AL-KAUNIYAH: Jurnal Biologi, 16(2), 2023, 301-308
Website: http://journal.uinjkt.ac.id/index.php/kauniyah
P-ISSN: 1978-3736, E-ISSN: 2502-6720

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KULIT PISANG KEPOK (*Musa acuminata x balbisiana*) TERHADAP KULIT MENCIT (*Mus musculus*) YANG TERPAPAR SINAR ULTRAVIOLET

THE EFFECT OF GIVING KEPOK BANANA PEEL (*Musa acuminata x balbisiana*) ON THE SKIN OF MICE (*Mus musculus*) EXPOSED TO ULTRAVIOLET LIGHT

Gres Maretta[1]*, Ika Fitriya[1], Ramadhani Eka Putra[2], Untia Kartika Sari Ramadhani[1]
[1]*Institut Teknologi Sumatera, Jl. Terusan Ryacudu, Way Huwi, Kecamatan Jati Agung, Kabupaten Lampung Selatan, Lampung 35365*
[2] *Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesa No.10, Lb. Siliwangi, Kecamatan Coblong, Kota Bandung, Jawa Barat 40132*
**Corresponding author:* gres.maretta@bi.itera.ac.id

Naskah Diterima: 19 Januari 2022; Direvisi: 22 Maret 2023; Disetujui: 1 April 2023

Abstrak

Pendedahan kulit secara langsung oleh sinar ultraviolet dalam jangka panjang dapat menimbulkan kerusakan pada kulit. Kerusakan kulit tersebut umumnya disebabkan oleh keberadaan radikal bebas dan hal ini dapat dicegah dengan antioksidan. Kulit pisang Kepok (*Musa acuminata x balbisiana*) mengandung senyawa flavonoid dapat bekerja sebagai antioksidan sehingga memberikan efek proteksi terhadap radiasi ultraviolet. Pada penelitian ini dilakukan pengamatan ketebalan epidermis dan menghitung jumlah melanosit pada kulit mencit (*Mus musculus*) yang dipaparkan sinar ultraviolet selama 14 hari dengan dosis 60 menit per hari. Bagian kulit terpapar diolesi dengan sediaan ekstrak kulit pisang Kepok 1,5% (P1), ekstrak kulit pisang Kepok 5% (P2), ekstrak kulit pisang Kepok 10% (P3), ekstrak propolis 1,5 % sebagai kontrol positif (K+), dan kontrol negatif tanpa adanya penambahan sediaan ekstrak (K-). Pengamatan perubahan struktur kulit mencit dilakukan secara mikroskopik. Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak kulit pisang Kepok 1,5% (P1) paling baik untuk menghambat penebalan epidermis dengan rata-rata ketebalan epidermis 98 µm dan produksi melanosit pada kulit mencit (*Mus musculus*), yaitu 8,3.

Kata Kunci: Antioksidan; Epidermis; Kulit pisang Kepok; Melanosit

Abstract

Exposure to the skin directly by ultraviolet rays in the long term can cause damage to the skin. The presence of free radicals generally causes skin damage, and antioxidants can prevent it. Kepok banana peel (Musa acuminata x balbisiana) contains flavonoid compounds that can work as antioxidants, protecting against ultraviolet radiation. This study observed the thickness of the epidermis and counted the number of melanocytes in the skin of mice (Mus musculus) exposed to ultraviolet light for 14 days at a dose of 60 minutes per day. The exposed skin was smeared with 1.5% Kepok banana peel extract (P1), 5% Kepok banana peel extract (P2), 10% Kepok banana peel extract (P3), 1.5% propolis extract as a positive control (K+), and negative control without adding extract preparations (K-). Observation of changes in the structure of the mice's skin was carried out microscopically. The results showed that administering 1.5% (P1) Kepok banana peel extract was the best for inhibiting epidermal thickening with an average epidermal thickness of 98 µm and melanocyte production in mouse skin (Mus musculus), namely 8.3.

