



Artikel Penelitian

**SEDIAAN GEL DARI KOMBINASI EKSTRAK BUAH GANDARIA
(*Bouea macrophylla* Griff.) DAN EKSTRAK BELIMBING WULUH
(*Averrhoa bilimbi* L.) DAN BIOAKTIVITASNYA**Dhyneu D Jayantie^{1*}, Arini Khaerunnisa¹, Renaldy¹, Nani Suryani², Tarso Rudiana²¹Program Studi Farmasi, Fakultas Sains, Farmasi dan Kesehatan, Universitas Mathla'ul Anwar Banten, Pandeglang, Indonesia, 42273²Program Studi Kimia, Fakultas Sains, Farmasi dan Kesehatan, Universitas Mathla'ul Anwar Banten, Pandeglang, Indonesia, 42273**IINFO ARTIKEL****ABSTRAK****Riwayat Artikel**

Diterima 04 September 2023

Direvisi 24 Desember 2023

Tersedia online 27 Maret 2024

Email korespodensi: dhyneudj@gmail.com

DOI: 10.18860/al.v12i1.23451

Melanin is the main pigment functions to protect the skin from exposure to ultraviolet light, excessive melanin synthesis can cause skin hyperpigmentation. *A. bilimbi* and *B. macrophylla* fruits have bioactive compounds such as phenolics, flavonoids that function as antioxidants and tyrosinase inhibitors. This study aims to formulate a gel preparation of a combination of fruit extracts of *A. bilimbi* and *B. macrophylla*, test antioxidant activity using the DPPH method, and test tyrosinase inhibition enzymes. Three formulas were made, namely F0 (Basis), F1 (50x extract), and FII (100x extract). Physical evaluation includes organoleptic, homogeneity, pH, adhesion, spreadability, viscosity, viscosity and irritation. Test of antioxidant activity and tyrosinase enzyme inhibition. Then the data were analyzed descriptively and statistically. The results of the evaluation of homogeneous preparations, dispersion, pH, viscosity, mandatory, meet the standards. Adhesion below standard, irritation test (mild irritation). The results of IC50 antioxidants were F0 (2,352 ppm), F1 (1,448 ppm), FII (419,74 ppm) and gel brand x (77,429 ppm). The results of the tyrosinase inhibition test were the highest concentration of 10% F0 (7.828%), a concentration of 10% F1 (18.245%), a concentration of 10% FII (25.814) kojic acid gel (brand x) as a comparison with a concentration of 10% (51.211%). The higher the concentration used, the greater the inhibition of the tyrosinase enzyme produced.

Keywords: *Averrhoa bilimbi* L., *Bouea macrophylla* Griff, gel, tyrosinase hyperpigmentation.

Melanin merupakan pigmen utama yang berfungsi melindungi kulit akibat kerusakan paparan sinar ultraviolet, sintesis melanin berlebihan dapat menyebabkan terjadinya hiperpigmentasi kulit. Buah *A. bilimbi* dan *B. macrophylla* memiliki senyawa bioaktif seperti fenolik, flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan dan inhibitor tirosinase. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi sediaan gel kombinasi ekstrak buah *A. bilimbi* dan *B. macrophylla*, uji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH, serta uji inhibisi enzim tirosinase. Formulasi dibuat tiga formula yaitu F0 (Basis), F1 (ekstrak 50x), dan FII (ekstrak 100x). Evaluasi fisik meliputi organoleptis, homogenitas, pH, daya lekat, daya sebar, viskositas, stabilitas dan iritasi. Uji aktivitas antioksidan dan inhibisi enzim tirosinase. Kemudian data dianalisis secara deskriptif dan statistik. Hasil evaluasi sediaan homogen, daya sebar, daya lekat, pH, viskositas, stabilitas, memenuhi standar. Uji iritasi (iritasi ringan). Hasil IC50 antioksidan F0 (2.352 ppm), F1 (1.448 ppm), FII (419,74 ppm) dan gel merk x (77,429 ppm). Hasil uji inhibisi enzim tirosinase konsentrasi tertinggi 10% F0 (7,828%), konsentrasi 10% F1 (18,245%), konsentrasi 10% FII (25,814) gel asam kojat (merk x) sebagai pembanding dengan

konsentrasi 10% (51,211 %). Semakin tinggi konsentrasi yang digunakan, semakin besar inhibisi enzim tirosinase yang dihasilkan.

Kata Kunci: *Averrhoa bilimbi* L., *Bouea macrophylla* Griff, gel, hiperpigmentasi tirosinase.

1. Pendahuluan

Kulit merupakan organ reseptor yang selalu berhubungan dengan eksternal lingkungan hidup. Seiring bertambahnya usia serta pengaruh lingkungan, kulit akan berubah mengalami penuaan, penurunan dalam hal fungsional dan estetika. Kulit yang sehat, putih serta cerah merupakan impian dan keinginan bagi setiap Wanita [1]. Warna kulit manusia berasal dari lapisan epidermis tempat melanosit sel penghasil pigmen terlokalisasi untuk menghasilkan melanin [2].

Melanin merupakan pigmen utama yang memiliki fungsi melindungi kulit dari kerusakan akibat dari paparan sinar ultraviolet (UV) [3]. Enzim tirosinase berperan penting dalam proses produksi melanin [4]. Namun, Produksi melanin yang berlebihan menyebabkan kelainan seperti hiperpigmentasi [5]. Hiperpigmentasi adalah kelainan yang dapat menyebabkan pigmentasi kulit berubah warna, bercak, atau lebih gelap dari kulit normal [4].

Enzim tirosinase berfungsi sebagai katalisis antara dua reaksi yang berbeda yaitu hidroksilasi senyawa monofenol menjadi O-difenol dan oksidasi O-difenol menjadi O-kuinon. Enzim tersebut mengubah L-tirosin menjadi L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) (aktivitas monofenolase) dan mengoksidasi L-DOPA menjadi dopaquinone (aktivitas difenolase) yang berperan penting dalam biosintesis melanin [6]. Salah satu cara untuk mencegah produksi melanin berlebih adalah dengan menghambat aktivitas tirosinase [7]. Oleh karena itu, inhibitor tirosinase penting ditambahkan pada kosmetik atau skin whitening [8].

Produk kosmetik whitening yang memiliki efek penghambatan enzim tirosinase biasanya mengandung asam kojat, arbutin, nikotinamida, asam hialuronat, hidrokuinon dan merkuri. Senyawa ini memiliki daya whitening sangat besar, namun merkuri dan hidrokuinon bersifat karsinogenik [2];[7]. Efek samping pada senyawa tersebut sangat berbahaya sehingga perlu adanya bahan alami sebagai penghambat tirosinase.

Menurut [9] Bahan kimia alam seperti polifenol dan flavonoid lebih efektif dibandingkan bahan kimia sintesis karena efek jangka panjangnya terutama melawan kerusakan kulit yang ditimbulkan radikal bebas dengan pemblokiran sinar UV. Tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dan gandaria (*Bouea macrophylla*) merupakan bahan alami yang sangat potensial kandungannya sebagai bahan produk whitening [10]. Berdasarkan hasil penelitian [10] Ekstrak etanol 96% buah A. bilimbi memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC50 2331,69 mg/mL serta memiliki aktivitas penghambat tirosinase dengan nilai IC50 sebesar 186,85 mg/mL. Jus buah B. *macrophylla* memiliki aktivitas antioksidan yang sangat baik dengan nilai IC50 sebesar 36,3 mg/MI [11].

