

## RESEARCH ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.22487/ghidza.v7i1.617>**Analisis Senyawa Fitokimia, Organoleptik, Uji Aktivitas Inhibisi Enzim Tirosinase Minyak Biji Argan (*Argan spinosa* L.) dan Ekstrak Akar Murbei (*Morus Alba* L.) Sebagai *Whitening Agent* Pada Kulit**Rina Hijayanti<sup>\*1</sup>, Deni Rahmat<sup>1</sup>, Ratna Djamil<sup>1</sup><sup>1</sup>Magister Farmasi, Universitas Pancasila, IndonesiaAuthor's Email Correspondence (\*): [rinahijayanti190414@gmail.com](mailto:rinahijayanti190414@gmail.com)**Abstrak**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengembangkan formulasi sediaan nanoemulgel yang mengandung nanoemulsi kombinasi minyak biji argan dan ekstrak akar murbei yang memiliki aktivitas penghambat enzim tirosinase, serta memberikan manfaat gizi dan meningkatkan kesehatan kulit. Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimen. Bahan aktif yang digunakan adalah akar murbei (*Morus alba* L.) yang diperoleh dari perkebunan bogor dan minyak biji argan (*Argania Spinosa* L.) yang diperoleh dari PT. Nardevchem. Bahan uji yaitu enzim tirosinase yang diperoleh dari Laboratorium Pusat Studi Biofarmaka. Hasil penetapan penapisan fitokimia dari ekstrak minyak biji argan dan akar murbei menunjukkan bahwa minyak biji argan dan akar murbei mengandung alkaloid, saponin, tannin, fenolik, flavonoid, glikosida, triterpenoid. Hasil uji aktivitas inhibisi enzim tirosinase menunjukkan bahwa formula nanoemulgel memiliki potensi yang signifikan dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase. Penambahan nanoemulsi minyak biji argan dan ekstrak akar murbei dalam formula nanoemulgel memberikan kontribusi positif terhadap efek inhibisi enzim tyrosinase. Formula terbaik yaitu formula II karena mempunyai zeta potensial dan TEM yang paling kecil.

**Kata Kunci:** Fitokimia, Organoleptik, Enzim Tirosinase, Minyak Biji Argan, Ekstrak Akar Murbei**How to Cite:**

Hijayanti, R., Rahmat, D., & Djamil, R. (2023). Analisis Senyawa Fitokimia, Organoleptik, Uji Aktivitas Inhibisi Enzim Tirosinase Minyak Biji Argan (*Argan spinosa* L.) dan Ekstrak Akar Murbei (*Morus Alba* L.) Sebagai *Whitening Agent* Pada Kulit. *Ghidza: Jurnal Gizi Dan Kesehatan*, 7(1), 157-165. <https://doi.org/10.22487/ghidza.v7i1.617>

**Published by:**

Tadulako University

**Address:**Soekarno Hatta KM 9. Kota Palu, Sulawesi Tengah,  
Indonesia.**Phone:** +628525357076**Email:** [ghidzajurnal@gmail.com](mailto:ghidzajurnal@gmail.com)**Article history :**

Received : 13 01 2023

Received in revised form : 25 05 2023

Accepted : 14 06 2023

Available online 27 06 2023

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

**Abstract**

The aim of this research was to develop a nanoemulgel formulation containing a combination of argan seed oil nanoemulsion and mulberry root extract, which has tyrosinase inhibitory activity and provides nutritional benefits while improving skin health. This study was an experimental research. The active ingredients used were mulberry root (*Morus alba* L) obtained from a plantation in Bogor, and argan seed oil (*Argania Spinosa* L) obtained from PT. Nardevchem. The test material used was tyrosinase enzyme obtained from the Central Laboratory of Bioactive Compound Studies. The phytochemical screening of argan seed oil and mulberry root extract revealed the presence of alkaloids, saponins, tannins, phenolics, flavonoids, glycosides, and triterpenoids. The results of the tyrosinase enzyme inhibition activity showed that the nanoemulgel formulation had a significant potential in inhibiting the activity of tyrosinase enzyme. The addition of argan seed oil nanoemulsion and mulberry root extract in the nanoemulgel formulation contributed positively to the inhibitory effect on the tyrosinase enzyme. The best formula was formula II, as it had the smallest zeta potential and TEM values.

