

Original Research

ISOLASI ARBUTIN DARI EKSTRAK DAUN DAN BATANG SUKUN (*Artocarpus altilis* [Park.] Fosberg.) SEBAGAI INHIBITOR ENZIM TIROSINASE

ISOLATION OF ARBUTIN FROM SUKUN (*Artocarpus altilis* [Park.] Fosberg.) LEAF AND
STEM EXTRACTS AS A TYROSINASE INHIBITOR

Zuraida Sagala^{1*}, Risty Setyati Ashari¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Jakarta, Indonesia, 14350

*E-mail : zoerasagala@gmail.com

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengisolasi senyawa arbutin dari ekstrak etanol 70 % daun dan batang sukun (*Artocarpus altilis*) menentukan kadar arbutin dalam ekstrak tersebut serta mengevaluasi aktivitas penghambatan enzim tirosinase. Isolasi dilakukan melalui metode ekstraksi dan fraksinasi menggunakan pelarut n-heksan, etil asetat, dan butanol. Identifikasi arbutin dilakukan dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (HPLC) berdasarkan kesesuaian waktu retensi terhadap standar. Hasil menunjukkan kadar arbutin dalam ekstrak etanol 70% daun sukun sebesar 14,84 mg/L dan batang sukun sebesar 14,81 mg/L. Aktivitas penghambatan tirosinase dinyatakan sebagai nilai IC_{50} yaitu konsentrasi dari sampel yang diperlukan untuk menghambat 50% aktivitas enzim semakin kecil nilai IC_{50} semakin kuat kemampuan inhibisinya. Uji aktivitas tirosinase menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun sukun memiliki efektivitas tertinggi sebagai inhibitor tirosinase dengan IC_{50} sebesar 355,24 ppm, dibandingkan ekstrak kasar dan fraksi lainnya. Meskipun aktivitasnya belum sama dengan kontrol positif *kojic acid* (IC_{50} 39,28 ppm), hasil ini menunjukkan potensi ekstrak daun dan batang sukun sebagai sumber bahan aktif alami untuk pencerah kulit.

Kata kunci: Arbutin, *Artocarpus altilis*, tirosinase, IC_{50} , HPLC

Abstract

This study aims to isolate arbutin from 70% ethanol extracts of breadfruit (*Artocarpus altilis*) leaves and stems, determine its content, and evaluate its tyrosinase inhibitory activity. Isolation was carried out through extraction and fractionation using n-hexane, ethyl acetate, and butanol. Arbutin identification was performed using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) based on retention time comparison with a standard compound. The results showed that the arbutin content in the 70% ethanol extract of leaves was 14,84 mg/L, while in the stems it was 14,81 mg/L. Tyrosinase inhibitory potency. The ethyl acetate fraction of the leaves exhibited the highest tyrosinase inhibitory activity with an IC_{50} of 355,24 ppm compared to the crude extract and other fractions. Although its activity was lower than the positive control kojic acid (IC_{50} 39,28 ppm), these findings suggest the potential of breadfruit extracts as natural skin-brightening agents.

Keywords: Arbutin, *Artocarpus altilis*, tyrosinase, IC_{50} , HPLC

PENDAHULUAN

Kulit merupakan organ terbesar tubuh manusia yang memiliki berbagai fungsi penting, salah satunya sebagai pelindung dari paparan sinar ultraviolet (UV). Paparan sinar UV dalam jangka waktu lama dapat merangsang aktivitas enzim tirosinase, yang pada akhirnya meningkatkan produksi melanin dan menyebabkan gangguan pigmentasi kulit seperti melasma, freckles, dan hiperpigmentasi pasca-inflamasi [1]. Untuk mengatasi kondisi tersebut, berbagai produk kosmetik pencerah kulit telah dikembangkan, umumnya dengan mengandalkan agen depigmentasi yang bekerja dengan menghambat aktivitas enzim tirosinase.

Namun demikian, sebagian bahan aktif pencerah kulit yang beredar di pasaran seperti hidrokuinon dan merkuri diketahui memiliki efek samping berbahaya bagi kesehatan, termasuk iritasi, kanker kulit, dan gangguan organ dalam [2]. Oleh karena itu, pencarian senyawa alami yang aman dan efektif

sebagai penghambat enzim tirosinase menjadi semakin penting. Salah satu senyawa alami yang diketahui memiliki aktivitas tersebut adalah arbutin, yang merupakan turunan dari hidrokuinon namun dengan toksisitas lebih rendah dan stabilitas lebih baik [3].