Buah A. bilimbi dan B. *macrophylla* diduga mengandung vitamin C dan flavonoid, sehingga memiliki aktivitas inhibitor tirosinase. Dengan menghambat pembentukan dopakrom dan melanin, vitamin C menghambat pembentukan DOPA menjadi O-dopaquinon. Flavonoid, atau komponen fenol, dapat mencegah pembentukan dopakrom karena memiliki afinitas yang kuat dengan enzim [12]. Hasil ini menunjukkan bahwa A. bilimbi dan B. *macrophylla* merupakan bahan alami yang berpotensi sebagai bahan dalam produk skin whitening.

Demi kemudahan dalam memanfaatkan kedua tanaman sebagai inhibitor tirosinase, maka dibuat dalam bentuk formula gel. Gel merupakan sediaan semi padat berwarna bening dan tembus pandang, mempunyai kandungan zat aktif [13]. Gel dapat digunakan sebagai obat topikal lebih baik daripada salep. Keunggulan gel adalah tidak lengket, tidak membutuhkan banyak bahan kimia untuk diformulasikan, stabil, dan mempunyai tampilan yang bagus [14]. Dari penjelasan di atas, maka penelitian akan dilakukan tentang "Formulasi Gel Kombinasi Ekstrak Etanol Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dan Buah Gandaria (*Bouea macrophylla* Griff), sebagai Inhibitor Enzim Tirosinase".

2. Bahan dan Metode

2.1 Bahan

Dalam penelitian ini, bahan – bahan yang akan digunakan yaitu ekstrak buah A. bilimbi, dan ekstrak buah B. *macrophylla*, substrat L-DOPA, TEA, dimetil sulfoksida (DMSO), 1,1 –diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH), buffer fosfat, akuades, etanol 70%, propil glikol, gliserin, karbopol 940, Na EDTA (merck), metil paraben, propil paraben, gel (merk x) mengandung kojic acid dan gel (merk x) mengandung vitamin C.

2.2 Metode

2.2.1 Determinasi

Tanaman *A. bilimbi* dan *B. macrophylla* yang akan digunakan sebagai bahan utama penelitian, terlebih dahulu dideterminasi di Herbarium Bogoriense, pusat penelitian LIPI Bogor, Jawa Barat, untuk memastikan bahwa tanaman tersebut benar dan untuk mencegah kesalahan dalam pemilihan tanaman.

2.2.2 Preparasi dan Ekstraksi

Preparasi sampel dan ekstraksi berdasarkan hasil penelitian dari [15]. Berat sampel basah *B. macrophylla* sebanyak 10 kg dan *A. bilimbi* sebanyak 15 kg, dan didapatkan sejumlah 1 kg serbuk simplisia buah *B. macrophylla* dan *A. bilimbi*. Maserasi dengan pelarut etanol 70% adalah metode ekstraksi yang digunakan, kemudian hasil ekstrak di rotary evaporator dengan suhu 50 °C untuk mendapatkan ekstrak kental. Hasil ekstrak kental buah *B. macrophylla* didapatkan sebanyak 467,7 g dan memiliki persen rendemen 46,77% sedangkan ekstrak kental *A. bilimbi* didapatkan 431,5 g dan memiliki persen rendemen 43,15%.

2.2.3 Formulasi Sediaan Gel

Sediaan gel yang dibuat berdasarkan formula dasar [16]. Sedangkan standar konsentrasi menurut [17] ditampilkann pada Tabel 1.

Tabel 1. Formulasi Sediaan Gel

Bahan	F0	FI	FII	Fungsi	Standar konsentrasi
Ekstrak <i>A. bilimbi</i>	-	0,981 g (0,981%)	1,962 g (1,962%)	Zat aktif	
Ekstrak <i>B. macrophylla</i>	-	0,470 g (0,470%)	0,940 g (0,940%)	Zat aktif	
Karbopol 940	1,6 g	1,6 g	1,6 g	Gelling agent	0,5-2,0 %
TEA	0,8 mL	2 mL	3 mL	Alkalizing agent	2 - 4 %
Na EDTA	0,1 g	0,1 g	0,1 g	Chelating agent	0,1 %
Propilglikol	15 mL	15 mL	15 mL	Humektan	15 %
Gliserin	15 mL	15 mL	15 mL	Humektan	< 30 %
Propil paraben	0,02 g	0,02 g	0,02 g	Pengawet	0,01-0,6 %
Metilparaben	0,18 g	0,18 g	0,18 g	Pengawet	0,02-0,3 %
Akuades	Ad 100 mL	Ad 100 mL	Ad 100 mL	Pelarut	Ad 100 mL

Keterangan :

F0 : Basis gel

FI : Gel kombinasi ekstrak 50x (IC₅₀ 195,967 dan 47,064 ppm)

FII : Gel kombinasi ekstrak 100x (IC₅₀ 195,967 dan 47,064 ppm)

2.2.4 Pembuatan Sediaan Gel [16]

Konsentrasi yang digunakan dalam formulasi berdasarkan pada nilai IC₅₀ antioksidan pada ekstrak buah *A. bilimbi* dan buah *B. macrophylla*. Basis gel dibuat dengan menimbang 1,6 g karbopol 940, kemudian dikembangkan terlebih dahulu dalam 50 g akuades sambil diaduk konstan (menggunakan *stirrer*). Metilparaben dan propilparaben dilarutkan dalam 5 mL propilen glikol. Selanjutnya Na EDTA dilarutkan dalam 5 mL akuades.

Larutan karbomer kemudian ditambahkan Na EDTA dan larutan propilglikol secara perlahan sambil terus diaduk. Selanjutnya ditambahkan gliserin sambil tetap diaduk konstan. Tambahkan TEA (Trietanolamine) sedikit demi sedikit untuk mengatur pH (4,5-6,5) tambahkan ekstrak buah *A. bilimbi* dan buah *B. macrophylla* lalu tambahkan sisa akuades hingga menjadi 100 mL.

2.2.5 Evaluasi Sediaan

2.2.5.1 Uji Organoleptis

Pengamatan secara langsung untuk melihat bentuk sediaan gel secara fisik dengan melihat warna, bau, dan tekstur sediaan yang telah dibuat. [16].

2.2.5.2. Uji Homogenitas

Sampel gel dioleskan Pada kaca preparat (transparan), ada tiga bagian: atas, tengah, dan bawah. Sediaan menunjukkan tidak adanya partikel atau zat yang belum tercampur secara merata [17]. Sediaan yang baik sediaan gel yang tidak mengandung gumpalan atau butiran kasar [18].

a. Uji pH

Untuk memastikan bahwa sediaan gel tidak menyebabkan iritasi pada kulit, uji pH dilakukan untuk mengetahui seberapa asam sediaan gel. pH standar SNI No. 06-2588 adalah 4,5–6,5 [19].

b. Uji Daya Lekat

Setelah diukur luasnya, 0,25 g sediaan gel ditempatkan pada kaca objek kaca dan ditutup dengan kaca objek yang lain. Setelah kedua kaca objek saling melekat dipasang pada alat uji dengan beban 80 g, waktu dicatat hingga kedua kaca terlepas [16]. Daya lekat yang baik dalam waktu lebih dari satu detik [20].

c. Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan untuk memastikan bahwa gel merata dengan benar di kulit. Gel ditimbang menjadi 0,5 gram dan ditempatkan di tengah kaca. Setelah itu, kaca lain diletakkan di atas gel, ditambahkan 100 gram beban tambahan, dan didiamkan selama satu menit. Setelah itu, dicatat diameternya. Daya sebar gel yang baik adalah antara 3 hingga 5 cm [20].

