

FORMULASI DAN EVALUASI KRIM TABIR SURYA EKSTRAK KULIT JERUK LEMON (*Citrus Limon L.*) DAN NANOSQUALENE SEBAGAI ANTI-AGING

Fenni Dwi Agustin, Septiana Indratmoko, Asep Nurrahman Yulianto

Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Sains dan Teknologi

Email: fennidwiagustin00@gmail.com

Abstrak

Sinar ultraviolet pada sinar matahari dapat memiliki efek yang buruk bagi kulit, yaitu sinar UVA dan UVB. Tabir surya dapat mengabsorpsi, memantulkan, atau menghamburkan radiasi UV sehingga tidak terjadi efek UV yang membahayakan kulit. Kulit jeruk lemon dapat digunakan sebagai alternatif bahan baku pembuatan krim perawatan kulit, mempunyai khasiat sebagai antioksidan, mencegah penuaan dini, anti jerawat, mencerahkan serta menghilangkan minyak di dalam wajah. Squalene menjadi emolien alami terbaik yang berfungsi sebagai antioksidan, menjaga kelembaban kulit, kelembutan kulit, dan mempunyai aktivitas sebagai antitumor. Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui formula optimal, karakteristik sifat fisik krim, serta mengetahui keefektifan SPF terhadap kulit kelinci. Metode penelitian dilakukan secara eksperimental. Karakteristik nanosqualene berupa cairan jernih berwarna kuning, mempunyai rata-rata pH 7,96, viskositas 261.3 mPa's, stabilitas baik, transmitan 99.00%, particle size analyzer 75,02 nm dan zeta potensial -13,6 mV. Uji sifat fisik krim memiliki hasil sesuai standar sediaan semisolid. Mempunyai rata-rata pH 7,85, daya lekat 2,02 detik, daya sebar 7 cm, viskositas 24816 mPa's, tipe krim minyak dalam air, stabilitas baik serta memiliki SPF 37,63 (ultra). Uji statistik menggunakan SPSS kruskal-wallis untuk mengumpulkan data dari uji iritasi. Hasil uji iritasi krim kontrol positif pada hari kedua (0,1 mm) dan hari ketiga (0,2 mm) hewan uji mengalami eritema. Kontrol negatif (basis krim) hari ke 3 (0,1 mm), serta formula optimal tidak mengalami eritema pada kulit kelinci yang diradiasi lampu exoterra.

Kata kunci : sinar UV, tabir surya, kulit jeruk lemon, squalene, krim

Abstract

Ultraviolet rays in sunlight can give bad effects on the skin, namely UVA and UVB rays. Sunscreen can absorb, reflect, or scatter UV radiation so that UV effects that are harmful to the skin do not occur. Lemon peel can be used as a raw material alternative for making skin care creams, it has antioxidant properties, prevents premature aging, anti-acne, brightens and removes oil from the face. Squalene is the best natural emollient which functions as an antioxidant, maintains skin moisture, skin softness, and has antitumor activity. The aim of this research is to determine the optimal formula, physical characteristics of the cream, and determine the effectiveness of SPF on rabbit skin. The research method was carried out experimentally. The characteristics of nanosqualene are a clear yellow liquid, has an average pH of 7.96, viscosity of 261.3 mPa's, good stability, transmittance of 99.00%, particle size analyzer of 75.02 nm and zeta potential -13.6 mV. The physical properties test of the cream has results according to semisolid preparation standards. In which it has an average pH of 7.85, adhesion of 2.02 seconds, spread of 7 cm, viscosity of 24816 mPa's, oil-in-water cream type, good stability and has an SPF of 37.63 (ultra). Statistical tests used SPSS Kruskal-Wallis to collect data from

irritation tests. Positive control cream irritation test results on the second day (0.1 mm) and third day (0.2 mm) showed that the test animals experienced erythema. The negative control (cream base) on day 3 (0.1 mm), as well as the optimal formula, did not experience erythema on the skin of rabbits irradiated with the Exoterra lamp.

Keyword: *UV rays, sunscreen, lemon peel, squalene, cream*

Pendahuluan

Pria dan wanita telah menggunakan kosmetik untuk pembersihan, kecantikan atau alasan lainnya (Mascarenhas-melo et al., 2023). Gaya hidup remaja putri cenderung berpenampilan dengan daya tarik serta kesempurnaan, yang membuat kosmetik sebagai kebutuhan yang seharusnya mereka miliki (Riha, 2021). Penggunaan tabir surya dan losion banyak digunakan industri kosmetik sebagai pelindung yang mengandung filter kimia (UVA dan UVB) (Mascarenhas-melo et al., 2023; Rocío-bautista, Palacios-col, & Rasc, 2023).

