

Kajian Pustaka Pemutih Kulit dari Bahan Alam serta Formulasinya dalam Sediaan Nanoemulsi

Riri Oktafianti, Budi Prabowo Soewondo, Ratih Aryani

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

email: ririoktafianti0@gmail.com, b.bsoewondo@unisba.ac.id, ratih_aryani@ymail.com

ABSTRACT: Preparations containing whitening agents work by targeting the tyrosinase enzyme and interfering with melanin synthesis. Melanin is the end product of melanogenesis that gives the skin its brown or black color. Nanoemulsion is a carrier system, measuring 10-200 nm which is capable of bringing bleaching agents to penetrate into the stratum corneum to produce tyrosinase inhibitory activity on target cells, namely melanocytes. This Systematic Literature Review (SLR) aims to determine the skin whitening activity of several natural ingredients and to determine the nanoemulsion formulation as a carrier system for skin whitening agents. This Systematic Literature Review is a systematic way to obtain information by collecting, critically evaluating, integrating and presenting findings from several research studies. Based on the IC_{50} value, the compounds that have activity to inhibit the tyrosinase enzyme are alpha mangostin (IC_{50} 9.94 mg/mL), artocarpine (IC_{50} 30.2 mg/mL), epigallocatechin gallate (IC_{50} 66.28 ppm), oxyresveratrol (IC_{50} 107.91 ppm), resveratrol (IC_{50} 170.93 ppm) and flavonoids (IC_{50} 199.98 ppm). The nanoemulsion formulation of natural ingredients extracts produced good nanoemulsion characteristics, where the nanoemulsion formula of mulberry root extract consisting of 2% VCO oil phase, 18% mixture of tween 80 and PEG 400 (1:1), and 80% water was able to produce a size the smallest droplet is 81.61 nm and the PDI value is 0.22.

Keywords: Nanoemulsion, Extract, Tyrosinase Inhibitor, Skin Whitening.

ABSTRAK: Sediaan yang mengandung agen pemutih bekerja dengan menargetkan enzim tirosinase dan mengganggu sintesis melanin. Melanin merupakan produk akhir melanogenesis yang memberikan warna coklat atau hitam pada kulit. Nanoemulsi merupakan suatu sistem pembawa, berukuran 10-200 nm yang mampu membawa zat pemutih menembus ke dalam lapisan stratum korneum untuk menghasilkan aktivitas hambat tirosinase pada sel target, yaitu sel melanosit. *Systematic Literature Review* (SLR) ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas pemutihan kulit dari beberapa bahan alam dan mengetahui formulasi nanoemulsi sebagai sistem pembawa agen pemutih kulit. *Sistematic Literature Review* ini merupakan cara sistematis untuk memperoleh informasi dengan mengumpulkan, mengevaluasi secara kritis, mengintegrasikan dan menyajikan temuan dari beberapa studi penelitian. Berdasarkan nilai IC_{50} , senyawa yang memiliki aktivitas menghambat enzim tirosinase adalah alfa mangostin (IC_{50} 9,94 mg/mL), artocarpin (IC_{50} 30,2 mg/mL), epigallocatechin gallate (IC_{50} 66,28 ppm), oksiresveratrol (IC_{50} 107,91 ppm), resveratrol (IC_{50} 170,93 ppm) dan flavonoid (IC_{50} 199,98 ppm). Formulasi nanoemulsi ekstrak bahan alam rata-rata menghasilkan karakteristik nanoemulsi yang baik, dimana formula nanoemulsi ekstrak akar murbei yang terdiri dari fase minyak 2% VCO, 18% campuran Tween 80 dan PEG 400 (1:1), serta 80% air mampu menghasilkan ukuran droplet paling kecil yaitu 81,61 nm dan nilai PDI 0,22.

Kata Kunci: Nanoemulsi, Ekstrak, Inhibitor Tirosinase, Pemutih Kulit.