d. Uji Viskositas

Cara yang dilakukan untuk pengukuran viskositas yaitu menempelkan sampel gel yang akan di uji dalam viskometer sampai spindel terendam. Kecepatan spindel diatur 50 rpm [21]. Berdasarkan SNI 16-4399-1996 viskositas sediaan gel mempunyai standar yaitu 6000-50000 Mpa.S [20].

e. Uji Stabilitas

Cycling test merupakan metode yang digunakan untuk uji stabilitas sediaan gel. Gel disimpan pada suhu 40 °, 25 °C dan 4 °C selama 3 bulan. Diamati perubahan fisik gel yang meliputi organoleptis, viskositas dan pengukuran pH.

f. Uji Iritasi

Uji iritasi dilakukan menggunakan hewan coba berupa kelinci jantan (kelinci albino) dengan berat antara 1,5-2 kg. mengacu pada uji iritasi akut dermal [22]. Kelinci tiga ekor yang semuanya sehat digunakan dalam penelitian ini. Dengan menggunakan spidol, empat pola dibuat pada bagian punggung kelinci: dua bagian sebelah kanan dan dua bagian sebelah kiri. Pola-pola ini berbentuk persegi panjang dengan jarak antar bagian 2 cm dan ukuran 3 x 2 cm. Pola-pola ini kemudian dibersihkan dan diolesi etanol 95%. Setelah itu, diberikan perlakuan gel yang terdiri dari basis formula gel sebagai kontrol negatif dan gel kombinasi dari formula I dan II. Gel sebanyak 0,5 g atau 0,5 mL ditimbang dan diterapkan pada punggung kelinci, kemudian ditutup dengan kasa steril. Penelitian dilakukan pada tanggal 24, 48, dan 72 jam setelah tempelan dibuka. setiap keadaan kulit diberi nilai yang ditampilkan pada Tabel 2: Nilai dari setiap kelinci percobaan setelah 24, 48 dan 72 jam pemberian sampel iritan dijumlahkan dan kemudian dibagi 4 untuk menghasilkan indeks iritasi. Penilaian iritasi ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 2. Skor Derajat Eritema

Reaksi kulit	Skor
Tidak ada eritema	0
Eritema sangat ringan (hampir tidak dapat dibedakan)	1
Eritema terlihat sangat jelas	2
Eritema sedang	3
Eritema parah	4

Tabel 3. Respon Iritasi Pada Kelinci

Kategori respon	Nilai Rata-rata
Sangat ringan (<i>negligible</i>)	0,0 – 0,4
Iritasi ringan (<i>slight</i>)	0,5 – 1,9
Iritasi sedang (<i>moderate</i>)	2,0 – 4,9
Iritasi kuat (<i>severe</i>)	5,0 – 8,0

2.2.6 Uji Aktivitas Antioksidan Metode DPPH

2.2.6.1. Pembuatan Larutan DPPH 0,5 mM

Serbuk DPPH (BM : 349,32) 0,009858 g dilarutkan dengan metanol, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL, dan ditambahkan metanol hingga ada tanda batas.

2.2.6.2. Pembuatan Blanko

Pipet 0,6 mL dari larutan DPPH 0,5 mM dimasukkan ke dalam tabung dan ditambahkan 2,4 mL metanol. Setelah 30 menit, diinkubasi dan diukur serapannya pada panjang gelombang 515 nm.

2.2.6.3. Uji Aktivitas Antioksidan Gel Ekstrak F0, F1, FII, dan gel x (kontrol positif)

a. Pembuatan larutan induk sampel konsentrasi 1000 ppm

Timbang 50 mg sampel, campurkan dengan metanol, masukkan ke labu ukur 50 mL, dan tambahkan metanol sampai tanda batas.

b. Pembuatan larutan deret standar 0,3125 ; 0,625 ; 1,25 ; 1,25 ; 2,5 ; 5 dan 10 %.

Larutan induk sampel dipipet 0,03125; 0,0625; 0,125; 0,25; 0,5 dan 1 mL, dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan metanol sampai tanda batas.

c. Pengukuran serapan dengan menggunakan spektrofotometer

Pipet 2,4 mL dari larutan uji dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 0,6 mL DPPH 0,5 mM ke dalamnya. Selama 30 menit, diinkubasi pada suhu ruang, dan serapan diukur pada panjang gelombang 515 nm [23].

2.2.6.4. Uji Inhibisi Tirosinase Gel kombinasi Ekstrak *A. bilimbi* dan *B. macrophylla*

Sebanyak 1 g gel kombinasi dan gel merk x yang mengandung asam kojat dilarutkan dalam 100 mL larutan stok gel 10.000 ppm ini setelah itu diencerkan dalam 50 mM buffer fosfat (pH 6,5), larutan gel disentrifugasi untuk memisahkan supernatan dengan basis gel. Larutan gel diuji pada tingkat konsentrasi antara 0,3125 sampai 10%. Uji dalam plat 96 sumuran. 70 µg dari setiap pengenceran larutan gel dikombinasikan dengan 30 µL enzim tirosinase Sigma 333 unit/ mL⁻¹ dalam buffer fosfat, inkubasi selama 5 menit pada suhu ruang. Setelah inkubasi ditambahkan 110 µL substrat (L-DOPA) pada masing-masing plat. Inkubasi kembali pada suhu ruang selama 30 menit. Densitas optikal lubang 96-well micro plate diukur pada panjang gelombang 510 nm dengan menggunakan multi-well plate reader (ELISA) untuk menentukan persen inhibisi [24].

2.2.7 Analisis Data

Data hasil penelitian meliputi evaluasi sediaan gel, uji stabilitas dan uji iritasi dianalisis secara deskriptif dalam bentuk tabel serta melakukan analisis perbandingan dengan literatur. Sedangkan data aktivitas antioksidan dan data inhibisi enzim tirosinase dianalisis secara statistik.

Aktivitas antioksidan ditentukan dengan nilai IC₅₀ menggunakan rumus persamaan regresi linier. Aktivitas penghambatan dapat ditentukan dari % inhibisi dan IC₅₀ dihitung dengan rumus :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{\text{Absorbansi (sampel - kontrol)}}{\text{Absorbansi kontrol}} \times 100\% \quad (1)$$

Aktivitas penghambatan enzim tirosinase diukur dengan menggunakan alat *micoplate reader* (ELISA) dengan panjang gelombang optimum untuk mendapatkan nilai absorbansi. Dari absorbansi tersebut dihitung presentase inhibisi tirosinase dengan rumus sebagai berikut :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{(B_1 - B_0) - (S_1 - S_0)}{(B_1 - B_0)} \times 100\% \quad (2)$$

Keterangan:

B₁ = Absorbansi blanko

B₀ = Absorbansi kontrol blanko

S₁ = Absorbansi larutan uji

S₀ = Absorbansi kontrol larutan uji

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Preparasi dan Ekstraksi

Ekstraksi buah *B. macrophylla* dan *A. bilimbi* menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Hasil ekstraksi dapat dilihat pada Tabel 4. Kemudian ekstrak yang diperoleh di rotary evaporator dengan suhu 50°C untuk mendapatkan ekstrak kental [25]. Hasil ekstrak kental buah *B. macrophylla* didapatkan sebanyak 467,7 g dan memiliki persen rendemen 46,77% sedangkan ekstrak kental *A. bilimbi* didapatkan 431,5 g dan memiliki persen rendemen 43,15%.