***Keywords**: Antioxidants; Epidermis; Kepok banana peel; Melanocytes*

Permalink/DOI: http://dx.doi.org/10.15408/kauniyah.v16i2.24320

© 2023 The Author(s). This is an open article under CC-BY-SA license (http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

PENDAHULUAN

Dalam keseharian aktivitas manusia, kulit selalu terdedah dengan paparan sinar matahari dan salah satu komponen dari sinar matahari yang sekarang banyak menjadi perhatian dalam dunia kesehatan adalah sinar ultraviolet. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan Sari et al. (2020) bahwa paparan sinar ultraviolet berlebihan menyebabkan peningkatan jumlah melanosit dan ketebalan epidermis kulit. Pemaparan sinar ultraviolet secara berlebihan dapat mengakibatkan sistem pertahanan tubuh tidak mampu meredam radikal bebas secara tuntas, akibatnya diperlukan suatu alternatif yang bersifat antioksidan. Kulit pisang Kepok memiliki senyawa flavonoid yang dapat bekerja sebagai antioksidan sehingga dapat memberikan efek proteksi terhadap paparan sinar ultraviolet (Lumowa & Bardin, 2018). Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan pengamatan pada kulit mencit (*Mus musculus*) yang dipaparkan sinar ultraviolet dengan mengukur ketebalan epidermis dan menghitung jumlah melanosit. Bagian kulit terpapar diolesi dengan sediaan ekstrak kulit pisang Kepok 1,5% (P1), ekstrak kulit pisang Kepok 5% (P2), ekstrak kulit pisang Kepok 10% (P3), ekstrak propolis 1,5% sebagai kontrol positif (K+) dan kontrol negatif tanpa adanya penambahan sediaan ekstrak (K-). Pengujian kulit mencit (*Mus musculus*) ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit pisang Kepok (*Musa acuminata* x *balbisiana*) pada kulit mencit (*Mus musculus*) yang terpapar sinar ultraviolet terhadap respon perlindungan alami tubuh.

MATERIAL DAN METODE

Pembuatan Sediaan Kulit Pisang Kepok

Kulit pisang diambil dari limbah pisang Kepok (*Musa acuminata x balbisiana*) dengan kriteria inklusi yaitu memiliki warna hijau tua dengan tekstur daging. Kulit pisang Kepok tersebut dibersihkan dengan menggunakan air mengalir hingga bersih. Kemudian kulit pisang Kepok dipotong kecil- kecil dan dikeringkan di dalam oven pada suhu 60 °C sampai kering. Simplisia kulit pisang Kepok yang didapat selanjutnya ditimbang untuk proses ekstraksi. Kulit pisang Kepok yang telah diblender sebanyak 600 g dimaserasi dengan cara direndam pada tabung maserator yang berisi 2 L etanol 96%. Larutan dihomogenkan dengan pengaduk dan didiamkan selama 24 jam kemudian disaring dengan menggunakan corong Buchner untuk mendapatkan filtrat, selanjutnya dilakukan proses penguapan dengan *vacuum rotary evaporator* sehingga didapatkan ektrak yang pekat. Tahapan pembuatan sediaan ekstrak kulit pisang Kepok dilakukan dengan membuat formulasi sediaan (Tabel 1) kemudian mendispersikan ekstrak, metil paraben ke dalam propilen glikol dengan pengadukan menggunakan *stirrer* dengan kecepatan 20 rpm pada suhu 30 °C selama 5 menit. Lalu dimasukkan *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) yang sudah dikembangkan dalam gelas beaker yang berisi akuades. Campuran segera diaduk secara konstan dengan menggunakan *stirrer* pada kecepatan dan suhu yang sama hingga homogen dan membentuk gel (Khairani et al., 2019).

Tabel 1. Formulasi sediaan ekstrak kulit pisang Kepok

Bahan	Fungsi	Konsentrasi		
		1,5% (P1) (g)	5% (P2) (g)	10% (P3) (g)
Ekstrak kulit pisang Kepok	Bahan aktif	1,5	5	10
Metil paraben	Pengawet	0,2	0,2	0,2
Propilen glikol	Humektan	15	15	15
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)	*Gelling agent*	1,5	1,5	1,5
Akuades *ad*	Pelarut	100	100	100

Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Perlakuan hewan uji telah disetujui berdasarkan prosedur *Ethical Clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK), Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor lolos kaji etik No: /256/UN26.18/PP.05.02.00/2021. Hewan uji dibagi menjadi lima kelompok, yaitu

perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 1,5% (P1), ekstrak kulit pisang Kepok 5% (P2), ekstrak kulit pisang Kepok 10% (P3), ekstrak propolis 1,5 % sebagai kontrol positif (K+), dan kontrol negatif tanpa adanya penambahan sediaan ekstrak (K-). Setiap kelompok berisi enam ekor mencit yang dilakukan aklimatisasi terlebih dahulu selama satu minggu sebelum diberikan perlakuan. Selanjutnya dilakukan pencukuran rambut pada bagian punggung mencit (area yang mendapatkan penyinaran) dengan luas 4 x 2 cm menggunakan pisau cukur (Novitasari, 2018). Kemudian dibiarkan selama satu hari agar terhindar dari efek inflamasi yang disebabkan akibat pencukuran. Setiap kelompok diradiasi dengan sinar ultraviolet dengan frekuensi 60 menit per hari melalui lampu TL ultraviolet 20 watt selama 14 hari, jarak penyinaran 30 cm, dan diberikan sediaan ekstrak sebanyak 0,2 g (Novitasari, 2018). Pengolesan sediaan ekstrak dilakukan 20 menit sebelum penyinaran (memberikan waktu agar sediaan diserap oleh kulit) dan 4 jam setelah paparan sinar ultraviolet (Dumaria et al., 2018). Kemudian diambil jaringan kulit pada daerah punggung ketika 24 jam setelah penyinaran terakhir untuk dilakukan pengamatan sediaan histopatologi.

Pembuatan Preparat Histologi Kulit Metode Parafin

Hewan uji yang telah mendapat perlakuan, dikorbankan dengan cara pembedahan pada mencit yang telah dibius dengan menggunakan kloroform. Pembuatan preparat jaringan kulit dilakukan dengan metode parafin dan pewarnaan *Harris-Hematoxylin Eosin* (HE) berdasarkan panduan Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner Lampung (2018). Jaringan kulit mencit diambil sebesar 2 x 2 cm untuk dibuat preparat histologi. Pada jaringan kulit hasil pembedahan segera dicuci dan difiksasi dengan larutan formalin 10% dan larutan *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10% selama 24 jam.

Pengamatan Histopatologi

Parameter pengamatan adalah dengan mengukur ketebalan epidermis dan menghitung jumlah melanosit berdasarkan 10 lapang pandang menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 1.000x dengan bantuan minyak imersi dan pengamatan ketebalan epidermis menggunakan mikrometer okuler dengan perbesaran 400x.

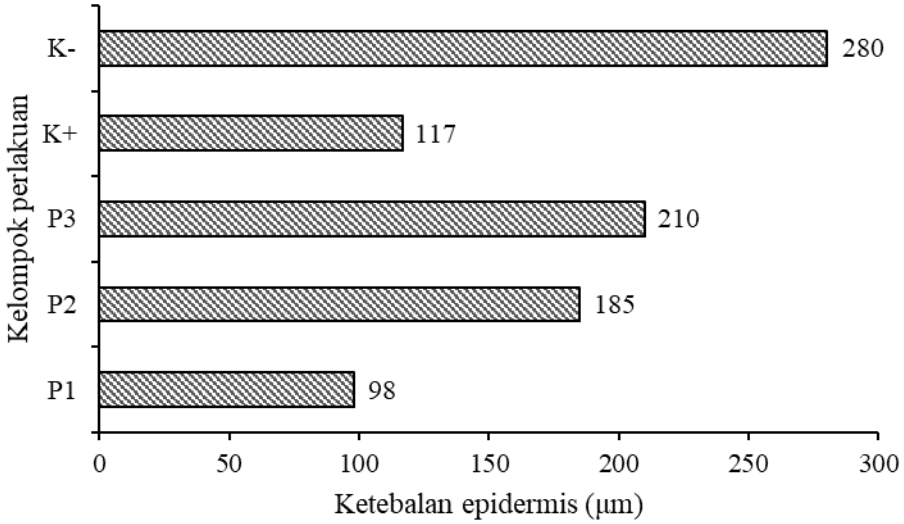
Analisis Data

Data ketebalan epidermis dan jumlah melanosit dilakukan uji normalitas menggunakan uji normalitas Shapiro-Wilk. Kemudian apabila data tidak berdistribusi normal dilanjutkan pengujian statistik non parametrik menggunakan uji Kruskall-Wallis. Data penelitian selanjutnya dilakukan uji korelasi Spearman (untuk sebaran data yang tidak normal atau nonparametrik). Uji korelasi Spearman digunakan untuk mengetahui arah hubungan antar kedua variabel penelitian, apakah positif, negatif, atau tidak saling berkaitan. Seluruh uji dalam penelitian dilakukan dengan menggunakan program analisis statistik R versi 4.5.0.