1 PENDAHULUAN

Kosmetik pemutih merupakan suatu sediaan farmasi yang digunakan pada permukaan kulit secara topikal yang bermanfaat untuk mencerahkan bahkan merubah warna kulit menjadi putih, bersih dan bersinar (Armin, 2013). Jenis zat pemutih yang sering terdapat pada bahan kosmetik diantaranya adalah asam hyaluronat, asam kojat, arbutin, merkuri dan hidroquinon (Jennifer *et al*, 2012:337; Zuidhoff *et al*, 2001:53). Beberapa zat tersebut diketahui dapat mengakibatkan permasalahan seperti dermatitis, iritasi, alergi dan kanker kulit (Soyata *dkk*, 2021:169). Adapun beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat

alternatif lain selain bahan-bahan diatas yang tidak menimbulkan efek samping dan mencegah hiperpigmentasi yaitu senyawa-senyawa yang didiperoleh dari bahan alami (Bashirah *dkk*, 2020).

Zat pemutih harus mampu menembus ke lapisan stratum korneum untuk dapat mencapai targetnya (Priani *dkk*, 2021:1-8). Nanoemulsi merupakan salah satu sistem nanoteknologi populer yang telah banyak diaplikasikan dalam industri farmasi dan kosmetik karena keserbagunaannya sebagai sistem pembawa yang efektif dalam pengiriman bahan aktif ke target pengiriman (Marzuki, 2019:779-797). Berdasarkan dari beberapa penelitian yang telah membuktikan bahwa bahan alam dapat berfungsi sebagai pemutih diantaranya mengandung senyawa polifenol seperti artocarpin, resveratrol

dan alfa mangostin (Mulia *et al.*, 2018:1-7), serta senyawa-senyawa flavonoid (Priani *dkk.*, 2021:1-8). Senyawa tersebut terdapat pada ekstrak kulit buah coklat (*Theobroma cacao* L.) yang mengandung senyawa flavonoid, ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) mengandung senyawa alfa mangostin, ekstrak emblica (*Phyllanthus emblica* L.) mengandung senyawa asam galat, ekstrak batang sukun (*Artocarpus altilis* L.) mengandung senyawa artokarpin, ekstrak akar murbei (*Morus alba* L.) mengandung senyawa resveratrol dan dedak gandum (WBO) yang mengandung senyawa oksiresveratrol. Kandungan tersebut dapat menghambat produksi pigmen melanin melalui mekanisme inhibitor tirosinase.

Berdasarkan latar belakang masalah, maka penulis membuat rumusan masalah mengenai: “Bagaimana bahan alam dapat memiliki aktivitas pemutihan kulit dan bagaimana formulasi serta karakteristik nanoemulsi yang dibuat untuk sediaan pemutih kulit dari bahan alam”. Selanjutnya, tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas pemutihan kulit dari beberapa bahan alam dan untuk mengetahui formulasi nanoemulsi sebagai sistem pembawa agen pemutih kulit. Selain itu, manfaat penelitian ini adalah sebagai sarana menambah informasi terkait adanya potensi pemutih kulit dari bahan alam yang dibuat dalam bentuk sediaan nanoemulsi dan menambah pemahaman mengenai sistem penghantaran obat nanoemulsi khususnya terhadap bahan yang mengandung zat pemutih.

2 METODOLOGI

Metodologi penelitian ini merupakan penelitian *Systematic Literature Review* yang bersifat deskriptif mengenai kajian pustaka pemutih kulit dari bahan alam serta formulasinya dalam sediaan nanoemulsi. Metode yang digunakan adalah dengan cara mengumpulkan informasi melalui basis data publikasi daring (online) yang dianalisis secara deskriptif melalui penguraian secara teratur. Metodologi diawali dengan pengumpulan basis data yang diperoleh dari Google scholar dan Elsevier. Teknik pengumpulan data menggunakan kata kunci yang terpilih yakni: “skin whitening”, “inhibitor tirosinase” dan “nanoemulsi”. Kemudian, setelah artikel tersebut diperoleh, maka artikel tersebut

diseleksi berdasarkan kriteria inklusi tahun publikasi 2011-2021, jurnal nasional terakreditasi sinta 1-6 dan jurnal internasional terakreditasi scopus 1-4, dan jurnal full artikel. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu, Jurnal review dan jurnal yang berbahasa selain bahasa indonesia dan inggris. Tahap berikutnya adalah data tersebut diawali dengan penjelasan secara umum mengenai penelitian terdahulu, kemudian mencari titik permasalahan yang akan dibahas, selanjutnya menyusun argumentasi berdasarkan pustaka dan diakhiri dengan simpulan terhadap permasalahan yang diangkat.