Tabel 4. Hasil Preparasi Sampel

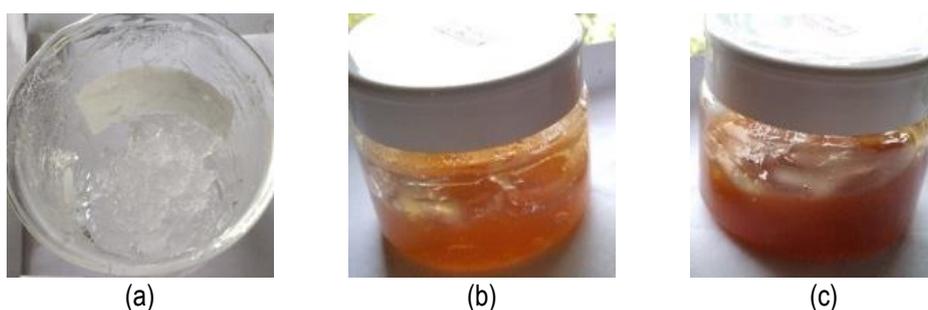
Sampel	Berat Simplisia (g)	Berat Ekstrak (g)	%Rendemen
Buah <i>B. macrophylla</i>	1.000	467,7	46,77
Buah <i>A. bilimbi</i>	1.000	431,5	43,15

3.2. Evaluasi Sediaan Gel

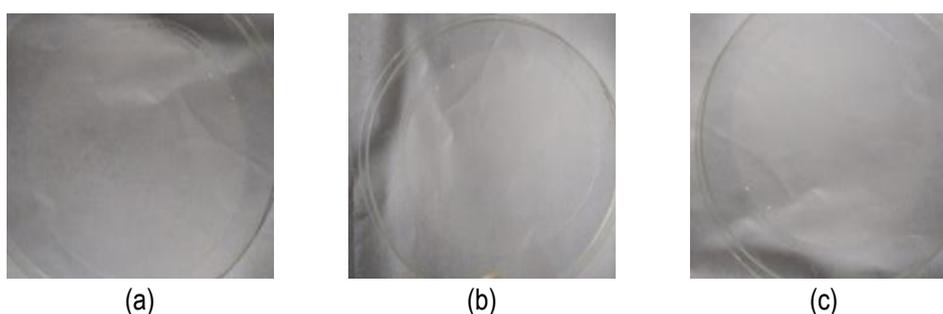
Uji organoleptis dilakukan untuk mendeskripsikan sediaan gel secara kasat mata meliputi warna, tekstur, dan aroma [26]. Hasil pengamatan secara organoleptis yang meliputi warna, tekstur dan aroma masing-masing formula sediaan dapat dilihat pada Tabel 5 dan Gambar 1. Hasil pengamatan yang dilakukan pada ketiga formulasi sediaan gel diperoleh perbedaan warna, tekstur dan aroma, untuk F0 didapatkan warna tidak berwarna, tekstur lembut tidak lengket, sangat kental, aromanya wangi, pada F1 hasil organoleptis diperoleh warna coklat muda, tekstur lembut tidak lengket, kental, memiliki aroma khas ekstrak. Sedangkan FII diperoleh warna coklat tua, tekstur lebut tidak lengket, sedikit kental, dan memiliki aroma khas ekstrak.

Tabel 5. Hasil Evaluasi Sediaan Gel

Pemeriksaan	Sediaan Gel		
	F0 (Basis)	F1 (Gel Kombinasi Ekstrak)	FII (Gel Kombinasi Ekstrak)
Organoleptis	Tidak berwarna, Harum, Lembut, tidak terasa lengket	Coklat Muda, Bau Ekstrak, Lembut, tidak terasa lengket	Coklat Tua, Bau Ekstrak, Lembut, tidak terasa lengket
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen
pH	5,63	4,53	4,26
Daya Lekat (80g)	3,35	2,65	2,38
Daya Sebar (100g)	4,0	4,2	4,5
Viskositas (Mpa,S)	14.000	11.000	9.000



Gambar 1. Hasil Uji Organoleptis (a) F0, (b) F1, dan (c) FII



Gambar 2. Hasil Homogenitas (a) F0, (b) F1, dan (c) FII

Salah satu metode untuk mengukur stabilitas secara visual adalah uji homogenitas. Ada atau tidaknya gumpalan atau endapan yang terbentuk adalah subjek dari pengamatan yang dilakukan. dalam sediaan secara untuk mengetahui kualitas sediaan yang dibuat dan disimpan [27].

Pengujian homogenitas sediaan gel kombinasi ekstrak etanol buah A. bilimbi dan B. macrophylla bertujuan untuk mengetahui sediaan telah tercampur merata sehingga memberikan kualitas yang maksimal ketika digunakan. Pemeriksaan homogenitas pada seluruh formula gel dapat dilihat pada Gambar 2 dengan menunjukkan hasil yang homogen ditandai dengan tidak adanya partikel dan penggumpalan dalam pengamatan dikaca objek sediaan gel akan terdispersi secara merata pada saat penggunaan gel pada kulit [26].

Salah satu parameter yang digunakan untuk memastikan keamanan sediaan gel adalah pH. pH sediaan harus antara 4,5 sampai 6,5, karena pH yang terlalu asam dapat menyebabkan iritasi kulit dan pH yang terlalu basa dapat menyebabkan kulit kering. pH yang baik untuk gel adalah pH yang hampir sama dengan pH kulit [26].

Hasil pengujian pH dapat dilihat pada Tabel 5, pH gel kombinasi ekstrak etanol buah A. bilimbi dan B. macrophylla basis gel didapatkan pH 5,63 sedangkan formula I didapatkan pH 4,53 dan pada formula II didapatkan pH 4,26. Hal ini menunjukkan bahwa pengujian ini sudah memenuhi standar pH kulit yang telah ditentukan. Perbedaan nilai pH yang diperoleh disebabkan oleh adanya penambahan ekstrak A. bilimbi dan B. macrophylla sebagai zat aktif dimana pH A. bilimbi adalah 1,5 dan pH B. macrophylla 1 sehingga pH sediaan yang dihasilkan menjadi asam. pH FII lebih asam dikarenakan konsentrasi ekstrak lebih tinggi dibandingkan dengan FI. Tingkat keasaman ekstrak bisa disebabkan kandungan beberapa senyawa metabolit sekunder pada ekstrak buah yang bersifat asam seperti asam salisilat, asam asetat, trimetiasetat anhidrat, asam kaprilat, asam oktanoat, asam galat, asam oleat, yang dapat mempengaruhi keasaman ekstrak. Pengujian daya lekat merupakan parameter pengujian yang dilakukan untuk melihat kemampuan gel melekat pada kulit [26]. Sediaan gel umumnya tetap melekat pada permukaan kulit dalam waktu yang cukup lama sebelum dicuci atau dibersihkan. Gel lebih baik jika lebih lama melekat pada kulit karena zat aktif lebih banyak dapat berdifusi pada kulit. Ini dapat memberikan hasil yang optimal [26].

Hasil pengujian daya lekat gel dapat dilihat pada Tabel 5, yang menunjukkan sediaan gel F0 yaitu 3,35 detik, F1 yaitu 2,65 detik dan FII yaitu 2,38 detik yang memenuhi syarat uji daya lekat. Semakin banyak konsentrasi ekstrak yang ditambahkan. Karena sifat gellingnya yang semakin berkurang, karbopol akan mengubah konsistensi sediaan gel menjadi lebih cair. Akibatnya, daya lekatnya akan berkurang. Hal ini memenuhi persyaratan daya untuk melekat pada sediaan semi padat lebih dari satu detik [20].

Parameter yang digunakan dalam pembuatan sediaan topikal adalah pengujian daya sebar. Ini dilakukan untuk memastikan bahwa sediaan menyebar dengan baik di kulit dan tetap nyaman bagi pengguna. Kemampuan zat aktif untuk bersentuhan dan menyebar pada kulit ditentukan oleh daya sebar sediaan gel. Kriteria daya sebar menunjukkan bahwa masuk dalam jangkauan 3 hingga 5 cm [20]. Untuk uji daya sebar, beban 150 g ditambahkan. [16].