Arbutin terdiri dari dua bentuk isomer, yaitu α -arbutin dan β -arbutin. Penelitian menunjukkan bahwa α -arbutin memiliki aktivitas penghambatan tirosinase yang lebih kuat dibandingkan β -arbutin, sehingga lebih banyak digunakan dalam formulasi kosmetik [4]. Senyawa ini banyak ditemukan dalam berbagai tanaman, termasuk dalam genus *Artocarpus*. Salah satu spesiesnya, yaitu sukun (*Artocarpus altilis*), dikenal memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, fenol, tanin, saponin, serta arbutin yang berpotensi sebagai bahan aktif pencerah kulit [5].

Beberapa penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa ekstrak daun dan batang sukun menunjukkan aktivitas penghambatan tirosinase, namun nilai IC_{50} yang diperoleh masih bervariasi. Ekstrak daun sukun etanol 70% menunjukkan nilai IC_{50} sebesar 1171 ppm, sementara ekstrak batang sukun dilaporkan memiliki IC_{50} sebesar 457,64 ppm [6,7]. Berdasarkan klasifikasi tingkat aktivitas, nilai IC_{50} di bawah 1.000 ppm dianggap menunjukkan aktivitas kuat [8]. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengisolasi senyawa arbutin dari daun dan batang sukun serta menguji aktivitasnya sebagai inhibitor enzim tirosinase.

Penelitian ini bertujuan untuk mengekstraksi dan mengisolasi senyawa arbutin dari daun dan batang sukun menggunakan metode kromatografi, serta menguji aktivitasnya dalam menghambat enzim tirosinase. Proses isolasi dilakukan untuk memperoleh senyawa arbutin yang murni sehingga dapat dianalisis secara kualitatif dan kuantitatif. Selain itu juga, pengujian dari aktivitas penghambatan tirosinase dilakukan untuk melihat adanya potensi arbutin sebagai agen pencerah kulit alami. Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap pengembangan bahan pencerah kulit berbasis herbal yang lebih aman dan efektif.

METODE

Alat dan Bahan Penelitian

Dalam penelitian ini, digunakan daun dan batang sukun (*Artocarpus altilis*), etanol 70%, metanol, butanol, n-heksan, etil asetat, kertas saring whatman, Plat KLT silica gell F₂₅₄, aquadest, reagen Dragendroff, Meyer, Bouchardat, Mg, FeCl₃, diklorometan, arbutin (standar), enzim tirosinase, L-DOPA, dan *Kojic acid*.

Prosedur kerja

Persiapan Bahan

Daun dan batang sukun dikeringkan menggunakan oven bersuhu $\pm 40-50^{\circ}\text{C}$ hingga kadar air berkurang. Kemudian Bahan kering kemudian digiling hingga menjadi serbuk halus dan disimpan dalam wadah tertutup.

Ekstraksi

Serbuk daun dan batang masing-masing dimaserasi dengan menggunakan etanol 70% selama 3×24 jam, dengan pengadukan setiap hari. Setelah itu dilakukan penyaringan, sisa ampas diekstraksi kembali (remaserasi) selama 2×24 jam untuk memaksimalkan perolehan senyawa aktif. Seluruh filtrat digabungkan dan diuapkan menggunakan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental [9].

Penentuan Rendemen

Rendemen dihitung dengan rumus:

$$\frac{\text{Berat ekstrak kental}}{\text{Berat serbuk kering}} \times 100\%$$

Rendemen dihitung untuk mengetahui efisiensi ekstraksi [10].