**Keywords:** Phytochemicals, Organoleptic, Tyrosinase Enzyme, Argan Seed Oil, Mulberry Root Extract

---

**I. PENDAHULUAN**

Produk whitening agent secara komersial tersedia untuk keperluan kosmetik agar mendapatkan penampilan kulit yang lebih cerah. Namun, penting juga untuk mempertimbangkan unsur gizi dan kesehatan kulit dalam pengembangan produk tersebut. Oleh karena itu, beberapa bahan kimia yang berasal dari tumbuhan telah diuji coba sebagai kosmetik dan produk farmaseutikal yang tidak hanya bekerja mencegah produksi berlebih dari melanin di lapisan epidermal, tetapi juga memberikan manfaat gizi dan meningkatkan kesehatan kulit (M.T.H. Khan 2012).

Whitening agent atau agen pemutih ini bekerja sebagai penghambat pematangan enzim tirosinase atau menghambat pigmen granul (melanosom) dari melanosit ke keratinosit disekitarnya (Smit, Vicanova, and Pavel 2009). Berbagai jenis inhibitor tirosinase telah diuji sebagai cara untuk mencegah overproduksi melanin dalam lapisan epidermis (Batubara et al. 2010). Tirosinase adalah enzim pembatas laju yang terkait dengan sintesis melanin dalam melanosit. Penghambatan aktivitas tirosinase (monophenolase dan diphenolase) akan menurunkan sintesis melanin (Batubara et al. 2011). Melanin diproduksi dan disimpan di dalam melanosit pada kompartemen melanosomal dan diangkut melalui dendrit ke lapisan keratinosit (Cooksey et al. 1997).

Pembentukan melanin merupakan faktor penting bagi perkembangan warna kulit manusia, dan penghambatan pembentukan melanin dapat menyebabkan berkurangnya kegelapan kulit. Salah satu pendekatan untuk menghambat pembentukan melanin dalam tubuh manusia adalah dengan menggunakan agen antioksidan, menghambat migrasi melanin dari sel ke sel dan aktivitas hormonal, serta menghambat tirosinase secara langsung (Slominski et al. 2004), (Narayanaswamy, Duraisamy, and Balakrishnan 2011). Oleh karena itu, pengetahuan tentang jenis penghambatan enzim tirosinase ini menjadi penting untuk mencapai efek aktifitas whitening kulit yang lebih baik (Parvez et al. 2007), (Hariana 2008).

Salah satu tumbuhan berkhasiat obat dan sering digunakan oleh masyarakat Indonesia adalah murbei (*Morus alba* L). Secara empiris, *M. alba* telah digunakan dalam pengobatan demam, hipertensi, dan diabetes mellitus (Hariana 2008). Akar dari tanaman ini mengandung Mulberroside A (Setiawan 1999). Oxyresveratrol adalah aglikon mulberroside A yang memiliki berbagai bioaktivitas. Oxyresveratrol

menunjukkan aktivitas penghambatan tirosinase yang kuat, sehingga mungkin cocok digunakan sebagai zat pemutih kulit dan aditif anti-kecoklatan (Hariana 2008),(Zheng et al. 2010). Dalam penelitian ini, kami juga mengkombinasikan minyak biji argan yang berasal dari buah pohon Argan (*Argania spinosa*) yang tumbuh di wilayah Maroko, Afrika Utara. Minyak biji argan mengandung berbagai zat gizi bermanfaat seperti vitamin E dan asam lemak. Selain itu, minyak biji argan memiliki efek depigmenting yang menghambat enzim tirosinase, seperti asam lemak bebas, tokoferol, dan kemampuan karoten untuk melindungi kulit dari sinar matahari(Villareal et al. 2013).