Pengukuran daya sebar dapat dilihat pada Tabel 5 yang menunjukkan hasil F0 (4.0 cm), F1 (4,2 cm), sedangkan FII (4,5 cm). Apabila viskositas meningkat maka daya sebar sediaan semakin menurun. F0 menunjukkan hasil yang paling rendah dikarenakan nilai viskositasnya tinggi. Hasil pengukuran daya sebar pada gel kombinasi ekstrak etanol buah A. bilimbi dan buah B. macrophylla adalah 4-4,5 cm yang menunjukkan bahwa sediaan sediaan yang diperoleh menunjukkan daya sebar yang baik dan sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan.

Uji daya sebar menunjukkan kemampuan sediaan untuk menyebar pada permukaan kulit, sehingga aplikasinya lebih mudah. Daya sebar berkorelasi negatif dengan viskositas: lebih tinggi viskositas, lebih sedikit daya sebar. Sebaliknya, daya sebar yang dihasilkan akan lebih besar jika viskositasnya lebih rendah [28].

Uji viskositas dilakukan untuk mengetahui seberapa kental sediaan gel yang mempengaruhi kekentalan dan daya sebar. Nilai viskositas yang semakin besar maka akan menghasilkan tingkat kekentalan yang semakin besar pula, karena semakin besar nilai viskositas maka daya sebar akan semakin kecil [29].

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan alat Viscometer Brookfield dan menghasilkan nilai yang termasuk dalam standar. Menurut SNI 16-4399-1996 viskositas sediaan gel mempunyai standar yaitu 6000-50000 Mpa.S. Hasil uji viskositas dapat dilihat pada Tabel 5, yang menunjukkan bahwa viskositas F0 yaitu 14.000 Mpa.s, F1 yaitu 11000 Mpa.s dan FII yaitu 9000 Mpa.s, hal ini menunjukkan bahwa semua formulasi gel yang diuji sesuai dengan yang dipersyaratkan. Semakin tinggi nilai konsentrasi ekstrak dalam sediaan maka nilai viskositas yang didapatkan akan semakin rendah.

3.3. Stabilitas

Tabel 6. Hasil Uji Stabilitas

Sampel	Suhu (°C)	Pengamatan (Bulan)	Evaluasi				
			Organoleptis			pH	Viskositas (Mps.S)
			Warna	Aroma	Tekstur		
F0	25	Ke-1	Tak berwarna	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	5,62	14000
		Ke-2	Tak berwarna	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	5,62	14000
		Ke-3	Tak berwarna	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	5,62	14000
F1	4	Ke-1	Coklat muda	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,53	11000
		Ke-2	Coklat muda	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,44	10000
		Ke-3	Coklat muda	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,43	10000
	25	Ke-1	Coklat muda	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,53	11000
		Ke-2	Coklat muda	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,39	10000
		Ke-3	Coklat muda	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,44	9000
	40	Ke-1	Coklat muda	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,53	11000
		Ke-2	Coklat muda	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,69	9000
		Ke-3	Coklat muda	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,76	8000
FII	4	Ke-1	Coklat tua	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,28	9000
		Ke-2	Coklat tua	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,25	8400
		Ke-3	Coklat tua	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,21	8000
	25	Ke-1	Coklat tua	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,28	9000
		Ke-2	Coklat tua	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,32	8000
		Ke-3	Coklat tua	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,26	7400
	40	Ke-1	Coklat tua	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,28	9000
		Ke-2	Coklat tua	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,38	7400
		Ke-3	Coklat tua	Harum	Lebut, tidak lengket, kental	4,87	6400

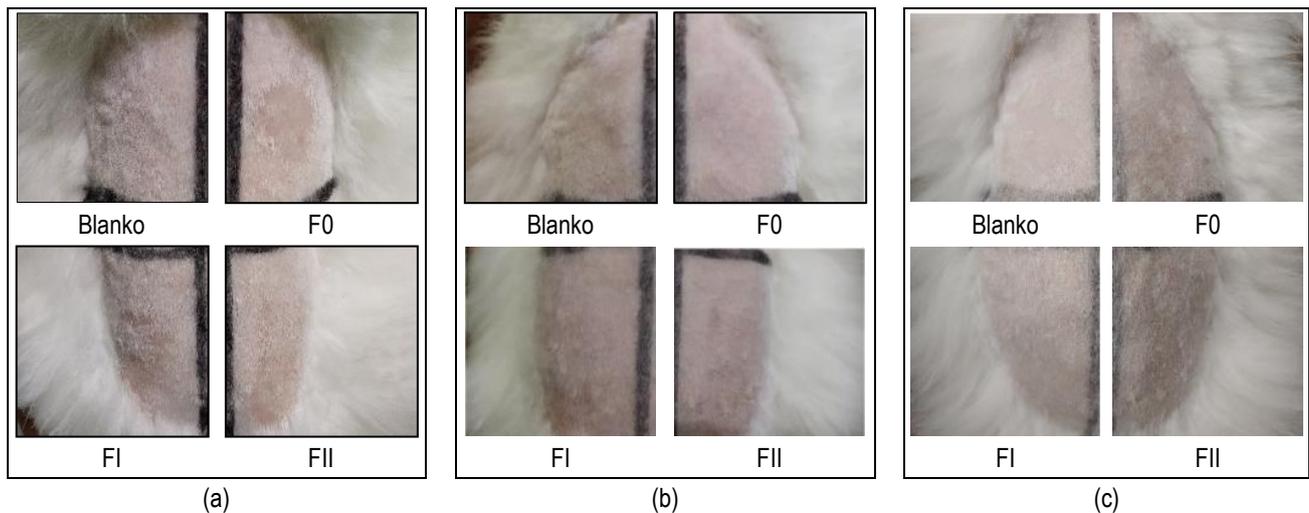
Uji stabilitas yang dilakukan pada penelitian ini adalah uji stabilitas pada suhu 40°C, 25°C, dan suhu 4°C selama 3 bulan. Hasil pengamatan stabilitas terhadap uji organoleptis pada masing-masing suhu tidak memiliki perubahan selama penyimpanan. Nilai pH pada ketiga formula pada masing-masing suhu penyimpanan secara umum berubah-ubah, terjadi penurunan dan kenaikan nilai pH yang bervariasi, tetapi perubahan tersebut masih masuk dalam range pH kulit (4,5-6,5). Perbedaan nilai pH yang diperoleh disebabkan oleh adanya penambahan ekstrak *A. bilimbi* dan *B. macrophylla* sebagai zat aktif dimana pH *A. bilimbi* adalah 1,5 dan pH *B. macrophylla* 1 sehingga pH sediaan yang dihasilkan menjadi asam akan tetapi pada FII memiliki nilai pH dibawah range pH kulit dikarenakan penambahan konsentrasi ekstrak lebih tinggi dibandingkan dengan FI dan juga disebabkan oleh gelling agent sediaan, yang merupakan karbopol asam dari basis karbopol selama penyimpanan. Penurunan pH sediaan masih berada di bawah ambang pH kulit, jadi masih dapat diterima.

Hasil pengamatan stabilitas terhadap pengukuran viskositas sediaan gel dapat dilihat pada Tabel 6 untuk ketiga formula pada masing-masing pada suhu penyimpanan, terjadi penurunan setiap bulannya tetapi perubahan tersebut masih termasuk dalam standar. Faktor yang dapat menurunkan atau meningkatkan nilai viskositas adalah pengaruh suhu yang menyebabkan polimer basis menjadi lebih rapat atau lebih renggang [30]. Menurut SNI 16-4399-1996 viskositas sediaan gel mempunyai standar yaitu 6000-50000 Mpa.S.