Uji Fitokimia Kualitatif

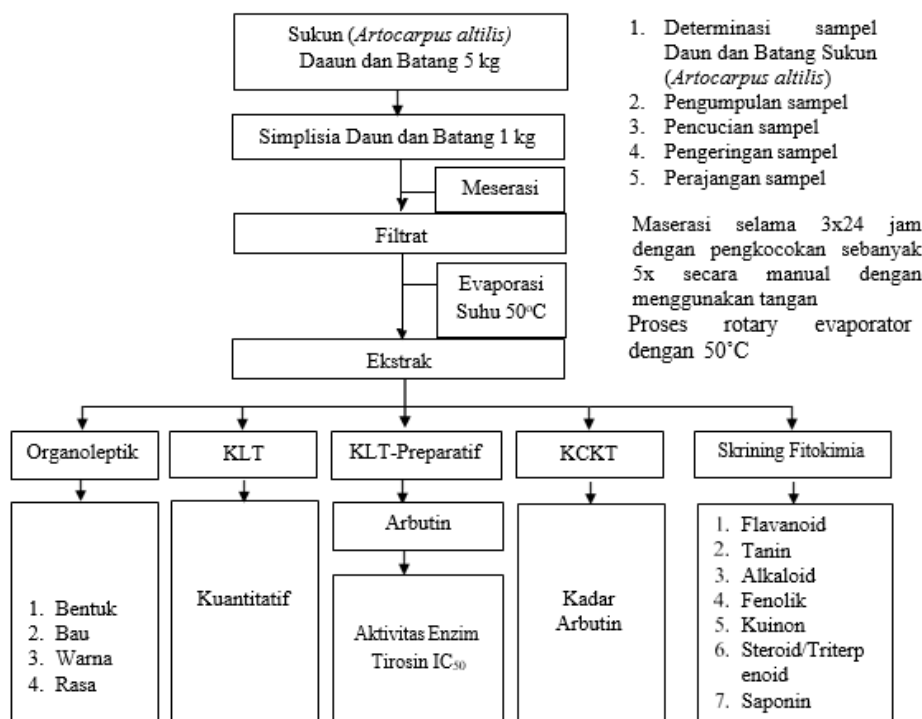
Ekstrak diuji untuk mengetahui kandungan senyawa golongan: flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, steroid/triterpenoid, fenolik, dan kuinon, dengan metode uji tabung [11].

Isolasi Senyawa

Ekstrak yang mengandung senyawa target dipisahkan menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) sebagai pemisahan awal. Lalu Fraksi yang menunjukkan adanya arbutin diuji kembali menggunakan KLT preparatif untuk mendapatkan senyawa murni [7] [12].

Identifikasi Senyawa

Senyawa hasil isolasi dikarakterisasi menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT/HPLC) untuk mengidentifikasi arbutin berdasarkan waktu retensi dan spektrum standar (Nugroho & Mustarichie, 2019) [13]. Gambar di bawah ini menunjukkan alur pembuatan dan analisis daun dan batang sukun. Daun dan batang sukun yang dikeringkan, dihaluskan, lalu diekstraksi dengan etanol 70% melalui maserasi. Ekstrak kental yang dihasilkan digunakan dalam uji aktivitas enzim tirosinase. Uji dilakukan dengan mencampurkan ekstrak, enzim tirosinase, dan substrat L-DOPA, lalu diukur absorbansinya pada 475 nm untuk menilai kemampuan penghambatan enzim.



Gambar 1. Alur Pembuatan dan Analisis Ekstrak Daun dan Batang Sukun

HASIL DAN PEMBAHASAN

Determinasi Tanaman

Penelitian diawali dengan proses determinasi untuk memastikan bahwa bagian tanaman yang digunakan benar merupakan daun dan batang sukun (*Artocarpus altilis*). Identifikasi dilakukan di Laboratorium Biologi Universitas Ahmad Dahlan, dan hasilnya menunjukkan bahwa spesimen sesuai dengan karakteristik tanaman sukun.

Pembuatan dan Karakterisasi Simplisia

Proses Pembuatan Simplisia, Daun dan batang sukun segar sebanyak 1 kg disortir, dicuci, lalu dipotong kecil untuk mempercepat pengeringan. Pengeringan dilakukan secara alami di bawah sinar matahari tidak langsung menggunakan kain pelindung agar senyawa aktif tidak rusak. Setelah kadar air turun hingga <10%, bahan dikeringkan, disortir kembali, lalu dihaluskan menjadi serbuk dan disimpan dalam wadah tertutup di suhu ruang. Karakterisasi Organoleptik Simplisia, Simplisia yang dihasilkan dikarakterisasi secara organoleptik berdasarkan bau, rasa, warna, dan bentuk untuk menilai mutu simplisia daun dan batang sukun. Hasilnya disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Observasi Organoleptik Simplisia Daun dan Batang Sukun

Parameter	Daun Sukun	Batang Sukun
Bau	Tidak menyengat	Tidak menyengat
Rasa	Pahit	Pahit
Bentuk	Serbuk halus	Rajangan halus
Warna	Hijau tua	Coklat muda

Karakterisasi Organoleptik Simplisia, Simplisia daun dan batang sukun memiliki ciri khas warna dan rasa yang sesuai dengan kandungan senyawa fenolik, flavonoid, dan triterpenoid. Karakteristik ini mendukung temuan sebelumnya [14] yang menunjukkan keberadaan senyawa aktif tersebut pada tanaman sukun.