Penerapan teknologi nano semakin banyak digunakan dalam berbagai bidang, termasuk kosmetik dan perawatan kulit, dikarenakan sifatnya yang khas, yaitu memiliki ukuran partikel yang kecil, bidang antarmuka yang tinggi, dan penampilan yang transparan atau tembus cahaya (Lin et al. 2020). Nanoemulsi merupakan sistem penghantaran nano yang berupa dispersi halus minyak dalam air atau air dalam minyak dengan ukuran partikel dalam kisaran 50-1000 nm(Walters 2002). Fase air, fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan menunjukkan komponen utama dari nanoemulsi (Sherwood 2001). Nanoemulsi memiliki banyak hambatan dalam menghantarkan obat secara efektif ke dalam kulit, dikarenakan rendahnya viskositas dan daya sebar sehingga tidak nyaman untuk digunakan. Untuk mengatasi permasalahan tersebut maka dilakukan pendekatan dengan menggabungkan nanoemulsi dengan basis gel (Ansel, Popovich, and Allen 2013). Dalam penelitian ini, kami bertujuan untuk mengembangkan formulasi nanoemulgel yang mengandung ekstrak akar murbei (*Morus alba* L.) dan minyak biji argan (*Argania Spinosa* L.) yang memiliki aktivitas penghambat enzim tirosinase, serta memberikan manfaat gizi dan meningkatkan kesehatan kulit. Emulgel adalah emulsi, baik itu air dalam minyak ataupun minyak dalam air, yang dibuat menjadi sediaan gel dengan mencampurkan agen penggumpal (gelling agent) (Touitou and Barry 2007).

Dengan demikian, tujuan penelitian ini adalah untuk mengembangkan formulasi sediaan nanoemulgel yang mengandung nanoemulsi kombinasi minyak biji argan dan ekstrak akar murbei yang memiliki aktivitas penghambat enzim tirosinase, serta memberikan manfaat gizi dan meningkatkan kesehatan kulit.

## II. METODE

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimen. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan januari 2020 sampai agustus 2021 di laboratorium skripsi fakultas farmasi Universitas Pancasila, Jakarta selatan. Penelitian ini menggunakan alat-alat seperti maserator, vacuum rotary evaporator, water bath, timbangan analitik, oven, pH meter, Vixkometer Brookfielt RV dan peralatan gelas di laboratorium. Bahan aktif yang digunakan adalah akar murbei (*morus alba* L) yang diperoleh dari perkebunan bogor dan minyak biji argan (*Argania Spinosa* L) yang diperoleh dari PT. Nardevchem. Bahan uji yaitu enzim tirosinase yang diperoleh dari Laboratorium Pusat Studi Biofarmaka dan bahan tambahan yang digunakan adalah tween 80, kremopor, phenoxy etanol,natrium metabisulfit, tea, imwitor 743, polipropilen glikol, karbopol 940, fragrance dan air suling.

### **Pembuatan Ekstrak Akar Murbei dan minyak biji argan (*Argania Spinosa L*)**

Sebanyak 1 kg serbuk akar murbei diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan alkohol 70 % sebanyak 5 L selama 3 jam kemudian disaring, ampas dimaserasi kembali, dilakukan maserasi 5 – 7 kali hingga hampir sempurna. Hasil ekstraksi dievaporasi dalam rotary evaporator sampai didapat ekstrak kental. sampai diperoleh ekstrak kental, yang dilakukan di Laboratorium Universitas Pancasila. Penelitian ini menggunakan minyak biji argan (*Argania Spinosa L*) yang diperoleh dari PT.Nardev.

### **Penapisan fitokimia terhadap ekstrak akar murbei (*morus alba L.*)**

Penapisan fitokimia dilakukan di Laboratorium Baalai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat. Penapisan fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder dari ekstrak yang diuji. Pengujian kualitatif meliputi pengujian flavonoid, saponin, fanin, alkaloid, fenolik, triterpenoid, dan glikosida

### **Uji aktivitas penghambatan enzim tirosinase menggunakan microplate reader dan perhitungan persentase penghambatan**

Uji penghambatan enzim tirosinase ditentukan dengan menggunakan absorbansi menggunakan microplate reader pada panjang gelombang optimum. Absorbansi yang terukur merupakan absorbansi yang terukur merupakan absorbansi pembentukan dopakrom. IC50 dihitung dengan menggunakan absorbansi persamaan regresi linier, konsentrasi sample (dalam logaritma) sebagai sumbu x dan persen penghambatan (% inhibisi) ssebagai sumbu y. Dari persamaan  $y=a+bx$  dihitung IC50.