3.4. Iritasi

Tabel 7. Hasil Uji Iritasi

No.	Efek Iritasi	Kelompok Uji								
		Waktu 24 Jam			Waktu 48 Jam			Waktu 72 Jam		
		F0	FI	FII	F0	FI	FII	F0	FI	FII
1.	Eritema	0	0	1	0	0	1	0	0	0
2.	Eritema	0	0	1	0	0	0	0	0	0
3.	Eritema	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	0	2	0	0	1	0	0	0
	Indeks Iritasi	-	-	0,67	-	-	0,33	-	-	-
	Kesimpulan	F0 Tidak mengiritasi			FI tidak mengiritasi			FII Iritasi ringan		



Gambar 3. Hasil Uji Iritasi gel Kombinasi ekstrak *A. bilimbi* dan *B. macrophylla* selama (a) 24, (b) 48, dan (c) 72 jam

Pengujian iritasi gel kombinasi ekstrak *A. bilimbi* dan *B. macrophylla* dilakukan pada punggung kelinci albino New Zealand dengan No. Sertifikat 470/40/1/2019. Uji iritasi dengan menggunakan hewan uji berupa kelinci albino. Pengujian dilakukan dengan pengamatan secara kualitatif dan kuantitatif. Parameter penilaian untuk uji iritasi terbagi kedalam beberapa kategori sangat ringan (0,0-0,4); iritasi ringan (0,5-1,9); iritasi sedang (2,0-4,9); iritasi kuat (5,0-8,0) (PerKaBPOM Nomor 7 2014) (Tabel 2).

Pengujian iritasi pada sediaan gel dilakukan untuk mengetahui seberapa aman sediaan gel untuk kulit setelah diterapkan. Tujuan dari pengujian ini adalah untuk menghindari efek samping pada kulit. Pengujian dilakukan selama 24, 48, dan 72 jam untuk mengidentifikasi potensi iritasi kulit.

Hasil pengamatan dan nilai parameter yang dilakukan secara kualitatif diduga menunjukkan adanya iritasi ringan yang terjadi sedangkan untuk F0 dan FI tidak terjadi iritasi. Bahan-bahan yang digunakan pada formula diduga dapat menyebabkan iritasi kulit. Berdasarkan material safety data sheet (MSDS) ada kemungkinan trietanolamine menyebabkan iritasi kulit. Jika dibandingkan dengan propilparaben, metil paraben dapat menyebabkan iritasi kulit. Sedangkan pengujian secara kuantitatif eritema muncul iritasi ringan pada FII dengan nilai 0,67.

3.5. Uji Aktivitas Antioksidan Gel

Pengujian ini dilakukan pada gel kombinasi ekstrak etanol buah *A. bilimbi* dan *B. macrophylla* yang digunakan dalam penelitian ini. Aktivitas antioksidan diuji menggunakan metode DPPH karena metode ini paling efektif dan efisien diantara metode FIC (*Ferrous Ion Chelating*) dan FRAF (*Feric Reducing Antioxidant Power*) [31]. Data hasil pengukuran antioksidan ditampilkan pada Tabel 8.

Tabel 8. Nilai IC₅₀ Krim

Sampel	IC ₅₀ (µg/mL)	Aktivitas Antioksidan
Basis Gel	2.352	Tidak Memiliki
FI (50x)	1.448	Tidak Memiliki
FII (100x)	419,74	Sangat Lemah
Kontrol Positif	77,429	Kuat

Menurut [32], Jika IC₅₀ senyawa kurang dari 50 µg/mL, senyawa tersebut dianggap sangat kuat, kuat 50-100 µg/mL, sedang 100-150 µg/mL, lemah 150-200 µg/mL, dan sangat lemah dalam hal aktivitas antioksidan. Berdasarkan hasil pengujian aktivitas antioksidan, sediaan gel kombinasi ekstrak etanol buah *A. bilimbi* dan *B. macrophylla* pada FI tidak memiliki aktivitas antioksidan, FII memiliki aktivitas antioksidan sangat lemah karena IC₅₀>200, sedangkan F0 tidak memiliki aktivitas antioksidan karena tidak ada penambahan ekstrak. Kontrol positif yaitu gel vitamin C (merk x) memiliki aktivitas antioksidan kuat dibandingkan kombinasi ekstrak etanol buah *A. bilimbi* dan *B. macrophylla* pada FI dan FII memiliki aktivitas antioksidan jauh lebih rendah. Hal ini dikarenakan vitamin C merupakan senyawa murni, sedangkan ekstrak memiliki banyak kandungan senyawa [33].

3.6. Uji Aktivitas Inhibisi Enzim Tirosinase

Pengujian aktivitas inhibisi enzim tirosinase dilakukan untuk mengetahui kemampuan senyawa bioaktif pada sediaan gel yang terdiri dari kombinasi ekstrak etanol dari buah *B. macrophylla* dan *A. bilimbi* untuk menghambat aktivitas enzim tirosinase. Sebagai hasil dari oksidasi L-DOPA oleh enzim tirosinase, aktivitas inhibitor tirosinase diukur secara in vitro. Setelah terbentuk, dopakrom akan berwarna oranye tua hingga merah. Absorbansi dapat diukur dengan menggunakan *microplate reader* (ELISA) dengan panjang gelombang maksimal 510 nm jika aktivitas enzim tirosinase terhambat.

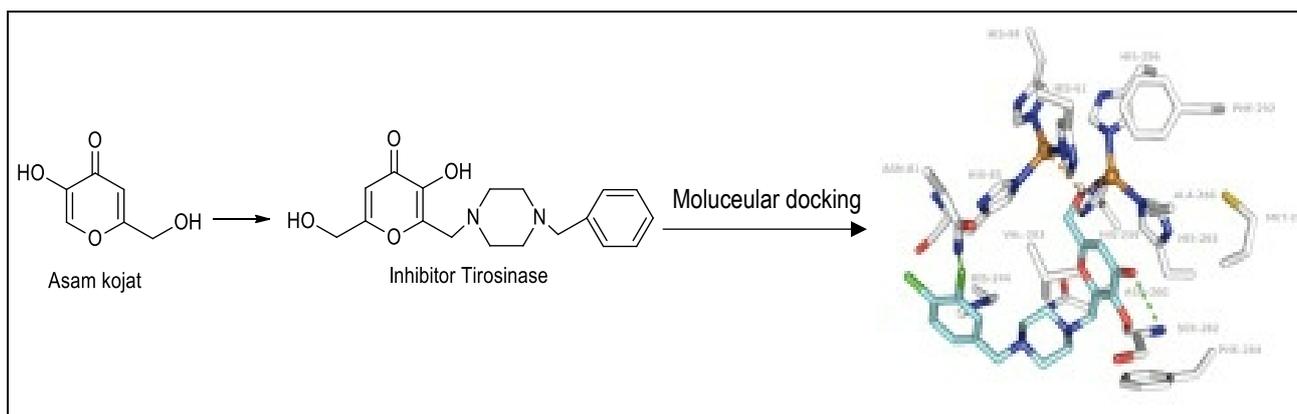
Tabel 9. Hasil Uji Aktivitas Inhibisi Enzim Tirosinase

Sampel	Konsentrasi (10) %		Rata-rata % Inhibisi L-DOPA
	KB/KS + e	Absorbansi rata-rata	
Gel Kontrol Positif	0,073	0,142	51,211
F0 (Basis Gel)	0,056	0,663	7,828
FI (Gel Kombinasi)	0,055	0,599	18,245
FII (Gel Kombinasi)	0,070	0,594	25,814