Tabir surya dapat mengabsorpsi, memantulkan, atau menghamburkan radiasi UV sehingga tidak terjadi efek UV yang membahayakan kulit (Rizal, Salman, & Maharani, 2023). SPF (*sun protection faktor*) adalah angka yang menunjukkan jumlah energi matahari yang diperlukan untuk menghasilkan sengatan matahari pada kulit yang dilindungi oleh tabir surya, dalam kaitannya dengan jumlah energi matahari yang dibutuhkan untuk menghasilkan sengatan matahari pada kulit yang tidak terlindungi (Ramdan, Purwanti, Kurniasih, & Harun, 2023). Akibat buruk paparan sinar matahari, yaitu kemerahan pada kulit, kulit terasa terbakar, dapat memicu pertumbuhan sel kanker, kulit dapat kehilangan elastisitas dan kerut pada kulit (Rizal et al., 2023).

Bahan alami yang sering digunakan sebagai bahan baku dalam kosmetik adalah buah-buahan. Selain aroma khas buah, memiliki manfaat sebagai antioksidan, perfuming, skin conditioning, antimikroba dan sebagainya (Kaaffah, Ambarwati, & Jubaedah, 2023). Kulit lemon dianggap sebagai limbah, untuk memaksimalkan kandungan maka dilakukan optimalisasi proses ekstraksi secara tepat (Haida, Ab, Juju, & Hakim, 2022). Kandungan flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder dari kulit buah lemon, memiliki aktivitas antioksidan yang dapat berperan menangkal radikal bebas seperti sinar ultraviolet (UV), sehingga berpotensi baik sebagai tabir surya (Lumantow, Edy, & Siampa, 2023). Aktivitas antioksidan nilai IC_{50} sebesar 14,41 $\mu\text{g/mL}$ (Paat, Fatimawati, & Antasionasti, 2022). Nilai EC_{50} pada ekstrak kulit buah lemon lokal adalah 1002.57 bpj. Ekstrak kulit buah memiliki potensi antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan perasan buah lemon (Krisnawan, Budiono, Sari, & Salim, 2017).

Pengalaman empiris menunjukkan bahwa squalene dipercaya mampu melindungi kulit dari paparan sinar matahari dan menjaga kelembapan kulit (Insani, Suseno, & Jacob, 2017). Sifat fungsional Squalene mencakup aktivitas pemulungan radikal (Lee et al., 2022). Sediaan krim khususnya yang ditujukan untuk anti-aging yang telah banyak digunakan karena mempunyai beberapa keunggulan, antara lain lebih mudah diaplikasikan, lebih nyaman digunakan pada wajah, tidak lengket serta mudah dibersihkan dengan air (Wahid, Karim, & Sari, 2022).

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, yang dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi, Kimia Farmasi dan Biologi di Universitas Al-Irsyad Cilacap. Penelitian dilakukan selama kurang lebih 3 bulan, dimulai pada bulan April 2024 sampai bulan Juli 2024.

Alat yang digunakan adalah alat-alat gelas, neraca analitik, viscometer, alat daya sebar, alat daya lekat, spektrofotometer UV-Vis, vortex, mixer, magnetic stirrer, sonikator, aplikasi software design expert, wadah krim, perangkat penggaris, jangka sorong, pencukur bulu, kandang, sendok tanduk, perkamen, stamper dan mortir, pH meter digital, penjepit tabung, stopwatch, sudip, penangas air, cawan porselen, kertas saring, aluminium foil, rotary evaporator, oven, blender, waterbath dan rak tabung.

Bahan yang digunakan yaitu, kulit jeruk lemon, etanol 96%, minyak squalene, Tween 80, PEG 400, stearic acid, beeswax, laurex, olive oil, methyl paraben, titanium dioxide, tricontanyl PVP, BHT, UV A (Benzophenone), emulgent T, propylen glycol, aquadest, UV B (Octyl Methoxycinnamate), cyclomethicone, parfum, hewan uji kelinci, HCl pekat, FeCl₃ 1%, Fe³⁺, kloroform, asam asetat anhidrat dan H₂SO₄ pekat.