### **Pembuatan nanoemulsi minyak biji argan (*Argania Spinosa L*) dan ekstrak akar murbei (*morus alba L.*)**

Pada peneltitian ini, pembuatan nanoemulsi menggunakan metode emulsifikasi spontan. Terlebih dahulu dibuat masing-masing komponen nanoemulsi, selanjutnya kedua komponen tersebut dicampurkan dengan menggunakan magnetic stirrer. Prosedur pembuatan nanoemulsi sebagai berikut: Ditimbang masing-masing bahan terlebih dahulu. Pembuatan 2 fase Fase A yaitu minyak biji argan (*Argania Spinosa L*) dilarutkan oleh tween 80 Imwitor 742 , kemudian Fase B yaitu ekstrak akar murbei (*morus alba L.*) dilarutkan dengan etanol, Tween 80, imwitor 742, kremopor dan PPG 400.Lalu dimasukkan kedalam fase A kedalam fase B sedikit demi sedikit lalu ditambah aquades sambil terus diaduk menggunakan magnetic stirrer dan di stirrer selama 2 jam, kemudian dilanjutkan dengan sonikasi selama 1 jam.

### **Pemeriksaan organoleptik dan homogenitas**

Pemeriksaan organoleptik sediaan meliputi warna dan bau, sedangkan homogenitas sediaan emulgel bisa dilihat dengan cara sediaan emulgel tersebut dioleskan diatas kaca objek dikatupkan odengan kaca objek lain, lalu diamati apakah emulgel yang dibuat sudah homogeny atau tidak.

### **Pemeriksaan viskositas**

Penentuan viskositas bertujuan untuk mengetahui adanya perubahan kekentalan pada sediaan emulgel yang dibuat. Penentuan viskositas ini dilakukan dengan mengamai angka RV dengan kecepatan

tertentu. Emulgel diturunkan sehingga batas spindle tercelup ke dalam sediaan nanoemulgel, nyalahkan alat sehingga jarum viscometer menunjukkan pada satu skala yang konstan.

### III. HASIL

Tabel 1.  
Hasil Identifikasi Senyawa Kimia Akar Murbei

No.	Kandungan Kimia	Hasil Identifikasi
1.	Alkaloid	+
2.	Saponin	+
3.	Tanin	+
4.	Fenolik	+
5.	Flavonoid	+
6.	Triterpenoid	+

Alkaloid, saponon, tanin, fenolik, glikosida dan triterpenoid melalui uji skrining fitokimia ini yang menghambat enzim tirosinase yaitu terdapat dalam ekstrak akar murbei kemungkinan dalam senyawa stilbenoid terpenilasi baru (oksireveratol) (tabel 1).

Tabel 2.  
Uji Aktivitas Inhibisi Enzim Tirosinase Secara In Vitro Terhadap Formula I, II, & III Nanoemulgel Yang Mengandung Nanoemulsi Kombinasi Minyak Biji Argan Dan Ekstrak Akar Murbei

Zat Uji	Konsentrasi (ppm)	Aktivitas inhibisi	Persamaan Regresi	IC <sub>50</sub> µ/ml
F I	2000	37,601	$Y=3,4839\ln(x)+14,247 R^2= 0,978$	28634
	1000	37,531		
	500	37,286		
	250	37,006		
	125	35,047		
	62,5	27,247		
	31,25	22,665		
F II	2000	39,979	$Y=5,776\ln(x)-1,332R^2= 0,9048$	7238,14
	1000	37,321		
	500	36,166		
	250	34,173		
	125	28,122		
	62,5	23,959		
	31,25	14,201		
F III	2000	48,199	$Y=5,5868\ln(x)+5,4591 R^2= 0,9958$	2900,17
	1000	44,071		
	500	39,314		
	250	36,481		
	125	33,263		
	62,5	28,087		
	31,25	24,729		

Berdasarkan Tabel 2, hasil uji aktivitas enzim tirosinase pada nanoemulgel formula I menunjukkan persentase inhibisi sebesar 37,601%, 37,531%, 37,286%, 37,006%, 35,047%, 27,247%, dan 22,665% dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 28634 µ/m. Pada nanoemulgel formula II, persentase inhibisi yang diperoleh adalah 39,979%, 37,321%, 36,166%, 34,173%, 28,122%, 23,959%, dan 14,201% dengan IC<sub>50</sub> sebesar 7238,14 µ/ml. Sementara itu, pada nanoemulgel formula III, persentase inhibisi adalah 48,199%, 44,071%, 39,314%, 36,481%, 33,263%, 28,087%, dan 24,729%, dengan IC<sub>50</sub> sebesar 2900,17 µ/ml. Dari hasil ini dapat dilihat bahwa ketiga formula nanoemulgel memiliki aktivitas penghambatan enzim tirosinase, namun formula III menunjukkan persentase inhibisi yang paling tinggi dan memiliki IC<sub>50</sub> yang paling rendah, menunjukkan potensi yang lebih baik dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase.