3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Bahan Alam dengan Aktivitas Pemutih Kulit

Hasil telaah dari beberapa pustaka mengenai bahan alam yang memiliki aktifitas pemutih kulit

Tabel 1. Aktivitas agen pemutih

dan telah diformulasikan menjadi nanoemulsi, dapat diperoleh data seperti pada tabel 1 dibawah ini:

Sumber	Ekstraksi	Pelarut	Agen Pemutih	Aktivitas Hambat Tirosinase
Ekstrak kulit buah coklat	maserasi	etanol 70%	Flavonoid -resveratrol	IC ₅₀ = 199,98 ppm
Ekstrak kulit manggis	maserasi-fraksinasi	etanol 96% dan etil asetat	Xanton-Alfa mangostin	IC ₅₀ = 9,94 mg/ml
Ekstrak kayu batang sukun	maserasi-fraksinasi	diethyl eter	Artocarpin	IC ₅₀ = 30,2 ± 2,4 mg/ml
Dedak gandum (WBO)	SFE (Supercritical Fluid Extraction)	CO ₂	Oksiresveratrol	IC ₅₀ = 107,91 ppm
Ekstrak akar murbei puih	Microwave-Assisted Extraction	etanol 80%	Terpenoid, stilben (oksiresveratrol, resveratrol)	IC ₅₀ = 170,93 ppm
Ekstrak etanol emblica	maserasi	etanol 50%	senyawa fenolik: EGC, EGCG, asam vanilat, asam galat, asam elagic	IC ₅₀ = 66,28 ppm ; LD ₅₀ = 106,64

Agen pemutih yang berasal dari bahan alami diketahui efektif dengan efek samping yang lebih kecil dibandingkan agen pemutih sintetis. Senyawa ini mempunyai target kerja khusus untuk pengobatan hiperpigmentasi dalam meregulasi melanogenesis dengan menghambat aktivitas tirosinase. Senyawa aktif tertentu yang diperoleh dari bahan alami dapat memberikan efek terapeutik pada kulit seperti pelembab, peremajaan, pemutihan kulit, antipenuaan, perlindungan UV dan pencegahan penyakit yang berhubungan dengan kulit. Senyawa dari bahan alami ini lebih disukai karena ramah lingkungan, kompatibel dengan jenis kulit yang berbeda dan memberikan

efek sinergis yang signifikan (Romes *et al*, 2021; Soyata *dkk*, 2021: 169-186).

Bahan-bahan alam mengandung senyawa kimia fenolik memiliki struktur yang mirip dengan substrat L-tirosin dan L-DOPA. Struktur ini akan berkompetisi menempati sisi aktif enzim dan akhirnya akan menghambat aktivitas enzim tirosinase. Senyawa lain yang diketahui memiliki struktur yang mirip adalah polifenol, flavonoid, alfa mangostin, oksiresveratrol, dan resveratrol.

Ekstrak etanol kulit buah coklat (*Theobroma cacao* L.) terbukti mengandung beragam senyawa kimia aktif seperti flavonoid dan polifenol (Priani *dkk*, 2021:1-8). Senyawa flavonoid maupun senyawa polifenol memiliki struktur kimia yang mirip dengan substrat sehingga menyebabkan terjadinya kompetisi antara flavonoid dengan substrat untuk masuk kedalam sisi aktif enzim. Gugus fenol pada struktur flavonoid akan berikatan pada bagian sisi aktif enzim tersebut (Cichorek *et al*, 2013). Gugus fenol ini juga dapat bereaksi sebagai copper chelator, dimana gugus fenol akan berikatan pada gugus ion logam tembaga (Cu^{2+}) di enzim tirosinase sehingga ikatan tersebut dapat menghambat produksi melanin (Zao *et al*, 2018).

Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu xanton. Senyawa xanton termasuk golongan polifenol. Aktivitas anti tirosinase dari ekstrak kulit buah manggis terdapat pada kemampuan senyawa xanton untuk menghambat enzim tirosinase melalui jalur melanogenesis, senyawa ini memiliki gugus fenol yang secara struktural mirip dengan substrat tirosin atau L-DOPA. Selanjutnya batang sukun atau *Artocarpus incisus* L. telah dilaporkan memiliki beberapa kandungan senyawa yang dapat digunakan dalam kosmetik dengan aktivitas antioksidan, anti inflamasi, anti platelet, anti penuaan dan anti tirosinase. Selain itu ekstrak dietil eter batang sukun yang mengandung artokarpin menunjukkan aktivitas inhibisi kuat terhadap 5- α reductase dan menghambat biosintesis melanin (Arung *et al*, 2009). Beberapa penelitian sebelumnya, telah melaporkan keberadaan kandungan aktif tertentu didalam ekstrak sukun seperti flavonoid yang berpotensi mengganggu sintesis melanin dengan cara menghambat enzim tirosinase pada kulit dan dapat terlibat dalam sintesis, pengangkutan, serta degradasi melanin melalui regulasi intraseluler,