Hasil uji aktivitas enzim tirosinase sediaan gel kombinasi ekstrak etanol buah *B. macrophylla* dan *A. bilimbi* pada FI konsentrasi 10% merupakan konsentrasi tertinggi yang mempunyai penghambatan terhadap persen inhibisi L-DOPA 18,245% dengan standar deviasi ±0,2. Sedangkan FII pada konsentrasi 10% merupakan konsentrasi tertinggi yang mempunyai penghambatan terhadap persen inhibisi L-DOPA 25,814%. F0 sebagai basis pada konsentrasi 10% merupakan konsentrasi tertinggi yang mempunyai penghambatan terhadap persen inhibisi L-DOPA 7,828% dengan standar deviasi ±0,05. Berdasarkan hasil yang diperoleh, jelas bahwa FII mampu menghentikan aktivitas enzim tirosinase lebih baik daripada FI. Ini disebabkan oleh fakta bahwa konsentrasi ekstrak yang digunakan dalam sediaan gel FII lebih tinggi daripada FI. Ini menunjukkan bahwa konsentrasi ekstrak yang digunakan sebanding dengan persen inhibisinya [34]. Hasil uji aktivitas penghambatan enzim tirosinase menunjukkan bahwa gel kontrol positif (merk x) pada konsentrasi 10% memiliki tingkat penghambatan tertinggi terhadap persen inhibisi L-DOPA, dengan standar deviasi ±0,02. Jadi, lebih banyak konsentrasi yang digunakan berarti lebih banyak inhibisi. Penurunan pembentukan dopakrom dan penurunan intensitas warna yang terbentuk adalah tanda kemampuan inhibisi yang tinggi [34].

Hasil dihitung dalam bentuk persentase, yang dimaksudkan untuk mengetahui tingkat perbandingan aktivitas inhibisi enzim pada konsentrasi sampel yang berbeda [35]. Pada sediaan gel yang menggabungkan ekstrak etanol dari buah *B. macrophylla* dan *A. bilimbi*, persentase penghambatan enzim tirosinase adalah sedikit lebih rendah daripada asam kojat, yang berfungsi sebagai kontrol positif untuk aktivitas tirosinase.

Flavonoid dan senyawa fenolik lainnya memiliki fungsi untuk menghentikan produksi melanin yang berlebihan. Mereka juga dapat berfungsi sebagai substrat alternatif untuk enzim tirosinase. Sebagai hasil dari afinitasnya yang kuat dengan enzim, flavonoid dapat membantu mencegah pembentukan dopakrom. Semakin banyak dopakrom yang diproduksi, semakin sedikit penghambatan terhadap enzim tirosinase; sebaliknya, apabila tidak ada dopakrom yang diproduksi, penghambatan terhadap enzim tirosinase maksimal [36].



Gambar 4. Dugaan Reaksi Inhibisi Enzim Tirosinase Dengan Asam Kojat Secara In silico [37].

Reaksi penghambatan enzim tirosinase dengan asam kojat ditunjukkan pada bagian hidroksimetil pada posisi ke-6 cincin piranon yang merupakan tempat untuk mengikat salah satu ion tembaga dari sisi aktif enzim tirosinase yang membentuk kompleks dengan logam [37].

4. Kesimpulan

Ekstrak etanol buah *A. bilimbi* dan Buah *B. macrophylla* dapat dikombinasikan serta diformulasikan menjadi sediaan gel. Aktivitas antioksidan gel kombinasi ekstrak etanol buah *A. bilimbi* dan *B. macrophylla* pada F1 tidak memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} (1.448 ppm), F2 memiliki aktivitas antioksidan sangat lemah dengan nilai IC_{50} (419,74 ppm), sedangkan kontrol positif gel vitamin C (merk x) memiliki aktivitas antioksidan kuat yaitu (77,429 ppm). Aktivitas penghambatan enzim tirosinase menunjukkan inhibisi tertinggi pada F1 (18,245 %), F2 (25,814 %), dan kontrol positif gel asam kojat (merk x) (51,211 %). Semakin tinggi konsentrasi yang digunakan maka semakin besar persen inhibisi yang dihasilkan. Diperoleh F1 (kombinasi ekstrak *A. bilimbi* dan *B. macrophylla* dengan 50x IC_{50} hasil uji antioksidan) merupakan formula dengan stabilitas terbaik yaitu viskositas (11.000 mPa.s), pH (4,53), daya sebar (4,2 cm), homogen, memiliki aroma khas, tidak berwarna, lembut tidak lengket dan tidak mengiritasi kulit.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi untuk dana Penelitian Dosen Pemula sehingga penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.

Daftar Pustaka

- [1] R. Mustarichie and D. Gozali, "Formulation and evaluation of alpha arbutin skin lightening cream using polyacrylate base by cold process," *Int. J. Appl. Pharm.*, vol. 11, no. 1, pp. 100–105, 2019.
- [2] J. M. Gillbro and M. J. Olsson, "The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents - Existing and new approaches," *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 33, no. 3, pp. 210–221, 2011.
- [3] H. Hasim, Y. Y. Arifin, D. Andrianto, and D. N. Faridah, "Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi," *J. Apl. Teknol. Pangan*, vol. 8, no. 3, p. 86, 2019.
- [4] M. Miyazawa and N. Tamura, "Inhibitory compound of tyrosinase activity from the sprout of *Polygonum hydropiper* L. (Benitade)," *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 30, no. 3, pp. 595–597, 2007, doi: 10.1248/bpb.30.595.
- [5] M. C. Kang *et al.*, "Up256 inhibits hyperpigmentation by tyrosinase expression/dendrite formation via rho-dependent signaling and by primary cilium formation in melanocytes," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 15, pp. 1–12, 2020.
- [6] L. L. Lima, R. M. Lima, A. F. Da Silva, A. M. R. Do Carmo, A. D. Da Silva, and N. R. B. Raposo, "Azastilbene analogs as tyrosinase inhibitors: New molecules with depigmenting potential," *Sci. World J.*, vol. 2013, pp. 12–14, 2013.
- [7] S. U. Noor, Faridah, and P. Magdalena, "Uji Aktivitas Inhibisi Enzim Tirosinase In-Vitro Krim Ekstrak Akar Manis (*Glycyrrhiza glabra* L.)," *J. Ilmu Kefarmasian Indones.*, vol. 16, no. 2, pp. 150–158, 2018.
- [8] D. S. Solanki, S. D. Prof. Sagrula, Q. B. Unhale, Shrikrushna Subhash Ansar, M. G. Prof. Chitte, and K. R. Prof. Dr. Biyani, "Formulation , Development And Evaluation Of Instant Whitening World Journal of Pharmaceutical Research," *Anuradha Coll. Pharmacy, Chikhli, Dist. Buldana India 443201.*, vol. 9, no. 5, pp. 2541–2557, 2020.