Tabel 3.  
Pemilihan Formula Terbaik Nanoemulsi

BAHAN BAKU	F I (%)	F II (%)	F III (%)
<b>Fase A</b>			
Minyak biji argan	13,33	13,833	13,833
Tween 80	13,33	13,833	11,067
Imwitor	13,33	14,4	13,333
<b>Fase B</b>			
Ekstrak akar murbei	0,3	0,2	1,333
Etanol	2	6,666	7
Tween 80	4,05	13,333	4,167
<b>Fase C</b>			
Imwitor	3,333	3,333	3,5
Kremophor	3,333	3,333	3,4
Polipropilenglikol	3,333	3,333	13,367
Aquadetilata	Ad 100	Ad 100	Ad 100

Tabel 3 menunjukkan bahwa Formula terbaik yaitu formula II karena mempunyai zeta potensial dan TEM yang paling kecil.

Tabel 4.  
Hasil pemeriksaan organoleptik nanoemulgel

Suhu penyimpanan	Waktu penyimpanan (minggu ke-)	Organoleptik											
		Blanko			Formula 1			Formula 2			Formula 3		
		W	B	T	W	B	T	W	B	T	W	B	T
Kamar	0	E	A	L	S	A	L	S	A	L	S	A	L
	1	E	A	L	S	A	L	S	A	L	S	A	L
	2	E	A	L	S	A	L	S	A	L	S	A	L
	3	E	A	L	S	A	L	S	A	L	S	A	L
	4	E	A	L	S	A	L	S	A	L	S	A	L
40°C	0	E	A	L	S	A	L	S	A	L	S	A	L
	1	E	A	L	S	A	L	S	A	L	S	A	L
	2	E	A	L	S	A	L	S	A	L	S	A	L
	3	E	A	L	S	A	L	S	A	L	S	A	L
	4	E	A	L	S	A	L	S	A	L	S	A	L

Keterangan W: Warna B: Bau T: Tekstur S: Putih susu E: Tidak berwarna A: Aroma Parfum L: lembut

Hasil evaluasi organoleptik sediaan nanoemulgel dapat dilihat pada tabel 4 sediaan emulgel yang telah diformulasikan diperiksa organoleptiknya untuk memastikan sediaan nanoemulgel dapat diterima dan nyaman digunakan karena mengandung ekstrak nanoemulsi minyak biji argan dan akar murbei dengan konsentrasi 5%. Berdasarkan hasil evaluasi fisik organoleptik, variasi konsentrasi dari karbomer 94,0% tidak mempengaruhi warna, bau dan tekstur dari sediaan emulgel.

Tabel 5.  
Hasil pemeriksaan organoleptik nanoemulgel

Suhu Penyimpanan	Waktu Penyimpanan (Minggu Ke-)	Organoleptik			
		Blanko	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Kamar	0	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
	1	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
	2	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
	3	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
	4	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
40°C	0	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
	1	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
	2	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
	3	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
	4	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen

Tabel 5 menunjukkan bahwa hasil evaluasi mutu fisik homogenitas sediaan emulgel, baik pada formula I, II, dan III memiliki hasil yang homogen. Dapat dikatakan homogen karena pada pengamatan yang dilakukan secara visual dengan menggunakan kaca objek menunjukkan permukaan yang halus, begitu juga pada saat dioleskan pada permukaan kulit.

#### IV. PEMBAHASAN

Melalui uji skrining fitokimia, ditemukan bahwa ekstrak akar murbei mengandung senyawa-senyawa seperti alkaloid, saponin, tanin, fenolik, glikosida, dan triterpenoid. Senyawa-senyawa ini telah terbukti memiliki potensi dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase. Dalam konteks ini, kemungkinan terdapat senyawa stilbenoid terprenilasi baru, seperti oksireveratol, yang bertanggung jawab atas aktivitas penghambatan enzim tirosinase pada ekstrak akar murbei. Stilbenoid terprenilasi, termasuk oksireveratol, telah dilaporkan memiliki sifat penghambatan tirosinase yang kuat (Charissa, Djajadisastra, and Elya 2016).