jalur pensinyalan ekstraseluler dan ekspresi gen (Li *et al*, 2019: 245). Menurut Wong (2018), struktur 2',4'-resorsinol pada cincin B memberikan aktivitas kuat dalam menghambat tirosinase. Namun adanya substituen isoprene pada posisi C-3, C-6 dan gugus metoksi pada posisi C-7 secara signifikan dapat menurunkan efek penghambatan tirosinase. Sehingga aktivitas tirosinase yang dihasilkan lemah jika dibandingkan senyawa agen pemutih dari spesies *Artocarpus* yang lain.

Ekstrak emblica (*Phyllanthus emblica* L.) mengandung komponen utama seperti senyawa fenolik yang meliputi asam hidroksil benzoat, misalnya asam galat, asam venilat dan tannin. Senyawa EGCG (Epigallocatechin gallate) merupakan senyawa polifenol yang secara signifikan dapat mengurangi sekresi dan produksi melanin dalam sel melanoma tanpa menunjukkan adanya aktivitas toksisitas (Kim *et al*, 2018:173). Dari penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa senyawa EGCG dapat menghambat aktivitas tirosinase secara kompetitif dengan substrat L-tirosin dimana senyawa ini bekerja pada mekanisme hambat aktivitas katalisis oksidasi L-DOPA menjadi dopaquinon karena memiliki struktur molekul yang mirip dengan L-DOPA. Kesamaan struktur antara EGCG dengan ECG, GC dan EC sehingga dapat disimpulkan ekstrak emblica mampu menghasilkan perubahan warna kulit akibat melanin.

Ekstrak akar murbei (*Morus alba* L.) diketahui juga mengandung senyawa terpenoid, dan stilbene (oksiresveratrol dan resveratrol) Berdasarkan penelitian sebelumnya senyawa oksiresveratrol terbukti menghasilkan penghambatan enzim tirosinase secara reversibel non kompetitif dimana penghambatan aktivitas tirosinase sebesar 97% dengan nilai IC_{50} 1,2 μM , sedangkan senyawa resveratrol menghambat 64,8% pada nilai IC_{50} 54,6 μM (Kim *et al*, 2002:16341). Penemuan ini menunjukkan bahwa senyawa resveratrol memiliki aktivitas inhibitor tirosinase yang lemah dibandingkan oksiresveratrol. Minyak dedak gandum (WBO) merupakan minyak hasil ekstraksi. Dedak gandum juga mengandung senyawa stilben seperti resveratrol. Resveratrol merupakan senyawa polifenol dari kelompok stilbene. Meskipun memiliki aktivitas inhibitor tirosinase yang lemah namun dibandingkan dengan senyawa lain, resveratrol menunjukkan efisiensi

perlindungan kulit yang lebih tinggi terhadap radiasi UV-B.

Aktifitas mekanisme inhibitor tirosinase

Sumber	Formula	Pustaka
Nanoemulsi ekstrak kulit buah coklat	1% ekstrak; 5% etanol; 5% minyak biji anggur; 35% tween 80; 35% gliserin; aquadest ad 100	(Priani <i>dkk.</i> , 2021:1-8)
Nanoemulsi ekstrak kulit manggis	0,02% ekstrak; VCO: surfaktan (tween 80, dan span 80) : air=1:1,4:2,45	(Muliya <i>et al.</i> , 2018:1-7)
Nanoemulsi ekstrak kayu batang sukun	0,02% ekstrak; 41,6% isopropil miristat; 0,03% α -tokoferol; 5% glyceryl monostearat; 8% stearat-10; 0,05% TEA; 0,03% carbopol-940; air ad 100%	(Buranajaree <i>et al.</i> , 2011: 1-14)
Nanoemulsi dedak gandum (WBO)	1% WBO; 7,3 % (span 80 34,4%; tween 80 62,6 %)	(Rebolleda <i>et al.</i> , 2015: 16-23)
Nanoemulsi ekstrak akar murbei putih	2 % VCO, 18% (1:1) Tween 80 dan PEG 400; 80%a air	(Jufri <i>dkk.</i> , 2019: 292-296)
Nanoemulsi ekstrak etanol emblica	0,15% ekstrak etanol; isopropil miristat 0,6%; Brij 0,35%; air suling 98,9%.	(Chaitanian <i>et al.</i> , 2014: 1597-1606)