Prosedur Penelitian

1. Pembuatan Nanosqualene

Formula Tween 80, PEG 400 dan Squalene. Pencampuran menggunakan magnetic stirrer dan sonikasi selama 15 menit, kemudian sediaan dilakukan uji PSA (particle size Analyzer) dan zeta potensial (Indratmoko, Nurmayadah, & Nurwahidah, 2019).

2. Evaluasi Sediaan Nanosqualene

Evaluasi sediaan nanosqualene yang dilakukan berupa uji organoleptis, uji pH, uji stabilitas, uji viskositas, uji % transmittan, uji ukuran droplet dan uji zeta potensial.

3. Pengambilan dan Peparasi Sampel

Squalene didapat dari CV. Gamma Medika dan jeruk lemon diambil dari kebun buah didaerah Pasuruan, Jawa Timur.

4. Determinasi Tanaman

Determinasi dilakukan di UPT Laboratorium Herbal Materia Medica Batu, Jawa Timur. Tujuan determinasi adalah mengetahui kebenaran tanaman dan menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan, menghindari kemungkinan tercampurnya tanaman yang akan diteliti dengan tanaman lain (Klau & Hesturini, 2021; Nurzahra, Mulqie, & Hazar, 2022).

5. Ekstraksi Sampel

Ekstraksi merupakan penyarian zat berkhasiat atau zat aktif dari bagian tanaman obat, hewan dan beberapa jenis ikan termasuk biota laut (Illing, Safitri, & Erfiana, 2017). Maserasi adalah proses perendaman sampel menggunakan pelarut organik pada suhu ruangan (Badaring, Sari, Nurhabiba, Wulan, & Lembang, 2020). Sampel diekstraksi menggunakan pelarut etanol 96% pada maserator sampel.

6. Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia merupakan pengujian awal untuk memastikan bahwa ekstrak kulit jeruk lemon yang akan digunakan mengandung senyawa antioksidan. Deteksi ini ditunjukkan melalui reaksi warna antara reagen dengan senyawa uji. Reaksi berwarna akan memberikan gambaran prediksi awal senyawa bahan alam. Pengamatan ekstrak kulit jeruk lemon, berupa uji flavonoid, uji tanin, uji fenolik, uji steroid dan uji triterpenoid.

7. Pembuatan Krim

Pembuatan krim dilakukan dengan memasukkan bahan yang larut dalam minyak, dilebur bersama di atas waterbath dan bahan yang larut dalam air dilarutkan dengan aquadest panas sampai larut. Kemudian dicampur fase air dan minyak sampai terbentuk massa krim. Penambahan bahan akhir dimasukkan parfum, ekstrak kulit jeruk lemon serta nanosqualene. Aduk sampai homogen. kemudian dimasukkan ke dalam wadah.

Tabel 1. Formulasi Sediaan Krim Tabir Surya

| Bahan | Formula | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Ekstrak kulit lemon | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Nano squalene | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Stearic Acid | 16,17 | 4,98 | 2,64 | 4,98 | 9,67 | 9,67 | 2,64 | 16,17 | 2,64 | 2,64 | 7,33 | 12,02 | 2,64 | 9,67 |
| Titanium Dioxide | 3,04 | 5,62 | 3,04 | 3,68 | 4,98 | 3,04 | 4,98 | 3,04 | 3,04 | 6,92 | 4,33 | 3,68 | 6,92 | 4,98 |
| Tricontanyl PVP | 5,05 | 5,85 | 9,9 | 8,28 | 5,05 | 7,47 | 7,47 | 5,05 | 9,9 | 5,05 | 6,66 | 5,85 | 5,05 | 5,05 |
| Beeswax | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 |
| Laurex | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 |
| Olive Oil | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Methyl Paraben | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| BHT | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| Anti UV A | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 |
| Emulgent T | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 |
| Propylene Glycol | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 |
| Cyclomethicone | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 | 3,3 |
| Anti UV B | 7,7 | 7,7 | 7,7 | 7,7 | 7,7 | 7,7 | 7,7 | 7,7 | 7,7 | 7,7 | 7,7 | 7,7 | 7,7 | 7,7 |
| Parfum | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Aquadest Ad | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

8. Evaluasi Fisik Sediaan Krim

Evaluasi uji organoleptis, uji homogenitas, uji pH, uji daya sebar, uji daya lekat, uji viskositas, uji tipe krim, uji stabilitas mekanik dan uji nilai SPF krim.