Hasil uji aktivitas inhibisi enzim tirosinase menunjukkan bahwa formula nanoemulgel ini memiliki potensi yang signifikan dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase. Penambahan nanoemulsi minyak biji argan dan ekstrak akar murbei dalam formula nanoemulgel memberikan kontribusi positif terhadap efek inhibisi enzim tyrosinase. Aktivitas inhibisi enzim tirosinase secara *in vitro* diukur dengan nilai IC50 (konsentrasi yang menghasilkan 50% inhibisi). Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula nanoemulgel dengan kandungan nanoemulsi minyak biji argan dan ekstrak akar murbei memiliki nilai IC50 yang rendah, menunjukkan efektivitas dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase. Hal ini mengindikasikan bahwa kombinasi minyak biji argan dan ekstrak akar murbei dalam formula nanoemulgel memiliki potensi sebagai agen pemutih kulit yang efektif. Penghambatan enzim tirosinase dapat mengurangi produksi melanin dalam kulit, yang pada gilirannya dapat membantu meningkatkan penampilan kulit yang lebih cerah dan mencerahkan warna kulit secara keseluruhan (Hindun et al. 2017). Flavanoid dapat menghambat proses melanogenesis yang dapat mencegah kerusakan kulit (Chatatikun and Chiabchalard 2017). Penelitian lainnya menunjukkan bahwa nilai IC50 ekstrak etanol daun keladi tikus menunjukkan adanya potensi terhadap aktivitas penghambatan tyrosinase (Sholikha, Wahyuningtyas, and Puspitasari 2023).

Namun, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanisme yang terlibat dalam aktivitas inhibisi enzim tirosinase oleh formula nanoemulgel ini. Selain itu, uji aktivitas tersebut dilakukan secara *in vitro*, sehingga diperlukan penelitian lanjutan untuk menguji efektivitas dan keamanan formula nanoemulgel ini pada model *in vivo* serta pengujian klinis pada manusia.

#### V. KESIMPULAN

Hasil penetapan penapisan fitokimia dari ekstrak minyak biji argan dan akar murbei menunjukkan bahwa minyak biji argan dan akar murbei mengandung alkaloid, saponin, tannin, fenolik, flavonoid, glikosida, triterpenoid. Hasil uji aktivitas inhibisi enzim tirosinase menunjukkan bahwa formula nanoemulgel memiliki potensi yang signifikan dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase.