bergantung nilai IC_{50} . Nilai IC_{50} inhibitor tirosinase merupakan nilai yang dapat menunjukkan jumlah konsentrasi zat aktif yang dapat menghambat 50% aktivitas inhibitor enzim tirosinase. Suatu senyawa dapat dikatakan aktif sebagai inhibitor tirosinase apabila mempunyai nilai $IC_{50} < 1000$ ppm dan suatu senyawa dikatakan tidak aktif jika nilai IC_{50} yang didapatkan > 1000

Tabel 2. Formula nanoemulsi untuk pemutih kulit ppm (Prasetyo, 2020: 53-59). Pernyataan tersebut menunjukkan bahwa semakin kecil nilai IC_{50} hambat tirosinase yang diperoleh maka semakin besar pula kemampuan senyawa aktifnya dalam menghambat aktivitas tirosinase dan pembentukan melanin. Maka dari itu senyawa yang terbukti memiliki aktivitas tirosinase adalah alfa mangostin, artocarpin, epigallocatechin gallate,

oksiresveratrol, resveratrol dan yang terakhir yaitu senyawa flavonoid.

Formulasi dan Karakteristik Nanoemulsi Pemutih Kulit

Berdasarkan formula yang digunakan untuk senyawa seperti flavonoid, alfa magostin, resveratrol dan senyawa asam galat. Surfaktan yang digunakan yaitu surfaktan non ionik hidrofilik dengan nilai HLB > 10 . HLB (*Hydrophile Lipophile Balance*) merupakan suatu sistem yang menunjukkan karakteristik suatu agen pengemulsi dengan skala 0-20. Contoh surfaktan non ionik seperti tween 80, span 80 dan PEG 400. Kosurfaktan yang digunakan juga merupakan surfaktan non ionik hidrofilik dengan nilai HLB rendah. Misalnya Span 80 (HLB 4,3) dan glyceryl monostearat (HLB 3,8). Pemilihan surfaktan dan kosurfaktan non ionik yang digunakan pada konsentrasi tinggi tidak menghasilkan efek toksik dan mampu menyerap lembab sehingga mampu menjaga kelembaban kulit. Penggabungan surfaktan dan kosurfaktan ini sinergis dalam hal menurunkan tegangan permukaan senyawa nonpolar sehingga senyawa tersebut mudah terdispersi. Minyak yang sering digunakan adalah minyak jenis VCO karena memiliki beberapa kelebihan diantaranya ialah sifat daya sebar pada kulit yang baik, tidak menghambat respirasi kulit, serta mempunyai sifat emolien yang baik dan memiliki aktivitas antioksidan. Dari formula diatas menghasilkan karakteristik nanoemulsi antara lain:

Tabel 3. Karakteristik nanoemulsi

No	Sediaan	Karakteristik Nanoemulsi								
		organoleptik			pH	viskositas	potensial zeta	stabilitas	ukuran droplet	PDI
		homogen	warna	bau						
1	nanoemulsi ekstrak kulit buah coklat (Priani <i>dkk</i> , 2021)	homogen	jernih cair	tidak berbau	6,21±0,02	1070 ± 24,5 cps	NA	stabil	108 ±15 nm	NA
2	nanoemulsi ekstrak kulit manggis (Mulia <i>et al</i> , 2018)	homogen	jernih kecoklatan	khas	6,9-7,2	NA	-30,9 mV	stabil pada uji stabilitas dipercepat	167,3 - 222,0 nm	NA
3	nanoemulsi ekstrak kayu batang artocarpus (Buranaajaree <i>et al</i> , 2011)	homogen	jernih kecoklatan	khas	4,5-6,5	NA	NA	stabil	325±15 nm	0,31±0,02.
4	nanoemulsi dedak gandum (WBO) (Rebolleda <i>et al</i> , 2015)	homogen	jernih putih-kuning	khas	6,5-7	NA	-30 to -40mV	stabil 60 hari pada 4°C	84,6±1,3 nm	0,257±0,009
5	nanoemulsi ekstrak akar murbei putih (Jufri <i>dkk</i> , 2019)	homogen	jernih kuning kecoklatan	aromatik	6,1-6,5	NA	-1,56mV	stabil	81,61 nm	0,220
6	nanoemulsi ekstrak etanol emblica (Chaiittianan <i>et al</i> , 2014)	homogen	jernih, coklat terang	khas	4,5-7	NA	-10,19± 0,54 mV	stabil baik pada 4°C, 90 hari	191,63±4,07 nm-200 nm _i	4,54±0,05