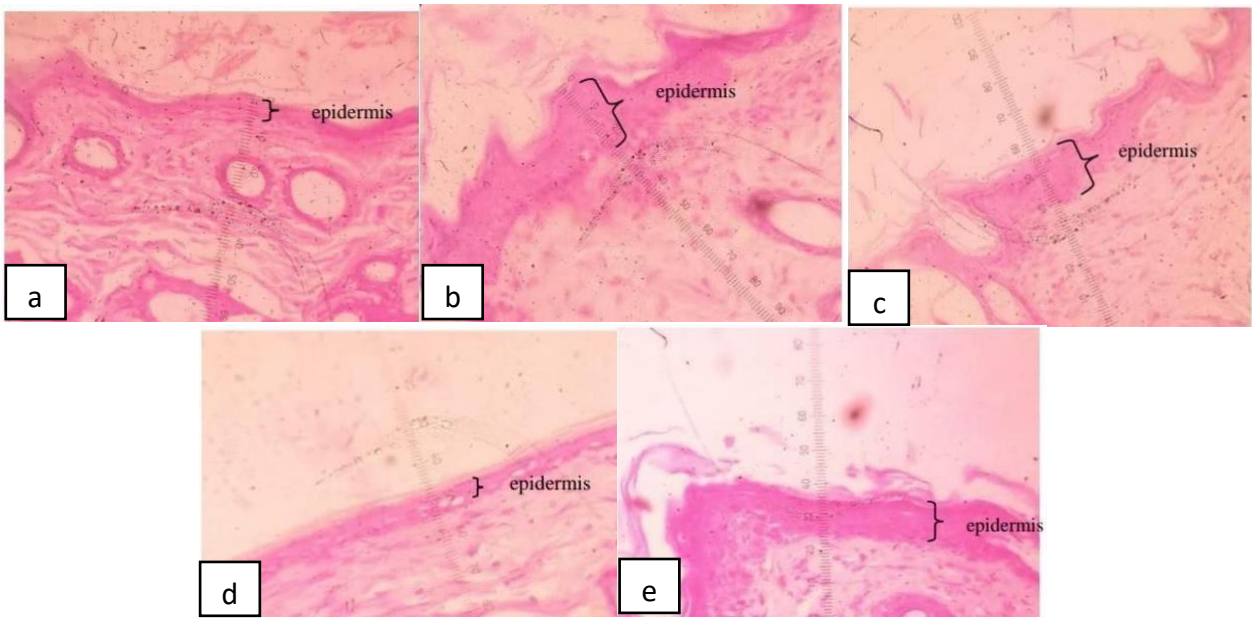
HASIL

Ketebalan Epidermis Kulit Mencit

Berdasarkan pengukuran diketahui bahwa kelompok ekstrak kulit pisang Kepok 1,5% (P1) paling berpengaruh dalam melindungi kulit yaitu dengan rata-rata ketebalan epidermis 98 μm dibandingkan dengan kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 5% (P2) rata-rata ketebalan epidermis 185 μm; ekstrak kulit pisang Kepok 10% (P3) rata-rata ketebalan epidermis 210 μm; kontrol positif ekstrak propolis 1,5% (K+) rata-rata ketebalan epidermis 117 μm, dan kontrol negatif tanpa diberi olesan (K-) rata-rata ketebalan epidermis 280 μm (Gambar 1 & 2). Interpretasi hasil Uji Normalitas data ketebalan epidermis (X^2= 0,88256; *p-value*= 2,05 x 10^{-14}) menggunakan Shapiro-Wilk adalah bahwa nilainya (*p-value*) di bawah 0,05 maka diinterpretasikan sebagai tidak terdistribusi normal. Berdasarkan hasil uji Kruskal-Wallis diperoleh nilai p <0,05 atau bermakna secara statistik. Kelompok perlakuan P1, P2, dan K+ berbeda bermakna dengan P3 dan K-. Kelompok perlakuan P1 tidak berbeda bemakna dengan K+. Kelompok perlakuan P3 tidak berbeda bermakna dengan K-.



Gambar 1. Ketebalan epidermis kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 1,5% (P1); kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 5% (P2); kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 10% (P3); kontrol positif ekstrak propolis 1,5% (K+); dan kontrol negatif tanpa diberi olesan (K-)