Proses Ekstraksi

Ekstraksi dilakukan terhadap 2 kg daun dan batang sukun segar yang telah melalui proses determinasi. Setelah pencucian dan pengeringan, bahan dipotong kecil untuk mempercepat kontak dengan pelarut. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan etanol 70% selama 3×24 jam, disertai pengocokan ringan. Proses remaserasi dilakukan dua kali untuk mendapatkan hasil maksimal. Filtrat kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental. Selanjutnya, dilakukan perhitungan rendemen serta uji lanjutan seperti skrining fitokimia, KLT, dan uji aktivitas arbutin terhadap enzim tirosinase. Pemilihan metode dan pelarut ini sesuai dengan karakteristik senyawa polar dalam bahan tumbuhan [15].

Hasil Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan secara kualitatif untuk mengidentifikasi kandungan metabolit sekunder dalam simplisia daun dan batang sukun. Hasil pengujian menunjukkan adanya golongan senyawa aktif yang disajikan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Tabel Hasil Skrining Fitokimia Daun dan Batang Sukun

Senyawa Fitokimia	Reaksi yang Diamati	Daun Sukun	Batang Sukun	Keterangan
Flavonoid	Warna merah tua	Positif	Positif	Reaksi positif ditunjukkan oleh terbentuknya warna merah tua
Tanin	Warna biru kehitaman	Positif	Positif	Reaksi positif ditandai dengan warna biru kehitaman
Alkaloid	Endapan putih hingga kekuningan	Positif	Positif	Endapan menunjukkan keberadaan Alkaloid
Saponin	Larutan berbusa stabil saat dikocok	Positif	Positif	Terbentuk busa stabil menandakan Saponin
Steroid/ Triterpenoid	Steroid: hijau kebiruan, Triterpenoid: merah keunguan	Positif	Positif	Warna hijau kebiruan atau merah keunguan sesuai komponen dominan
Kuinon	Warna merah	Negatif	Positif	Batang menunjukkan warna merah, kuinon terdeteksi
Fenolik	Warna hijau kehitaman	Positif	Positif	Warna hijau kehitaman menunjukkan keberadaan senyawa fenolik

Rendemen Ekstrak Daun dan Batang Sukun

Sebanyak 1.000 gram simplisia daun dan batang sukun diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 70% selama 3×24 jam, dilanjutkan dengan remaserasi 2×24 jam. Pelarut kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental. Perhitungan rendemen menunjukkan bahwa metode ini efektif dalam mengekstraksi senyawa aktif dari tanaman sukun, sesuai dengan penelitian sebelumnya [16].

Fraaksinasi Ekstrak Daun dan Batang Sukun

Prinsip Fraaksinasi, Fraaksinasi dilakukan menggunakan metode partisi cair-cair untuk memisahkan senyawa aktif berdasarkan polaritasnya. Pelarut yang digunakan secara bertingkat yaitu: n-heksan (non-polar), etil asetat (semi-polar), butanol (polar), dan aquadest (sisa/polar paling tinggi). Prinsip “*like dissolves like*” menjadi dasar proses ini, sehingga memudahkan identifikasi dan isolasi senyawa aktif pada tahap selanjutnya menggunakan KLT.

Hasil Fraksinasi

Tabel 3. Hasil Fraksinasi Ekstrak Daun dan Batang Sukun

Pelarut	Berat Fraksi Daun (g)	Rendemen (%) Daun	Berat Fraksi Batang (g)	Rendemen (%) Batang
n-Heksan	90,44	18,08	100,31	20,06
Etil Asetat	102,70	20,54	82,83	16,56
Butanol	50,67	10,13	89,74	17,94
Aqua Destilata	98,27	19,65	93,62	18,72

Dari hasil fraksinasi, fraksi etil asetat daun dan fraksi n-heksan batang dipilih untuk analisis lebih lanjut karena diduga mengandung senyawa aktif target seperti arbutin yang bersifat semi-polar. Untuk analisis, masing-masing fraksi diambil sebanyak 2 gram sebagai sampel uji, bukan seluruh hasil fraksinasi.