Data tersebut menunjukkan rata-rata semua formula nanoemulsi sediaan ekstrak bahan alam mampu menghasilkan nanoemulsi yang baik dan stabil karena ukuran tetesannya yang terbentuk masih didalam skala nano yaitu menghasilkan ukuran droplet 10-500 nm. Ukuran droplet nanoemulsi yang baik berada pada rentang 10-200 nm atau 10-500 nm. Berdasarkan penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa sistem penghantaran nano dapat terjadi melalui pori-pori *pilosebaceous* yang memiliki ukuran 10-70 μ m atau melalui pori-pori kelenjar keringat 60-80 μ m dan pada umumnya melalui lipid intraseluler pada lapisan stratum korneum dengan ukuran pori \pm 75 nm (Jufri *dkk*, 2019:295). Sehingga formula nanoemulsi yang dapat membawa zat aktif menembus pori-pori kulit menuju ke lokasi target agen pemutih adalah yang memiliki ukuran droplet mendekati pori-pori stratum korneum yaitu formula nanoemulsi ekstrak akar murbei karena menggunakan fase minyak 2% VCO, 18% campuran surfaktan tween 80 dan PEG 400 pada perbandingan Smix 1:1, serta 80% air telah menghasilkan ukuran droplet hingga 81,6-167 nm. Hasil tersebut dikuatkan juga pada nilai PDI atau indek polidispersitas yang diperoleh paling rendah yaitu 0,22. Menurut Haryono (2012) nilai indek polidispersitas yang rendah atau mendekati nol akan menghasilkan nilai distribusi ukuran partikel yang baik dan keseragaman ukuran tetesan akan semakin tinggi. Ekstrak tersebut juga memenuhi hasil evaluasi yang di inginkan untuk formula nanoemulsi yaitu mempunyai pH direntang pH

kulit (pH 4,5-6,5), secara organoleptik menghasilkan nanoemulsi yang homogen, tidak berbau tengik dan stabil.

4 KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan hasil SLR sebagai berikut:

1. Berdasarkan nilai IC₅₀, senyawa yang memiliki aktivitas menghambat enzim tirosinase adalah alfa mangostin (IC₅₀ 9,94 mg/mL), artocarpin (IC₅₀ 30,2 mg/mL), epigallocatechin gallate (IC₅₀ 66,28 ppm), oksiresveratrol (IC₅₀ 107,91 ppm), resveratrol (IC₅₀ 170,93 ppm) dan flavonoid (IC₅₀ 199,98 ppm).
2. Formulasi nanoemulsi ekstrak bahan alam rata-rata menghasilkan karakteristik formulasi nanoemulsi yang baik, dimana formula nanoemulsi ekstrak akar murbei yang terdiri dari fase minyak 2% VCO, 18% campuran Tween 80 dan PEG 400 (1:1), serta 80% air mampu menghasilkan ukuran droplet paling kecil yaitu 81,61 nm dan nilai PDI 0,22.

