (Sigma, Amerika Serikat), metiparaben, propilparaben, larutan buffer, L-DOPA.

METODE. Pembuatan Serbuk Simplisia

Kulit Jeruk Nipis. Kulit jeruk nipis diperoleh dari Badan Penelitian Tanaman Rempah dan Obat. Kulit jeruk nipis yang telah dikumpulkan disortir dan dibersihkan kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan. Sampel yang telah dikeringkan, diserbuk dengan menggunakan blender, serbuk yang dihasilkan diayak menggunakan ayakan mesh 60 hingga diperoleh serbuk yang halus dan seragam. Hasilnya dimasukkan ke dalam wadah tertutup.

Ekstraksi Simplisia. Serbuk simplisia 500 gram dimaserasi dengan menggunakan etanol 96%. Serbuk simplisia kering kulit jeruk nipis direndam dengan etanol 96% sampai terendam sempurna dalam toples yang berwarna gelap. Selama 6 jam pertama rendam sambil sesekali diaduk, kemudian didiamkan selama 18 jam. Pengadukan dilakukan bertujuan untuk meratakan seluruh bagian serbuk simplisia agar terendam dengan etanol 96%. Setelah itu pisahkan maserat dengan cara filtrasi. Penyarian ulang dilakukan atau remaserasi sebanyak tiga kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Untuk menentukan akhir maserasi dilakukan secara organoleptis, dengan melihat warna dan pemeriksaan zat aktif secara kualitatif pada maserat terakhir. Maserat kemudian diuapkan dengan vacum rotary evaporator. Ekstrak dikentalkan dengan oven pada suhu $\pm 50^\circ\text{C}$ ⁽⁸⁾.

Uji Mikroskopik. Uji mikroskopik dilakukan menggunakan mikroskop dengan pembesaran yang disesuaikan. Simplisia yang diuji dapat berupa sayatan melintang atau dapat pula berupa serbuk. Uraian mikroskopik mencakup pengamatan terhadap fragmen pengenalan serbuk simplisia⁽⁹⁾.

Rendemen. Perhitungan rendemen dihitung dengan cara menghitung jumlah ekstrak kering yang didapat dibagi dengan serbuk kering kemudian dikalikan 100%⁽¹⁰⁾. Selain rendemen, dilakukan juga uji kadar abu dan uji kadar air⁽¹¹⁾.

Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Buah Jeruk Nipis. Idenifikasi flavonoid, alkaloid, tanin dan saponin⁽¹⁰⁾.

Pembuatan Masker Peel Off. Polivinil alkohol ditambahkan aqua destillata empat kalinya lalu dipanaskan sampai warnanya bening dan homogen. HMPC dikembangkan dengan aqua destillata dibiarkan selama 30 menit. Campur keduanya dalam lumpang gerus homogen. Tambahkan propilenglikol, nipagin, nipasol yang telah dilarutkan dengan etanol 96% gerus sampai terbentuk massa yang homogen. Ekstrak etanol kulit jeruk nipis dilarutkan sisa etanol 96% ditambahkan ke basis sedikit demi sedikit gerus homogen⁽¹²⁾. Formula sediaan masker *peel-off* bisa dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Tabel Formula Sediaan Masker Peel-off Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*)

Bahan	Konsentrasi (%)			Fungsi
	F1	F2	F3	
Ekstrak	-	15	25	Zat Aktif
PVA	10	10	10	Gelling Agent
HPMC	1	1	1	Peningkat Viskositas
Propilenglikol	15	15	15	Humektan
Metilparaben	0,2	0,2	0,2	Pengawet
Propilparaben	0,1	0,1	0,1	Pengawet
Etanol 96%	15	15	15	Pelarut
Aqua Destilata Ad	100	100	100	Pelarut

Evaluasi Sediaan Masker Peel-Off. Evaluasi sediaan meliputi pengamatan organoleptis berupa konsistensi, warna, bau, homogenitas. Lalu uji daya sebar, waktu yang mengering, uji viskositas dengan menggunakan viskosimeter, uji pH dengan menggunakan pH meter, uji daya lekat dan uji aktivitas kelembaban kulit.

Organoleptis. Gel yang dihasilkan diamati secara visual apakah terjadi perubahan-perubahan bentuk, warna, bau.

Pengujian Homogenitas. Pengujian homogenitas dilakukan secara visual dengan cara sampel gel 0,5 gram dioleskan pada object glass, sediaan harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak ada butiran kasar⁽¹³⁾.