Hasil Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

KLT digunakan untuk mendeteksi keberadaan senyawa arbutin secara kualitatif pada ekstrak dan fraksi daun serta batang sukun. Analisis dilakukan menggunakan plat silica gel GF254 dengan fasa gerak diklorometan:metanol (30:70). Sampel dan standar arbutin ditotolkan sebanyak delapan kali. Spot diamati di bawah sinar UV 366 nm, karena tidak tampak pada UV 254 nm. Nilai Rf dihitung untuk mengetahui posisi relatif senyawa, dengan hasilnya ditampilkan dalam Tabel 4.

Tabel 4. Nilai Rf Sampel Ekstrak dan Fraksi Daun serta Batang Sukun Berdasarkan KLT

Sampel	Jumlah Spot	Nilai Rf
Standar Arbutin	1	0,61
Ekstrak Etanol Daun (ED)	3	0,59; 0,62; 0,69
Ekstrak Etanol Batang (EB)	3	0,66; 0,71; 0,69
Fraksi n-Heksan Daun (FHD)	4	0,57; 0,65; 0,68; 0,72
Fraksi Etil Asetat Daun (FED)	4	0,54; 0,61; 0,64; 0,69
Fraksi Butanol Daun (FBD)	1	0,63
Fraksi n-Heksan Batang (FHB)	1	0,54
Fraksi Etil Asetat Batang (FEB)	2	0,55; 0,66
Fraksi Butanol Batang (FBB)	1	0,72

Spot dengan nilai Rf 0,61 pada fraksi etil asetat daun identik dengan standar arbutin, mengindikasikan keberadaan senyawa tersebut. Spot lain dengan Rf 0,59–0,66 juga menunjukkan kemungkinan arbutin atau senyawa sejenis. Fraksi etil asetat menjadi kandidat utama untuk isolasi lebih lanjut.

Isolasi Arbutin melalui KLT Preparatif

Fraksi etil asetat yang memiliki nilai Rf mendekati standar diisolasi menggunakan pelat KLT preparatif. Spot yang sesuai dengan arbutin diamati di bawah UV 366 nm, kemudian dikerok dan dilarutkan kembali dalam etanol 70% untuk proses pemurnian.

Hasil Analisis Kualitatif dan Kuantitatif Arbutin (HPLC)

Analisis dilakukan menggunakan HPLC dengan deteksi pada panjang gelombang 224 nm. Analisis Kualitatif, Sampel ekstrak dan fraksi menunjukkan waktu retensi (RT) mendekati standar arbutin (RT:

3,022 menit), khususnya pada ekstrak daun (RT: 3,013), batang (RT: 3,199), dan fraksi n-heksan daun (RT: 3,206), menandakan adanya arbutin. Fraksi lain dengan RT berbeda kemungkinan mengandung senyawa lain. Analisis Kuantitatif, Kadar arbutin dihitung berdasarkan perbandingan luas area puncak antara sampel dan standar. Standar 100 ppm memiliki luas area 5.610.157, dan hasil perhitungan kadar arbutin pada masing-masing sampel ditampilkan dalam Tabel 5.

Tabel 5. Kadar Arbutin pada Ekstrak dan Fraksi Daun serta Batang Sukun

Nama Sampel	Kode Sampel	Waktu Retensi (menit)	Luas Area	Kadar Arbutin (mg/L)
Ekstrak Daun Sukun	34 VII 25	3,013	832.558	14,84
Ekstrak Batang Sukun	35 VII 25	3,199	830.957	14,81
Fraksi Daun n- Heksan	36 VII 25	3,206	969.417	17,28
Fraksi Daun Etil Asetat	37 VII 25	6,155 – 6,974	3.854.020	68,70
Fraksi Daun Butanol	38 VII 25	15,447 – 16,445	5.606.510	99,93
Fraksi Batang n-Heksan	39 VII 25	6,043	1.141.602	20,35

Kadar arbutin tertinggi ditemukan pada fraksi daun butanol (99,93 mg/L), diikuti fraksi daun etil asetat (68,70 mg/L) dan fraksi batang n-heksan (20,35 mg/L). Ekstrak kasar daun dan batang menunjukkan kadar yang jauh lebih rendah ($\pm 14,8$ mg/L). Hasil ini menunjukkan bahwa fraksinasi dengan pelarut polar seperti butanol dan etil asetat efektif meningkatkan konsentrasi arbutin.