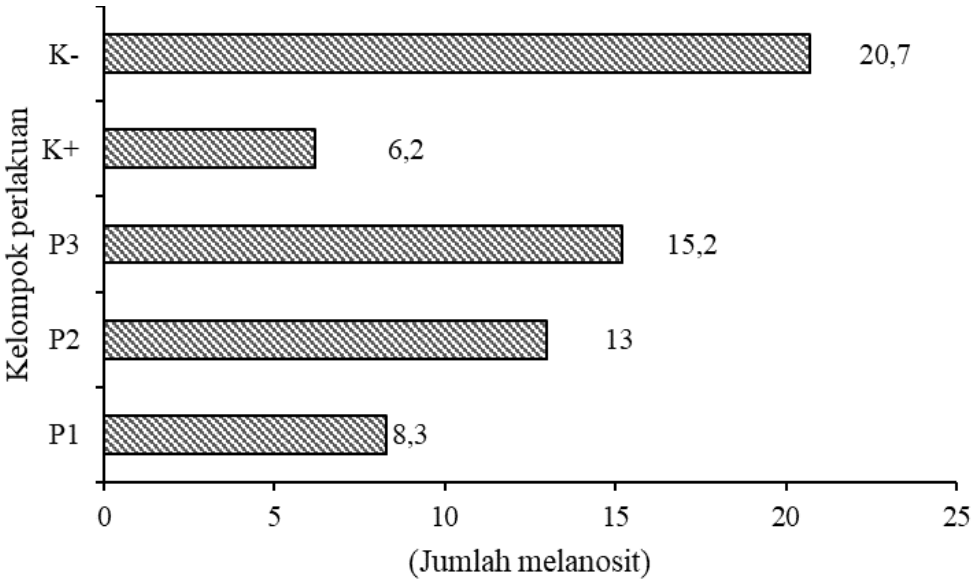


Gambar 2. Histopatologi pengamatan ketebalan epidermis dengan pewarnaan *Harris-Hematoxylin Eosin* (HE) pada perbesaran 400x, yaitu kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 1,5% (P1) (a), kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 5% (P2) (b), kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 10% (P3) (c), kontrol positif ekstrak propolis 1,5% (K+) (d), dan kontrol negatif tanpa diberi sediaan ekstrak (K-) (e). Garis skala= 10 µm