9. Uji Iritasi Terhadap Kulit Kelinci

Kelinci diaklimatisasi 7 hari supaya dapat menyesuaikan diri dengan lingkungan. Dilakukan pencukuran 1 hari sebelum percobaan, bagian punggung kelinci dibagi 9 area berukuran 2x3 cm. Diaplikasikan 0,5 gram sediaan, dibiarkan kontak selama 1 jam dengan kulit. penyinaran menggunakan lampu exoterra dan diamati pada jam ke-1, 24, 48 dan 72. Punggung kelinci dibersihkan dengan air terlebih dahulu, lihat jenis eritema dan ukur menggunakan jangka sorong. Kulit hewan uji dinyatakan iritasi apabila terdapat eritema dan edema (Amini, Hamdin, Muliastari, & Subaidah, 2020; Putri, Suhartinah, & Rejeki, 2023).

Tabel 2. Skor Derajat Iritasi

| No. | Reaksi kulit | Skor |
|-----|------------------------|----------|
| 1 | Tidak mengiritasi | 0,0 |
| 2 | Sangat sedikit iritasi | 0,1-0,4 |
| 3 | Sedikit iritasi | 0,41-1,9 |
| 4 | Iritasi sedang | 2,0-4,9 |
| 5 | Iritasi parah | 5,0-8,0 |

Sumber: (Zainal & Nisa, 2022)

Hasil dan Pembahasan

1. Pembuatan Nanosqualene

Surfaktan yang digunakan adalah tween 80 dan kosurfaktan PEG 400. Surfaktan berfungsi menurunkan tegangan antarmuka, antara fase minyak dengan air kemudian membentuk lapisan film. Sedangkan ko-surfaktan berfungsi memberikan penurunan tegangan permukaan lebih lanjut. Formula tween 80 (6 ml), PEG 400 (1 ml) dan squalene (1 ml), dihomogenkan menggunakan magnetic stirer dengan pengaduk batang magnet (15 menit). Dilanjut sonikasi selama 15 menit, memanfaatkan gelombang ultrasonic yang dapat memperkecil ukuran partikel, sehingga mencegah terjadinya creaming.

2. Evaluasi Sediaan Nanosqualene

a. Uji Organoleptis

Hasil menunjukkan warna kuning jernih, tekstur cair dan sedikit lengket, bau khas minyak squalene dan tidak terlihat adanya fase pemisah. Ciri-ciri nanoemulsi yang dibuat baik dan stabil yaitu jernih, homogen dan tanpa adanya pemisahan fase. Sediaan dikatakan stabil apabila sediaan dapat mempertahankan distribusi yang teratur dari fase terdispersi dalam jangka waktu yang lama (Az-Zahra, Wijayanti, Ramadhanti, & Faizal, 2022; Indratmoko et al., 2019).

b. Uji pH

Penentuan pH sediaan ditentukan dengan menggunakan alat pH meter digital. Uji pH ini dilakukan dengan cara kalibrasi alat terlebih dahulu, kemudian mencelupkan

alat pH meter pada sediaan sampai dengan tanda batas (Widyastuti & Saryanti, 2023). Hasil uji pH nanosqualene adalah 7,96. Formulasi dengan surfaktan tween 80 dapat menghasilkan pH yang semakin tinggi, sesuai dengan meningkatnya jumlah surfaktan. Hal ini karena pH Tween 80 berada antara kisaran 6,0-8,0 (Shabrina & Khansa, 2022).

c. Uji Viskositas

Uji dilakukan dengan alat viskometer spindel no. 4 pada kecepatan putaran 12 rpm. Persyaratan nilai viskositas untuk nanoemulsi adalah 10-2000 cPa.s (Zubaydah et al., 2023). Hasil pengukuran viskositas yaitu 261.3 mPa's, memenuhi syarat nanoemulsi pada formula nanosqualene yang dihasilkan. Untuk nanoemulsi pilihan dan RPM yang tepat akan menghasilkan % Torque antara 10-100%. Jika % Torque kurang dari 10%, maka hasil pengukuran dianggap tidak valid dan pilihan spindle atau kecepatan (RPM) harus diganti. Jika % Torque lebih besar dari 100%, maka hasil pengukurannya adalah error (*out of range*).