- [9] R. Suharsanti, N. Sugihartini, E. Lukitaningsih, and M. R. R. Rahardhian, "Effect of Different Solvent on Total Phenolic, Total Flavonoid, and Sun Protection Factor of Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi* linn.) Fruits Fraction," *J. Glob. Pharma Technol.*, vol. 11, no. 1, pp. 154–162, 2019.
- [10] R. Suharsanti, N. Sugihartini, E. Lukitaningsih, and M. R. R. Rahardhian, "Potency Of Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi*) As Antioxidat And Tyrosinase Inhibitor For Skin Whitening Product," *J. Pharma Res.*, vol. 8, no. 4, pp. 151–154, 2019.
- [11] T. Rudiana *et al.*, "Characterization of antioxidative fraction of plant stem *Bouea macrophylla* Griff," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 1341, no. 7, 2019.
- [12] Z. Sagala, R. W. Pratiwi, N. U. Azmi, and Maap, "Uji Aktivitas Inhibisi terhadap Enzim Tirosinase dari Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Secara In Vitro," *J. Penelit. Farm. Indones.*, vol. 7, no. 2, pp. 34–38, 2019.
- [13] W. Taurina, M. Andrie, and L. Anjeli, "The gel formulation of the aqueous phase of snakehead fish (*Channa striata*) extract with various combinations of HPMC K4M and Carbopol 934," *Pharmaciana*, vol. 8, no. 1, p. 97, 2018.
- [14] K. Madan and S. Nanda, "In-vitro evaluation of antioxidant, anti-elastase, anti-collagenase, anti-hyaluronidase activities of safranal and determination of its sun protection factor in skin photoaging," *Bioorg. Chem.*, vol. 77, pp. 159–167, 2018.
- [15] J. Dhyneu Dwi, F. Yunahara, and T. Shelly, "Aktivitas Antioksidan Dan Inhibisi Enzim Tirosinase Ekstrak Etanol Buah Gandaria (*Bouea macrophylla* Griff.) SECARA IN VITRO," *Pharmacoscrypt*, vol. 5, no. 1, pp. 63–70, 2022.
- [16] M. Sholikha, A. Febriani, and A. Wahyuningrum, "Formulasi Gel Ekstrak Lobak (*Raphanus sativus* L.) sebagai Antioksidan dan Inhibitor Tirosinase," *J. Ilmu Kefarmasian*, vol. 13, no. 1, pp. 15–20, 2020.
- [17] T. A. Sujono, M. Honniasih, and Y. R. Pratimasari, "the Influence of Carbomer 934 and HPMC Concentration As Gelling Agent in," *Pengaruh Konsentrasi Gelling Agent Carbomer 934 dan HPMC Pada Formulasi Gel Lendir Bekicot (*Achatina Fulica*) Terhadap Kecepatan Penyembuhan Luka Baka Pada Punggung Kelinci*, vol. 13, no. 1, pp. 6–11, 2012.
- [18] M. A. Putri, M. E. Saputra, I. N. Amanah, and V. A. Fabiani, "Uji Sifat Fisik Sediaan Gel Hand Sanitizer Ekstrak Daun Pucuk Idat (*Cratogeomys glaucum*)," *Proc. Natl. Colloq. Res. Community Serv.*, vol. 3, pp. 39–41, 2019.
- [19] M. Singh and V. Mittal, "Formulation and Evaluation of Herbal Gel Containing Ethanolic Extract of *Ipomoea Fistulosa*," *Int. J. Sci. Res.*, vol. 3, no. 7, pp. 1862–1866, 2014.
- [20] S. Tantiningrum, "Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum bacilicum* L.)," *Farm. Politek. Indonusa Surakarta*, vol. 3, no. 1, pp. 1–4, 2019.
- [21] N. A. Sayuti, "Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) Formulation and Physical Stability of *Cassia alata* L. Leaf Extract Gel," *J. Kefarmasian Indones.*, vol. 5, no. 2, pp. 74–82, 2015.
- [22] BPOM, "Persyaratan Mutu Obat Tradisional," *Badan Pengawas Obat dan Makanan*, pp. 1–25, 2014.
- [23] M. Charissa, J. Djajadisastra, and B. Elya, "Uji Aktivitas Antioksidan dan Penghambatan Tirosinase serta Uji Manfaat Gel Ekstrak Kulit Batang Taya (*Nauclea subdita*) terhadap Kulit," *J. Kefarmasian Indones.*, vol. 6, no. 2, pp. 98–107, 2017.
- [24] I. Batubara and M. Adfa, "Potensi daun kayu bawang (*Protium javanicum*) sebagai penghambat kerja enzim tirosinase," *Sains Mat.*, vol. 1, no. 2, pp. 52–56, 2013.
- [25] I. Wardaniati and R. Yanti, "Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Propolis Lebah Trigona (*Trigona itama*)," vol. 2, no. 2012, pp. 14–21, 2018.
- [26] L. M. M. Sani, W. A. Subaidah, and Y. Andayani, "Formulasi dan evaluasi karakter fisik sediaan gel ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*)," *Sasambo J. Pharm.*, vol. 2, no. 1, pp. 16–22, 2021.
- [27] M. Charissa, J. Djajadisastra, and B. Elya, "Uji Aktivitas Antioksidan dan Penghambatan Tirosinase serta Uji Manfaat Gel Ekstrak Kulit Batang Taya (*Nauclea subdita*) terhadap Kulit," *J. Kefarmasian Indones.*, vol. 6, no. 2, 2017.
- [28] T. Irianti *et al.*, "Antioksidan," no. November 2018, 2017.
- [29] M. Zaky, N. Rusdiana, and A. Darmawati, "Formulasi Dan Evaluasi Fisik Sediaan Gel Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Menggunakan Metode Dpph," *J. Farmagazine*, vol. 8, no. 2, pp. 26–36, 2021.

- [30] Y. D. Mardhiani, H. Yulianti, D. P. Azhary, and T. Rusdiana, "Formulasi Dan Stabilitas Sediaan Serum dari Ekstrak Kopi Hijau (*Coffea Canephora* Var. *Robusta*) Sebagai Antioksidan," *Indones. Nat. Res. Pharm. J. Univ. 17 Agustus 1945 Jakarta*, vol. 2, no. 2, pp. 19–33, 2018.
- [31] S. Kinari, E. Girsang, A. Napiah, and I. N. Ehrich, "Antioxidant and Anti-Collagenase Effectivity of Red Dragon Fruit Peel and Kaempferol 3-O-Rutinoside," *Am. Sci. Res. J. Eng. Technol. Sci.*, vol. 59, no. 1, pp. 244–251, 2019.
- [32] D. Purwanto, S. Bahri, and A. Ridhay, "Issn: 2477-5398 uji aktivitas antioksidan ekstrak buah purnajiwa (," vol. 3, no. April, pp. 24–32, 2017.
- [33] R. V. Mokoginta, H. E. I. Simbala, and K. L. . Mansauda, "Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Bulbus Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr) Dengan Metode Dpph (1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl)," *Pharmacon*, vol. 9, no. 3, p. 451, 2020.
- [34] Z. Sagala and K. Telaumbanua, "Formulasi, Uji stabilitas dan Aktivitas Inhibitor Enzim Tirosinase Sediaan Krim dari Ekstrak Buah Harendong (*Melastoma affine* D. Don)," *Indones. Narutal Res. Pharm. J.*, vol. 5, no. 2, pp. 149–173, 2020.
- [35] S. Syamsuri, Khaerani, and Hasrawati, "Pengujian Aktivitas Inhibitor Enzim Tirosinase Ekstrak N-Heksan Dari Umbi Wortel (*Daucus carota* L.)," *J. Farm. Fak. Kedokt. dan Ilmu Kesehat. UIN Alaudin Makassar*, vol. 8, no. 2, pp. 1–8, 2020.
- [36] R. Mustika, S. Hindun, and N. Auliasari, "Potensi Tanaman Sebagai Pencerah Wajah Alami," *J. Sains dan Kesehat.*, vol. 2, no. 4, pp. 558–562, 2020.
- [37] G. Karakaya, A. Türe, A. Ercan, S. Öncül, and M. D. Aytemir, "Synthesis, computational molecular docking analysis and effectiveness on tyrosinase inhibition of kojic acid derivatives," *Bioorg. Chem.*, vol. 88, no. April, p. 102950, 2019.