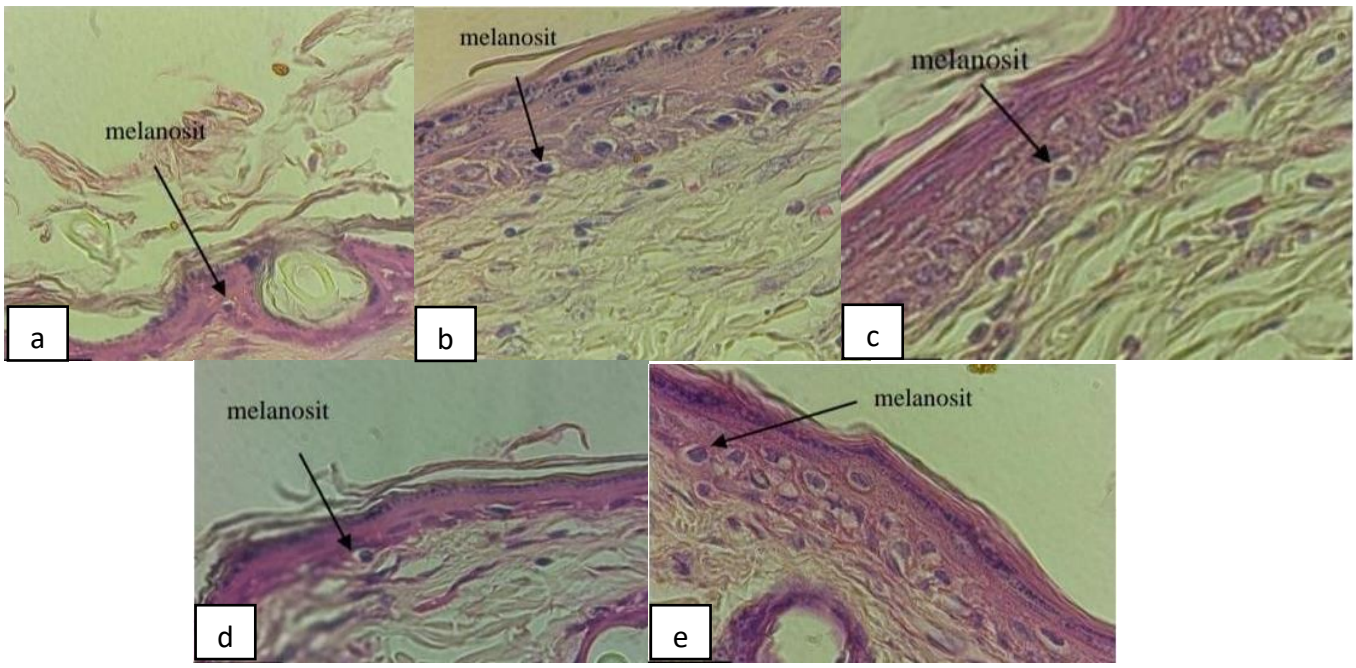
Jumlah Melanosit Kulit Mencit

Berdasarkan perhitungan rata-rata jumlah melanosit diketahui bahwa kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 1,5% (P1) memiliki nilai yang paling kecil, yaitu 8,3 dibandingkan dengan kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 5% (P2) dengan rata-rata jumlah melanosit 13; ekstrak kulit pisang Kepok 10% (P3) dengan rata-rata jumlah melanosit 15,2; kontrol negatif tanpa diberi olesan (K-) dengan rata-rata jumlah melanosit 20,7, tetapi masih lebih besar jika dibandingkan dengan K+ dengan rata-rata jumlah melanosit, yaitu 6,2 (Gambar 3). Pengamatan histopatologi kulit mencit (Gambar 4) pada kelompok P1 dan K+ menunjukkan sel kulit memiliki

struktur normal. Struktur kulit pada kelompok P2 dan P3 terdapat poliferasi, angiogenesis serta sel radang namun masih ringan dibandingkan K-. Interpretasi hasil Uji Normalitas data jumlah melanosit (X^2= 0,68532; *p-value*= 2,2 x 10^{-16}) menggunakan Shapiro-Wilk adalah bahwa nilainya (*P-Value*) di bawah 0,05 maka diinterpretasikan sebagai tidak terdistribusi normal. Berdasarkan hasil uji Kruskal-Wallis diperoleh nilai p <0,05 atau bermakna secara statistik. Kelompok perlakuan P1, P2, P3, dan K+ berbeda bermakna dengan K-. Kelompok perlakuan P1 tidak berbeda bermakna dengan K+. Kelompok perlakuan P1 dan K+ berbeda bermakna dengan P2 dan P3.



Gambar 3. Jumlah melanosit kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 1,5% (P1); kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 5% (P2); kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 10% (P3); kontrol positif ekstrak propolis 1,5% (K+); kontrol negatif tanpa diberi olesan (K-)



Gambar 4. Histopatologi pengamatan jumlah melanosit dengan pewarnaan *Harris-Hematoxylin Eosin* (HE) pada perbesaran 1.000x, yaitu kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 1,5% (P1) (a), kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 5% (P2) (b), kelompok perlakuan ekstrak kulit pisang Kepok 10% (P3) (c), kontrol positif ekstrak propolis 1,5% (K+), dan kontrol negatif tanpa diberi sediaan ekstrak (K-) (e). Garis skala= 10µm

PEMBAHASAN

Efek Aplikasi Ekstrak Kulit Pisang Kepok pada Ketebalan Epidermis

Pada penelitian ini efek perlindungan dari ekstrak kulit pisang Kepok ditunjukkan dengan penurunan ketebalan epidermis pada kelompok mencit yang mendapatkan aplikasi ekstrak kulit pisang Kepok dibandingkan dengan ketebalan epidermis pada kelompok kontrol negatif. Hal tersebut berkaitan dengan pembentukan radikal bebas *Reactive Oxygen Species* (ROS) di dalam tubuh sebagai dampak dari paparan sinar ultraviolet. Radikal bebas adalah jenis spesies oksigen reaktif yang umumnya dikenal sebagai senyawa dengan elektron yang tidak berpasangan dan dapat merusak berbagai bagian sel. Secara alami, ROS dapat dihambat oleh senyawa-senyawa antioksidan dan kondisi ini mengurangi apoptosis sel. Pemberian ekstrak kulit pisang Kepok P1(1,5%) lebih efektif dibandingkan dengan perlakuan P2 (5%) dan P3 (10%). Efektivitas ekstrak kulit tanaman dalam menghambat penebalan epidermis diduga tidak selalu dari taraf konsentrasi yang tinggi. Hal ini selaras dengan penelitian Akyun et al. (2019) bahwa pemberian ekstrak etanol kedelai hitam mempunyai batas taraf konsentrasi optimum dalam menghambat ketebalan dermis mencit. Kandungan flavonoid pada ekstrak kulit pisang memiliki kemampuan menghambat penebalan epidermis (Phacharapiyangkul et al., 2019). Flavonoid menurunkan peroksidasi lemak ROS yaitu dengan menghambat kerja enzim *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH), xantin oksidase, dan NADPH oksidase serta mengikat logam (Cu^{2+} dan Fe^{2+}) sehingga mencegah reaksi redoks penyebab radikal bebas (Dumaria et al., 2018).