Penambahan nanoemulsi minyak biji argan dan ekstrak akar murbei dalam formula nanoemulgel memberikan kontribusi positif terhadap efek inhibisi enzim tirosinase.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, Howard C., Nicholas G. Popovich, and Loyd V Allen. 2013. *Bentuk Sediaan Farmasetis Dansitem Penghantaran Obat*. 9th ed. edited by H. Lucia and F. Kuncoro. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Batubara, I., L. K. Darusman, T. Mitsunaga, H. Aoki, M. Rahminiwati, E. Djauhari, and K. Yamauchi. 2011. "Flavonoid from Intsia Palembanica as Skin Whitening Agent." *Journal of Biological Sciences* 11(8):475–80. doi: 10.3923/JBS.2011.475.480.
- Batubara, I., L. K. Darusman, T. Mitsunaga, M. Rahminiwati, and E. Djauhari. 2010. "Potency of Indonesian Medicinal Plants as Tyrosinase Inhibitor and Antioxidant Agent." *Journal of Biological Sciences* 10(2):138–44. doi: 10.3923/JBS.2010.138.144.
- Charissa, Meiliana, Joshita Djajadisatra, and Berna Elya. 2016. "Antioxidant Activity Assay, Inhibition of Tyrosinase and Efficacy Test of Gel Containing Taya Cortex (Nuclea Subdita) Extract on Human Skin." *Jurnal Kefarmasian Indonesia* 6(2):98–107.
- Chatatikun, Moragot, and Anchalee Chiabchalard. 2017. "Thai Plants with High Antioxidant Levels, Free Radical Scavenging Activity, Anti-Tyrosinase and Anti-Collagenase Activity." *BMC Complementary and Alternative Medicine* 17(1):487. doi: 10.1186/s12906-017-1994-7.
- Cooksey, Christopher J., Peter J. Garratt, Edward J. Land, Stan Pavel, Christopher A. Ramsden, Patrick A. Riley, and Nico P. M. Smit. 1997. "Evidence of the Indirect Formation of the Catecholic Intermediate Substrate Responsible for the Autoactivation Kinetics of Tyrosinase." *Journal of Biological Chemistry* 272(42):26226–35. doi: 10.1074/JBC.272.42.26226.
- Hariana, H. Arief. 2008. *Tumbuhan Obat Dan Khasiat*. 2nd ed. Jakarta: Penebar Swadaya Grup.
- Hindun, Siti, Taofik Rusdiana, Marline Abdasah, and Reti Hindritiani. 2017. "Potensi Limbah Kulit Jeruk Nipis (Citrus auronfolia) Sebagai Inhibitor Tirosinase." *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 4(2):64–69. doi: 10.15416/ijpst.v4i2.12642.
- Lin, Jen Wen, Hsiu Me Chiang, Yi Chun Lin, and Kuo Ching Wen. 2020. "Natural Products with Skin - Whitening Effects." *Journal of Food and Drug Analysis* 16(2):8. doi: 10.38212/2224-6614.2366.
- M.T.H. Khan. 2012. "Novel Tyrosinase Inhibitors From Natural Resources - Their Computational Studies." *Current Medicinal Chemistry* 19(14):2262–72. doi: 10.2174/092986712800229041.
- Narayanawamy, Nithya, Arun Duraisamy, and K. Balakrishnan. 2011. "Screening of Some Medicinal Plants for Their Antityrosinase and Antioxidant Activities." *International Journal of PharmTech Research* 3(2):1107–12.
- Parvez, Shoukat, Moonkyu Kang, Hwan Suck Chung, and Hyunsu Bae. 2007. "Naturally Occurring Tyrosinase Inhibitors: Mechanism and Applications in Skin Health, Cosmetics and Agriculture Industries." *Phytotherapy Research : PTR* 21(9):805–16. doi: 10.1002/PTR.2184.
- Setiawan, Dalimartha. 1999. *Atlas Tumbuhan Obat Tradisiona*; edited by Aby Nahdah. Puspa Swara.
- Sherwood, Lauralee. 2001. *Fisiologi Manusia Dari Sel Kesistem*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Sholikha, Munawarohthus, Wahyuningtyas, and Lia Puspitasari. 2023. "Uji Aktivitas Penghambatan Enzim Tirosinase Oleh Ekstrak Etanol Daun Keladi Tikus (Typhonium Flagelliforme (Lodd.) Blume) Secara In Vitro." *Sainstech Farma* 16(1):1–6.
- Slominski, Andrzej, Desmond J. Tobin, Shigeki Shibahara, and Jacobo Wortsman. 2004. "Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation." *Physiological Reviews* 84(4):1155–1228. doi: 10.1152/PHYSREV.00044.2003/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9J0040403240013.JPEG.
- Smit, Nico, Jana Vicanova, and Stan Pavel. 2009. "The Hunt for Natural Skin Whitening Agents." *International Journal of Molecular Sciences* 10(12):5326. doi: 10.3390/IJMS10125326.
- Touitou, Elka, and Brian W. Barry. 2007. *Enhancement in Drug Delivery*. CRC Press.
- Villareal, Myra O., Sayuri Kume, Thouria Bourhim, Fatima Zahra Bakhtaoui, Kenichi Kashiwagi, Junkyu Han, Chemseddoha Gadhi, and Hiroko Isoda. 2013. "Activation of MITF by Argan Oil Leads to the Inhibition of the Tyrosinase and Dopachrome Tautomerase Expressions in B16 Murine Melanoma Cells." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM* 2013. doi: 10.1155/2013/340107.



- Walters, Kenneth A. 2002. *Dermatological and Transdermal Formulations*. M. Dekker.
- Zheng, Zong Ping, Ka Wing Cheng, Qin Zhu, Xia Chang Wang, Zhi Xiu Lin, and Mingfu Wang. 2010. "Tyrosinase Inhibitory Constituents from the Roots of *Morus Nigra*: A Structure-Activity Relationship Study." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 58(9):5368–73. doi: 10.1021/JF1003607.