Uji Aktivitas Penghambatan Enzim Tirosinase

Uji penghambatan tirosinase dilakukan terhadap ekstrak dan fraksi daun serta batang sukun, menggunakan kojic acid sebagai kontrol positif. Hasil pengujian ditampilkan dalam bentuk data absorbansi dan persentase inhibisi, serta nilai IC_{50} untuk masing-masing sampel, yang menunjukkan potensi aktivitas antitirosinase.

Tabel 6. Hasil Uji Inhibisi Enzim Tirosinase dan Nilai IC_{50} Berbagai Ekstrak dan Fraksi Sukun

Sampel Uji	Konsentrasi Tertinggi (ppm)	%Inhibisi Max	Nilai IC_{50} (ppm)
Ekstrak Etanol 70% Daun Sukun	500	43,16%	432,54
Ekstrak Etanol 70% Batang Sukun	500	46,29%	462,95
Fraksi Etil Asetat Daun Sukun	500	~50–55%	355,24
Kojic Acid (Kontrol Positif)	250	~100%	39,28
Fraksi n-Heksan Daun/ Batang Sukun	500	<10%	Tidak terukur
Fraksi Butanol Daun/ Batang Sukun	500	<15%	Tidak terukur

Fraksi daun dan batang lainnya (n-heksan dan butanol) tidak menunjukkan aktivitas penghambatan tirosinase yang signifikan sehingga tidak diperoleh nilai IC_{50} dalam rentang konsentrasi yang diuji.

Efektivitas Metode Ekstraksi dan Isolasi Arbutin

Metode maserasi etanol 70% efektif mengekstraksi senyawa polar-semi polar seperti arbutin,

terbukti dari rendemen daun (12,586%) dan batang (12,159%). Fraksinasi cair-cair dengan etil asetat menghasilkan fraksi tertinggi dan paling potensial. Identifikasi KLT menunjukkan spot arbutin ($R_f \sim 0,61$), yang kemudian berhasil diisolasi menggunakan KLT preparatif, mendukung efektivitas metode dalam mengekstrak dan memisahkan arbutin.

Kadar Arbutin dalam Ekstrak Daun dan Batang

Hasil HPLC menunjukkan waktu retensi ekstrak daun (3,013 menit) dan batang (3,199 menit) mendekati standar arbutin (3,022 menit), menandakan keberadaan arbutin. Kadar arbutin cukup rendah ($\sim 14,8$ mg/L), namun terdeteksi dengan valid dan sejalan dengan literatur.

Aktivitas Penghambatan Enzim Tirosinase oleh Ekstrak dan Isolat

Ekstrak daun dan batang menunjukkan aktivitas sedang (IC_{50} 432–462 ppm), sedangkan fraksi etil asetat lebih baik (IC_{50} 355 ppm). *Kojic acid* tetap paling efektif (IC_{50} 39 ppm). Aktivitas sebagai bahan aktif pencerah kulit, meski perlu pengembangan lanjutan.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisa HPLC didapatkan kadar arbutin dalam ekstrak etanol 70% daun sukun sebesar 14,84 mg/L dan batang sukun sebesar 14,81 mg/L. Kadar arbutin tertinggi ditemukan pada fraksi daun butanol (99,93 mg/L), fraksi daun etil asetat (68,70 mg/L) dan fraksi batang n-heksan (20,35 mg/L). Aktivitas penghambatan tirosinase. Uji aktivitas tirosinase menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun sukun memiliki efektivitas tertinggi sebagai inhibitor tirosinase dengan IC_{50} sebesar 355,24 ppm, dibandingkan ekstrak kasar dan fraksi lainnya. Meskipun aktivitasnya belum sama dengan kontrol positif *kojic acid* (IC_{50} 39,28 ppm), hasil ini menunjukkan potensi ekstrak daun dan batang sukun sebagai sumber bahan aktif alami untuk pencerah kulit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada staff laboran laboratorium Biofarmaka IPB University, pihak Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, serta seluruh pihak yang telah membantu dalam proses penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