Pengujian Waktu Sediaan Mengering. Sebanyak 0,5 gram masker gel *peel-off* dioleskan pada kulit lengan dengan panjang 7 cm dan lebar 7 cm. kemudian dihitung kecepatan mengering gel hingga membentuk lapisan film hitung dengan menggunakan stopwatch. Kemudian waktu sediaan mengering tidak lebih dari 30 menit⁽¹⁴⁾.

Viskositas. Pengujian viskositas dengan Viskometer Brookfield tipe DV-E, gel sebanyak 400 gram dituang dalam beaker glass lalu pasang spindle 5. Kemudian turunkan spindle ke dalam beaker glass sampai batas yang ditentukan. Kecepatan geser yang digunakan 10, 20, 30, 50, dan 60 lakukan sebaliknya.

Uji pH. Pengukuran pH sediaan masker gel *peel-off* dilakukan dengan menggunakan pH meter. Sampel gel ekstrak kulit jeruk nipis ditimbang sebanyak 30 gram. Elektroda dikalibrasi dengan dapar standar pH 4 dan pH 7 lalu dicelupkan ke larutan sampel. Catat hasil pengukuran pH, pH sediaan gel *peel-off* harus sesuai dengan kulit yaitu 4,5-6,5⁽¹⁵⁾.

Daya lekat. Oleskan gel pada 2x2 cm pada kaca transparan, letakkan kaca lain pada area tersebut dengan sedikit bergeser, kemudian timpa dengan beban 1 kg selama 5 menit, rangkai alat uji setelah 5 menit

lepaskan beban 80 gram, hitung waktu dari mulai beban dilepaskan sampai rekatan terlepas, dilakukan replikasi sebanyak 3 kali.

Pembuatan Larutan L-DOPA 2,5 Mm. L-DO-PA ditimbang seksama sebanyak 12,4 mg, kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat (pH 6,8) dalam labu ukur sampai 25,0 ml. Pada saat preparasi hingga uji penghambatan tirosinase dilakukan, larutan ini dihindarkan dari cahaya⁽¹⁶⁾.

Pembuatan Larutan Tirosinase. Tirosinase ditimbang sebanyak 10 mg kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 6,8 dalam labu ukur sampai 10,0 ml, yang dijadikan larutan induk. Lalu larutan induk ambil 184,59 µg/mL diencerkan dengan larutan dapar fosfat hingga 10 mL. Hasil pengenceran tirosinase (496 unit/mL) digunakan untuk uji aktivitas inhibitor tirosinase dan larutan ini sebaiknya dibuat dalam keadaan segar⁽¹⁶⁾.

Pembuatan Larutan Asam Kojat. Asam kojat sebanyak 50 mg ditimbang seksama dan dilarutkan dalam 10 ml dapar fosfat 50 mM pH 6,8 sehingga diperoleh konsentrasi 5000 µg/ml. Larutan tersebut dipipet sebanyak 1 ml, dimasukkan ke dalam labu ukur 50ml, lalu dicukupkan volumenya dengan dapar fosfat hingga didapatkan konsentrasi 100,0 µg/ml. Selanjutnya dilakukan pengenceran hingga didapatkan larutan asam kojat dengan konsentrasi 5 ppm, 10 ppm, dan 15 ppm sebagai variasi konsentrasi pada pengujian untuk mendapatkan nilai IC₅₀.

Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum. Untuk menentukan panjang gelombang maksimum, 2,4 ml larutan dapar fosfat 50 mM (pH 6,8) dan 666 µl larutan L-DOPA (2,5 mM) dipipet ke dalam tabung reaksi. Inkubasi pada suhu kamar selama 10 menit. Ditambahkan 184 µl larutan tirosinase (496 unit/ml) ke dalam tabung reaksi tersebut. Inkubasi kembali pada suhu kamar selama 25 menit agar reaksi berjalan. Serapan dengan spektrofotometer UV-Vis yang telah diatur panjang gelombangnya dari 200-800 nm.

Uji Penghambat Tirosinase dari Ekstrak Kulit Jeruk Nipis. Ekstrak kulit jeruk nipis ditimbang 500 mg kemudian larutkan ke dalam 5 ml etanol 96%⁽¹⁷⁾. Dan selanjutnya dibuat larutan uji dengan seri konsen-

trasi sebesar 15, 10, 5 ppm. Disiapkan larutan L-DOPA (2,5 mM), larutan dapar fosfat 50 mM (pH 6,8), larutan tirosinase (496 unit/ml), dan tabung reaksi.