Efek Aplikasi Ekstrak Kulit Pisang Kepok pada Jumlah Melanosit

Peningkatan jumlah melanosit pada kulit mencit yang paling kecil terdapat pada kelompok perlakuan P1. Paparan sinar ultraviolet dapat menimbulkan pigmentasi kulit. Sistem pigmentasi kulit melibatkan melanosit, melanosom, melanin, tirosinase, dan produksi melanin atau melanogenesis (Phacharapiyangkul et al., 2019). Melanin adalah pigmen yang dihasilkan oleh melanosit yang terletak di epidermis, terbentuk melalui polimerisasi dan oksidasi dengan adanya tirosinase selama proses melanogenesis. Faktor lingkungan seperti paparan sinar ultraviolet akan meningkatkan aktivitas tirosinase, sehingga meningkatkan produksi melanin dengan meningkatkan melanosit (Mamoto et al., 2013). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Tasminatun et al. (2016) diketahui bahwa kulit mencit yang terpapar sinar ultraviolet menunjukkan adanya proliferasi sel epidermis yang muncul berupa sel epidermis yang lebih tebal dan bentuk sel yang tidak beraturan, yang mengindikasikan bahwa kulit terkena kanker kulit.

Melanosit berkembang dari melanoblas yang berasal dari sel kristal saraf. Pembentukan melanin terjadi pada melanosom, dan melanosit terletak di antara sel-sel basal dari keratinosit basal. Melanosom yang dibentuk oleh melanosit yang merupakan tempat pembentukan melanin, juga merupakan sarana pengangkutan melanin dari melanosit ke keratinosit melalui dendrit (Chang, 2009). Melanosit dapat mensintesis enzim tirosinase, dan ketika enzim berikatan dengan melanosom, ia dapat memulai sintesis melanin. Melanosit dapat memproduksi dan mendistribusikan melanin. Oleh sebab itu, peningkatan produksi melanosit dapat memengaruhi sistem pigmentasi kulit (Mamoto et al., 2013). Melanosit menyekresikan melanokortin terutama α-*Melanocyte Stimulating Hormone* (MSH) dan *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH) sebagai respon terhadap radiasi ultraviolet. Hormon-hormon tersebut bertindak sebagai faktor parakrin dan autokrin terhadap melanosit dan mengatur pigmentasi kulit yang disebabkan oleh radiasi ultraviolet (Mamoto et al., 2013).

Paparan dari sinar ultraviolet dapat mengaktifkan aktivitas enzimatis dari enzim tirosinase sehingga dapat menghasilkan melanin. Berdasarkan jalur biosintetik utama, tirosin akan dihidroksilasi untuk membentuk katekolamin 3,4- dihidroksifenilalanin (DOPA), yang kemudian dioksidasi menjadi 3,4-dioksifenilalanin (dopakuinon) sebelum siklisasi menjadi 5,6-indol kuinon dan polimerisasi selanjutnya untuk membentuk melanin. Ketika jumlah melanosit yang dihasilkan tidak terkendali atau abnormal maka akan menimbulkan jumlah melanin yang abnormal di mana memicu terjadinya pigmentasi yang menjadi salah satu tanda terjadinya tumor jinak atau ganas (Allgisna et al., 2021). Pigmentasi kulit menjadi karakteristik kulit yang disebabkan hiperplasia

melanosit hiperaktif, mengakibatkan kulit mengalami kerusakan lebih berat dimana melanosit tidak mampu mentransfer pigmen normal ke keratinosit. Radiasi ultraviolet menginduksi proliferasi melanosit tidak hanya pada kulit yang terpapar tetapi juga pada kulit yang terlindungi (Wahyuningsih, 2011).

Pada penelitian ini, diketahui bahwa ekstrak kulit pisang Kepok dengan konsentrasi 1,5% (P1) memberikan perlindungan pada kulit terhadap paparan sinar ultraviolet. Ekstrak kulit pisang memiliki aktivitas penghambatan tirosinase karena kulit pisang memiliki banyak zat bahan aktif terutama dalam grup senyawa fenolik yang dapat menghambat produksi pigmen melanin dari melanosit (Phacharapiyangkul et al., 2019). Flavonoid merupakan senyawa polifenol golongan besar yang diketahui memiliki kemampuan menghambat secara langsung aktivitas tirosinase selama proses produksi melanin atau melanogenesis. Ikatan yang terjadi antara flavonoid dengan tembaga serta efek antioksidannya dilaporkan berperan dalam menghambat kerja enzim tirosinase tersebut (Phacharapiyangkul et al., 2019).