1. Surini, S., Mardiyati, E., & Oktaviani, D. Efektivitas formulasi gel pencerah kulit mengandung arbutin dan vitamin C terhadap hiperpigmentasi kulit akibat sinar UV. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*. 2019;5(2):162–171.
2. Hasibuan, S. N., Sitorus, P., & Hutahaean, S. Risiko penggunaan bahan berbahaya dalam kosmetik pencerah kulit: Studi literatur hidrokuinon dan merkuri. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2020;17(2): 101–108.
3. Lee, Y. M., Kim, Y. K., & Park, J. H. (2021). Comparative study of α -arbutin and β -arbutin as tyrosinase inhibitors in skin-whitening cosmetics. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021;20(2): 489–495. <https://doi.org/10.1111/jocd.13734>
4. Tungmunthum, D., Thongboonyou, A., Pholboon, A., & Yangsabai, A. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and cosmetic applications. *Applied Science*. 2018;8(3):319. <https://doi.org/10.3390/app8030319>
5. Aji, S. P., Nurhayati, N., & Purwaningsih, E. H. Aktivitas antioksidan dan penghambatan enzim tirosinase dari ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai bahan pencerah kulit. *Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia*. 2020;5(1):25–32.
6. Pratiwi, A. D., Ramadaniyah, N., & Hidayati, R. N. Uji aktivitas penghambatan enzim tirosinase

- dari ekstrak etanol 70% daun sukun (*Artocarpus altilis*). *Pharmaciana*. 202;2(1): 73–80.
7. Putra, A. R., Syafitri, U. D., & Lestari, N. D. Aktivitas ekstrak batang sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai penghambat tirosinase. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 2021; 8(2); 85–90.
 8. Sari, P. N., & Handayani, T. Klasifikasi aktivitas penghambatan tirosinase dari bahan alam berdasarkan nilai IC₅₀. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2021; 19(1), 45–52.
 9. Makalunsenge, M. O., Yudistira, A., & Rumondor, E. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak dan Fraksi dari *Callyspongia aerizusa* yang Diperoleh dari Pulau Manado Tua. *Pharmacon*. 2022; 11(4).
 10. Mujayanto, M., & Christyaningsih, J. Potensi Formula *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis Dan Aloe Vera Dalam Pangan Sebagai Penghambat Pertumbuhan Mikroorganisme Dengan Metode MPN Dan TPC Test. 2018.
 11. Diharmi, A., Fardiaz, D., Andarwulan, N., & Heruwati, E. S. Chemical and physical characteristics of carrageenan extracted from *Eucheuma spinosum* harvested from three different Indonesian coastal sea regions. *Phycological Research*. 2017; 65(3):256-261.
 12. Putra, A. R., Syafitri, U. D., & Lestari, N. D. (2021). Aktivitas ekstrak batang sukun (*Artocarpus altilis*) sebagai penghambat tirosinase. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 2021; 8(2): 85–90.
 13. Nugroho, S., Rukmo, M., Prasetyo, E., & Yuanita, T. Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Kakao (*Theobromacacao*) 6,25% dan NaOC 12,5% Terhadap Bakteri *Streptococcus sanguinis*. *Conservative Dentistry Journal*. 2019; 9(19):19-21. Doi : 10. 20473/cdj.v9i1.2019.
 14. Palensina, G. O., Rosita, L., & Sagala, Z. Isolation of Arbutin from Leaves and Fruits of Buni (*Antidesma Buni* L. Spreng) As Tyrosinase Enzym Inhibitor. *Bioinformatics and Biomedical Research Journal*. 2021;4(1): 8-18.
 15. Lee, Y. M., Kim, Y. K., & Park, J. H. Comparative study of α -arbutin and β -arbutin as tyrosinase inhibitors in skin-whitening cosmetics. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021 20(2): 489–495. <https://doi.org/10.1111/jocd.13734>.
 16. Kurniasih, K. S. I. Penerapan Response Surface Methodology dalam Optimasi Proses Ekstraksi dari *Artemisia vulgaris* Terhadap Nilai Rendemen. *Majalah Farmaseutik*. 2021;21(2).