Tabel 2. Komposisi bahan yang digunakan dalam Uji Penghambatan Tirosinase

Bahan	Tabung (µL)			
	B	KB	S	KS
Larutan Dapar Fosfat	2400	2200	2200	2200
L-DOPA (2,5 mM)	666	666	666	666
Ekstrak kulit buah jeruk nipis	-	-	200	200
Tirosinase	184	-	184	-

Tabung B, larutan dapar fosfat dan L-DOPA, dan basis masker *peel-off* dipipet ke dalam tabung reaksi, kemudian diinkubasi pada suhu kamar selama 10 menit. Setelah itu ditambahkan larutan tirosinase ke dalam tabung reaksi, diinkubasi kembali selama 25 menit pada suhu kamar. Kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang hasil optimum. Tabung KB, larutan dapar fosfat dan L-DOPA, masker *peel-off* dipipet ke dalam tabung reaksi, kemudian diinkubasi pada suhu kamar selama 35 menit. Kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang hasil optimasi. Tabung S, larutan dapar fosfat dan L-DOPA, aqua destillata dipipet ke dalam tabung reaksi, kemudian diinkubasi pada suhu kamar selama 10 menit. Setelah itu ditambahkan larutan tirosinase ke dalam tabung reaksi, diinkubasi kembali selama 25 menit pada suhu kamar.

Kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang hasil optimasi. Tabung KS, larutan dapar fosfat dan L-DOPA, masker *peel-off* ekstrak kulit buah jeruk nipis dipipet ke dalam tabung reaksi, kemudian diinkubasi pada suhu kamar selama 35 menit. Kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang hasil optimasi. Nilai aktivitas penghambatan enzim tirosinase diperoleh dengan menghitung penghambatan dopakrom yang terbentuk.

Uji Penghambat Tirosinase Dari Sediaan Masker Gel Ekstrak Kulit Jeruk Nipis. Masker gel ditimbang sebanyak 300 mg kemudian dilarutkan dengan 10 ml etanol. Disiapkan 4 buah tabung reaksi, larutan dapar fosfat pH 6,8, larutan L-DOPA 2,5 mM, dan larutan tirosinase (496 unit/ml) seperti terlihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Komposisi bahan yang digunakan dalam Uji Penghambatan Tirosinase

Bahan	Tabung (µL)			
	B	KB	S	KS
Larutan Dapar Fosfat	2200	2200	2200	2200
L-DOPA (2,5 mM)	666	666	666	666
Larutan Asam Kojat (kontrol positif)	-	-	200	200
Basis masker <i>peel-off</i> (kontrol negatif)	-	-	200	200
Masker <i>peel-off</i> ekstrak kulit buah jeruk nipis	-	-	200	200
Tirosinase	184	-	184	-

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penapisan Fitokimia. Penapisan fitokimia ekstrak etanol kulit jeruk nipis dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder yang terkandung pada ekstrak. Hasil penapisan menunjukkan bahwa dalam ekstrak etanol kulit jeruk nipis positif mengandung metabolit sekunder flavonoid, alkaloid, tanin, saponin.

Organoleptis. Pemeriksaan meliputi bentuk, bau, rasa, dan warna. Hasil dapat pemeriksaan organoleptis ekstrak kulit jeruk nipis dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Evaluasi Fisik Terhadap Ekstrak Kental Kulit Jeruk Nipis

No	Jenis	Uji organoleptik			
		Bentuk	Bau	Warna	Rasa
1.	Serbuk	Serbuk Halus	Khas	Kuning hingga hijau	Pahit
2.	Ekstrak kental	Kental	Khas	Kuning tua	Pahit

Hasil dari pemeriksaan organoleptis masker gel *peel-off* mengandung ekstrak (F2 dan F3) keseluruhan berwarna coklat, berbau khas jeruk, serta kedua masker gel *peel-off* terlihat tidak homogen. Kemungkinan ketidakhomogen masker gel *peel-off* pada F2 dan F3 dikarenakan pada saat mencampurkan HPMC dengan PVA tidak teraduk hingga merata, sehingga masih terbentuk butiran endapan. Sedangkan formula yang tidak mengandung ekstrak (F1) terlihat jernih (tidak berwarna), tidak berbau, serta masker gel *peel-off* terlihat homogen. Perbedaan warna yang terlihat disebabkan karena warna dari ekstrak kulit jeruk nipis, sehingga pada formula yang tidak ada ekstrak terlihat lebih jernih dibandingkan dengan formula dengan ekstrak.

Kecepatan Mengering. Waktu mengering masker gel berkisar antara 15 menit sampai 20 menit. Hasil yang diperoleh untuk waktu mengering adalah F1 30, F2 16 dan F3 17 menit. Formula 2 dan 3 masih dalam nilai yang dipersyaratkan, namun F1 tidak sesuai persyaratan.