SIMPULAN DAN SARAN

Pemberian ekstrak kulit pisang Kepok 1,5% (P1) paling berpengaruh untuk menghambat produksi melanosit dan penebalan epidermis pada kulit mencit (*Mus musculus*). Saran untuk penelitian lebih lanjut bahwa perlu meningkatkan pengujian hormon, serta penelitian dan pengembangan uji klinis untuk memastikan efektivitas, keamanan, dan efek samping dari kulit pisang Kepok sebagai bahan baku produk.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Institut Teknologi Sumatera dan Institut Teknologi Bandung, serta pihak yang membantu dalam penelitian ini.

REFERENSI

Akyun, I. K., Fajariyah, S., & Mahriani, M. (2019). Efek ekstrak etanol kedelai hitam (*Glycine soja*) terhadap ketebalan dermis mencit (*Mus musculus L.*) pasca unilateral ovariektomi. *Jurnal Biologi Udayana, 23*(2), 80. https://doi.org/10.24843/JBIOUNUD.2019.v23.i02.p05.

Allgisna, K. N., Hindun, S., & Rantika, N. (2021). Perbandingan beberapa ekstrak kulit buah sebagai anti-hiperpigmentasi: Review: Comparison of Fruit Skin Extract as Anti-hyperpigmentation. *Jurnal Sains Dan Kesehatan (J. Sains Kes.), 3*(2), 335–342.

Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner Lampung. (2018). *Panduan laboratorium patologi tentang metode uji histopatologi*. Lampung: Balai Penyidikan dan Pengujian Veteriner Lampung.

Chang, T.-S. (2009). An updated review of tyrosinase inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, *10*(6), 2440–2475. https://doi.org/10.3390/ijms10062440.

Dumaria, C. H., Wiraguna, A. A., & Pangkahila, W. (2018). Krim ekstrak buah merah (*Pandanus conoideus*) 10% sama efektifnya dengan krim hidrokuinon 4% dalam mencegah peningkatan jumlah melanin kulit marmut (*Cavia porcellus*) yang dipapar sinar ultraviolet B. *JURNAL BIOMEDIK (JBM), 10*(2). https://doi.org/10.35790/jbm.10.2.2018.20085.

Khairani, I., Sunarto, S., & Nuryanti, N. (2019). Formulasi sediaan gel ekstrak etil asetat bunga kecombrang (*Nicolaia speciosa*) dengan basis HPMC dan uji aktivitasnya terhadap *Staphylococcus aureus*. *Acta Pharmaciae Indonesia : Acta Pharm Indo*, *7*(1), 19. https://doi.org/10.20884/1.api.2019.7.1.2370.

Lumowa, V. T. S., & Bardin, S. (2018). Uji fitokimia kulit pisang Kepok (*Musa paradisiaca* L.) bahan alam sebagai pestisida nabati berpotensi menekan serangan serangga hama tanaman umur pendek. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, *1*(9), 465–469. https://doi.org/10.25026/jsk.v1i9.87.

Mamoto, N., Kalangi, S., & Karundeng, R. (2013). Peran melanocortin pada melanosit. *Jurnal Biomedik (JBM), 1*(1). https://doi.org/10.35790/jbm.1.1.2009.805

Novitasari. (2018). Pengaruh pemberian gel kombinasi ekstrak daun lidah buaya (Aloe vera (L) Burm.f.) dan Gambir (Uncaria gambir (Hunter) Roxb.) terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus putih (Rattus norvegicus) (Skripsi). UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.

Phacharapiyangkul, N., Thirapanmethee, K., Sa-ngiamsuntorn, K., Panich, U., Lee, C.-H., & Chomnawang, M. (2019). Effect of sucrier banana peel extracts on inhibition of melanogenesis through the ERK signaling pathway. *International Journal of Medical Sciences*, *16*(4), 602–606. https://doi.org/10.7150/ijms.32137.

Sari, I. D., Rahmawanty, D., Jultan, Y., & Naba, S. S. (2020). Sediaan ekstrak air daun gaharu (*Aquilaria microcarpa*) memiliki potensi memperbaiki kulit yang terpapar sinar ultraviolet. *Jurnal Pharmascience*, *7*(1), 36–42.

Tasminatun, S., Makiyah, N. N. S., & Purwoko, E. A. (2016). Efek kemopreventif ekstrak etanolik biji jinten hitam (*Nigela sativa*) pada terjadinya kanker kulit mencit strain terinduksi ultraviolet. *Jurnal Kedokteran YARSI*, *24*(2), 89–100.

Wahyuningsih, A. K. (2011). Astaxanthin memberikan efek proteksi terhadap photoaging. *Damianus Journal of Medicine*, *10*(3), 149–160.