ACKNOWLEDGE

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing yang telah membimbing, memberikan pengarahan, nasihat, saran, dan dukungan moral dengan penuh kesabaran sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Armin, F. dkk. (2013). Identifikasi dan Penetapan Kadar Merkuri (Hg) dalam Krim Pemutih Kosmetika Herbal Menggunakan Spektrofotometri Serapan Atom (SSA), *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*.
- Arung, Enos Tangke, Wicaksono, B. D., Handoko, Y. A., Kusuma, I. W., Yulia, D., & Sandra, F. (2009). 'Anti-cancer properties of diethylether extract of wood from Sukun (*Artocarpus altilis*) in human breast cancer (T47D) cells', *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(4), 317–324.
- Bashirah, D. dkk. (2020). 'Kosmetik Herbal yang Berpotensi Sebagai Pemutih Kulit Alami', *Farmaka*, Vol. 18, No. 1.
- Buranajaree, S., Donsing, P., Jeenapongsa, R., & Viyoch, J. (2011). 'Depigmenting action of a nanoemulsion containing heartwood extract of *Artocarpus incisus* on UVB-induced hyperpigmentation in C57BL/6 mice', *Journal of Cosmetic Science*, 62(1), 1–14.
- Chaiittianan, R., & Sripanidkulchai, B. (2014). 'Development of a nanoemulsion of *Phyllanthus emblica* L. branch extract', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(12), 1597–1606.
- Cichorek, M., Wachulska, M., Stasiewicz, A., & Tymińska, A. (2013). 'Skin melanocytes: Biology and development', *Postepy Dermatologii Alergologii*, 30(1), 30–41.
- Haryono, A., Restu, W. K., & Harmami, S. B. (2012), 'Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Aluminium Fosfat', *Indonesia J. of Mat. Sci.:* vol. 14, No. 1.
- Jennifer, C. dan Stephanie CM. (2012). 'A Review on Skin Whitening Property of Plant Extracts Bangalore', *International Journal of Pharmaceutical*, Vol. 3, No.4 :332 – 47.
- Jufri, M., Mun, A., Fadhila, M., & Mun Im, A. (2019). 'Preparation, Characterization, and In Vitro Skin Penetration of *Morus Alba* Root Extract Nanoemulsion', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*.
- Kim, E., Hwang, K., Lee, J., Han, S., Kim, E.-M., Park, J., & Cho, J. (2018). 'Skin Protective Effect of Epigallocatechin Gallate', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 173.
- Li, Y., Huang, J., Lu, J., Ding, Y., Jiang, L., Hu, S., Chen, J., & Zeng, Q. (2019). 'The role and mechanism of Asian medicinal plants in treating skin pigmentary disorders', In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 245)1-13.
- Marzuki, N. H. C., Wahab, R. A., & Hamid, M. A. (2019). 'An overview of nanoemulsion: Concepts of development and cosmeceutical applications', In *Biotechnology and Biotechnological Equipment* (Vol. 33, Issue 1, pp. 779–797).
- Mulia, K., Putri, G. A., & Krisanti, E. (2018). 'Encapsulation of mangosteen extract in virgin coconut oil based nanoemulsions: Preparation and characterization for topical formulation', *Materials Science Forum*, 929 MSF, 234–242.
- Prasetyo, B. F. (2021). 'Uji Aktivitas Antioksidan dan Daya Hambat Enzim Tirosinase Ekstrak Etanol *Azolla filiculoides* Lam', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(1), 53.
- Priani, S. E., Halim, A. F., Fitrianiingsih, S. P., & Syafnir, L. (2021). 'Uji Aktivitas Inhibitor Tirosinase Ekstrak Kulit Buah Cokelat (*Theobroma cacao* L.) dan Formulasinya dalam Bentuk Sediaan Nanoemulsi', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(1), 1.
- Rebolleda, S., Sanz, M. T., Benito, J. M., Beltrán, S., Escudero, I., & González San-José, M. L. (2015). 'Formulation and characterisation of wheat bran oil-in-water nanoemulsions', *Food Chemistry*, 167, 16–23.
- Romes, N. B., Abdul Wahab, R., & Abdul Hamid, M. (2021). 'The role of bioactive phytoconstituents-loaded nanoemulsions for skin improvement: a review', In *Biotechnology and Biotechnological Equipment* (Vol. 35, Issue 1, pp. 711–729).
- Soyata, A., & Chaerunisaa, A. Y. (2021). 'Whitening Agent : Mekanisme, Sumber dari Alam dan Teknologi Formulasinya', *Majalah Farmasetika*, 6(2), 169.
- Zuidhoff, HW., and Van Rijsberge JM. (2001). 'Whitening efficacy of frequently used whitening ingredients', *C&T*. Vol 116(1): 53-9.
- R Fathan Said, Darma Gita Cahya Eka, Kodir Reza Abdul. (2021). *Formulasi sediaan Cuka Buah Kopi Menggunakan Ragi (*Saccharomyces cerevisiae*) dan Bakteri (*Acetobacter aceti*)*. jurnal Riset Farmasi, 1(1), 38-45.