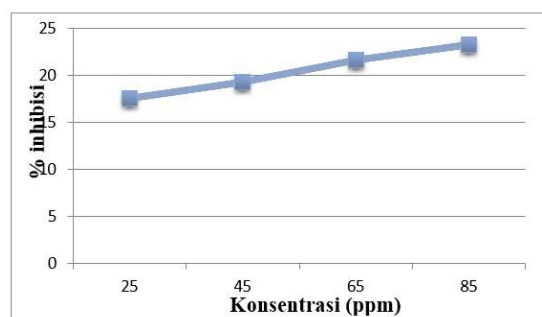
Uji pH. Nilai pH dari ketiga sediaan masker gel *peel-off* berkisar antara 5,65 sampai 6,38. Sediaan masker gel yang mengandung ekstrak memiliki pH yang lebih asam dibandingkan dengan sediaan yang tidak mengandung ekstrak. Dari data yang dihasilkan, nilai pH ketiga sediaan masker gel masih dalam rentang pH normal kulit yaitu 4,5-6,5. Masker gel sebaiknya memiliki pH yang sesuai dengan pH yang sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5-6,5 karena jika gel memiliki pH yang terlalu basa maka dapat menyebabkan kulit menjadi kering, sedangkan jika pH terlalu asam akan

menimbulkan iritasi kulit

Viskositas. Pada pemeriksaan viskositas masker gel *peel-off* menggunakan Viscometer Brookfield DV-E LV dengan spindle s63 dan Rpm 10, 20, 30, 50, 60. Dari uji viskositas masker gel *peel-off* ekstrak kulit jeruk nipis pada formula 2 (ekstrak 15%) viskositas yang diperoleh lebih tinggi dibandingkan formula 3 (ekstrak 25%). Hal ini mungkin disebabkan karena konsentrasi ekstrak yang digunakan semakin tinggi namun konsentrasi gelling agent nya tetap, sehingga mengakibatkan encernya sediaan gel.

Uji Aktivitas Inhibitor Tirosinase. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum. Berdasarkan hasil pengukuran, diperoleh puncak serapan yang tertinggi yang merupakan hasil panjang gelombang maksimum pada 478,5 nm. Puncak serapan tertinggi menunjukkan pembentukan dopakrom yang paling banyak.

Kurva Perbandingan Konsentrasi ekstrak (ppm) dengan % inhibisi terlihat pada Gambar 1.



Hasil Uji Penghambat Tirosinase dari Masker Gel Ekstrak Kulit Jeruk Nipis. Untuk menghindari pengaruh bahan eksipien yang digunakan dalam formulasi masker gel pada uji aktivitas, maka digunakan masker gel kontrol negatif dengan kandungan bahan eksipien yang sama dengan masker gel yang mengandung ekstrak kulit jeruk nipis.

Dalam uji aktivitas inhibitor tirosinase asam kojat digunakan sebagai kontrol positif. Asam kojat dipilih sebagai kontrol positif karena merupakan bahan yang paling banyak digunakan dalam penelitian inhibitor tirosinase. Asam kojat adalah inhibitor yang memiliki efek inhibisi dan kestabilan yang besar dalam suatu produk kosmetik⁽¹⁸⁾.

Dari Tabel 5 didapatkan bahwa rata-rata persen inhibisi tirosinase masker gel formula 2 yang mengandung ekstrak kulit jeruk nipis 15 % sebesar 17,89 %, sedangkan pada masker gel formula 3 yang mengandung ekstrak kulit jeruk nipis 25 % sebesar 18,86 %. Besarnya nilai persen inhibisi tergantung konsentrasi ekstrak yang digunakan. Masker gel formula 3 yang mengandung ekstrak kulit jeruk nipis

lebih banyak dibanding dengan masker gel formula 2. Kontrol positif memiliki nilai rata-rata persen inhibisi tirosinase sebesar 18,03 %. Besarnya nilai persen inhibisi kontrol positif masih lebih kecil nilainya dibandingkan dengan masker gel yang mengandung ekstrak sehingga dapat dikatakan masker gel yang

mengandung ekstrak jeruk nipis memiliki aktivitas inhibitor tirosinase yang lebih besar. Artinya dalam ekstrak kulit jeruk nipis dengan konsentrasi tinggi mempunyai daya inhibisi yang tinggi dibandingkan dengan gel tanpa ekstrak.

Tabel 5. Nilai Persen Inhibisi Tirosinase Masker Gel Ekstrak Kulit Jeruk Nipis

Sampel	Serapan				% Inhibisi
	B	KB	S	KS	
Asam Kojat (Kontrol Positif)	0,560	0,059	0,461	0,052	18,36
	0,572	0,052	0,475	0,048	17,69
Formula 2	0,567	0,085	0,467	0,075	18,67
	0,574	0,095	0,480	0,086	17,12
Formula 3	0,561	0,075	0,476	0,082	18,73
	0,548	0,069	0,468	0,079	18,99
Formula 1 (Kontrol Negatif)	0,528	0,045	0,549	0,071	1,04
	0,536	0,044	0,557	0,075	2,03

SIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa masker peel off ekstrak kulit jeruk nipis memiliki sifat fisik yang sesuai dengan persyaratan farmasetika dan F3 dengan konsentrasi ekstrak 25% memiliki daya inhibisi yang tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Okwu. Citrus fruits: A rich source of phytochemicals and their roles in human health. *Int J Chem Sci*. 2008.6(2): 451-471
- Abrahami, A. In vitro antioxidant, anti-diabetic, cholinesterase and tyrosinase inhibitory potential of fresh juice from Citrus hystrix and C.maxima fruits. School of Life Sciences. Department of Environmental Sciences. Bharathiar University. Coimbatore. 2014 641 046. Tamil Nadu. India
- Sasaki. K dan Yoshizaki F. Nobiletin as a tyrosinase inhibitor from the peel of citrus fruit. *Biol Pharm Bull*. 2002. 25: 806-808
- Costin, G. E., and Hearing, V. J. Human Skin Pigmentation: Melanocytes Modulated Skin Color in Response to Stress. *FASEB Journal*. 2007. 21(4):976-94.
- Khasanah. I. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanolik Kulit buah Jeruk Nipis (Citrus aurantifolia) Dengan Metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil). Semarang: Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang. 2014.
- Hindun. S. Potensi Limbah Kulit Jeruk Nipis (Citrus aurantifolia) Sebagai Inhibitor Tirosinase. Jawa Barat: Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jawa Barat. 2017
- Reny, S.S., D. Mulyati, A. Gadri. Formulasi sediaan masker gel peel off ekstrak daun pepaya (Carica Papaya L) sebagai antijerawat dan uji aktivitasnya terhadap bakteri Propionibacterium acne. *Prosiding Penelitian SpeSIA Unisba*. 2015. 662 – 670
- Departemen Kesehatan RI. Farmakope Herbal Indonesia. Edisi 1. Jakarta. 2008. Hlm: 169-175
- Eliyanoor Basyar. Penuntun Praktikum Farmakognosi Mikroskopik dan Makroskopik. Jakarta. Binu Ilmu Mandiri. 2012
- Departemen Kesehatan RI. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Direktorat Jendral Pengawasan Obat Dan Makanan Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, Jakarta. 2000. Hlm. 31-32
- Sudarmadji, S.; Haryono B.; Suhardi. Prosedur Analisis untuk Bahan Makanan dan Pertanian. Yogyakarta. Liberty. 2003.
- Martin, A., J. Swarbrick, and A Cammarata. Farmasi Fisik: Dasar-dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetik. Edisi Ketiga. Penerjemah: Yoshita. Jakarta: UI Press. 1993. Hal. 1124-1187.
- Ardana M Vebry A, dan Arsyik I. Formulasi dan Optimasi gel HMPC (Hidroxy Propyl Methyl Cellulose) dengan Berbagai Variasi Konsentrasi. Kalimantan Timur. Dalam: *Jurnal Trop Pharm Chem*. 2015. Vol.3 No. 2 p-ISSN 2087-7099, e-ISSN 2407-6090. Hlm.4-11
- Rasyad AA, Frenny Z, dan Ni Wayan LS. Formulasi dan Uji Aktivitas Anti Bakteri Masker Peel-off Serbuk Getah Pepaya Muda dan Madu Hitam. 2016.
- Departemen Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Edisi V. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 2014. Hlm. 24, 1071
- Arung, E. T., K. Shimizu., and R. Kondo. Inhibitory Effect of Artocarpone from Artocarpus heterophyllus on Melanin Biosynthesis. *J. Biol. Pharm. Bull*. 2006.
- Chang TS. Tyrosinase and Tyrosinase Inhibitor. *Journal of Biocatalysis and Biotransformation*. 2012. 1 (2): 1-2

18. Hasemi SM, Emami S. Kojic Acid-derived Tyrosinase Inhibitors: Synthesis and Bioactivity. *Pharmaceutical and Biomedical Research*. 2015.1(1): 1-17