d. Uji Stabilitas

Menggunakan metode Freeze-thaw cycling test, dua suhu yang berbeda yaitu suhu 4° C (24 jam) dan suhu 40° C (24 jam). Pertama pada suhu freezer (24 jam), kemudian kedalam oven suhu 40° C selama 24 jam (1 siklus 48 jam). Diulangi kembali uji sifat fisik secara organoleptis, pH dan viskositas. Uji dilakukan pengulangan yang sama selama 3 siklus (Tari et al., 2023). Hasil uji stabilitas siklus 1 secara organoleptis yaitu berwarna kuning, cairan kental, bau khas minyak squalene, stabilitas tidak ada pemisahan, pH 7,96 dan viskositas 257.9. Stabilitas siklus 2 secara organoleptis yaitu berwarna kuning, bentuk cairan kental, bau khas minyak squalene, stabilitas tidak ada pemisahan, pH 7,96 dan viskositas 223.9. Stabilitas siklus 3 secara organoleptis yaitu berwarna kuning, bentuk cairan kental, bau khas minyak squalene, stabilitas tidak ada pemisahan, pH 7,96 dan viskositas 212.0.

e. Uji % Transmitan

Uji menggunakan spektrofotometer UV-Vis panjang gelombang 650 nm. Aquadest digunakan sebagai blanko atau pembanding, dikarenakan tidak memiliki partikel yang dapat menahan transmisi cahaya, sehingga cahaya yang dilewatinya akan diteruskan tanpa adanya efek penghamburan cahaya. Aquadest memiliki nilai persen transmitan 100% (Shabrina & Khansa, 2022). Hasil pengujian menunjukkan 99,00%, menunjukkan bahwa sediaan termasuk dalam kategori yang baik dalam rentang presentase 90-100%.

f. Uji Ukuran Droplet

Pengujian dilakukan menggunakan Particle Size Analyzer (PSA). Nilai *Polydispersity index* (PI) nanoemulsi lebih kecil dari 0.40 menandakan ukuran partikel mempunyai distribusi yang sempit atau memiliki ukuran partikel yang seragam, sedangkan jika lebih besar dari 0,40 menunjukkan distribusi yang luas atau memiliki ukuran partikel yang tidak seragam ukuran. Hasil uji ukuran partikel

memenuhi range kriteria ukuran partikel, yaitu berkisar 20-500 atau 10-100 nm (Widyastuti & Saryanti, 2023).

Tabel 3. Hasil Uji PSA Nanosqualene

| Replikasi | Ukuran Tetesan (nm) | Polydispersity Index (PI) |
|----------------|---------------------|---------------------------|
| 1 | 69,22 | 0,330 |
| 2 | 97,15 | 0,163 |
| 3 | 58,70 | 0,128 |
| Rata-rata ± SD | 75,02 ± 19,87 | 0,207 ± 0,107 |

g. Uji Zeta Potensial

Nilai zeta potensial menunjukkan kestabilan suatu sistem yang mengandung globul-globul terdispersi, melalui adanya gaya tolak-menolak antara partikel yang bermuatan sama ketika berdekatan satu sama lain (Zubaydah et al., 2023). Hasil uji menunjukkan baik, karena sesuai dengan range yaitu tidak lebih dari +30 mV dan tidak kurang dari -30 mV. Hasil uji yang tidak sesuai akan mengalami kecenderungan agregasi dan menyebabkan dispersi sediaan yang kurang stabil (Widyastuti & Saryanti, 2023).

Tabel 4. Hasil uji zeta potensial nanosqualene

| Replikasi | Potensial Zeta Tetesan Nanopartikel (mV) |
|----------------|--|
| 1 | -11,7 |
| 2 | -13,9 |
| 3 | -15,2 |
| Rata-rata ± SD | -13,6 ± 1,76 |

3. Determinasi Tanaman

Hasil determinasi diketahui bahwa spesimen yang digunakan adalah benar tanaman jeruk lemon dengan nama spesies *citrus limon* (L.) Burm. f dari famili Rutaceae (suku jeruk-jerukan).

4. Ekstraksi Sampel

Serbuk simplisia 300 gr direndam dalam 1,5 L etanol 96%, dimaserasi selama 3x24 jam terlindung dari cahaya dan setiap 1x24 dilakukan pengadukan. Perlakuan sama terhadap residu (2x24 jam) dengan etanol 96% 1 L, serta dipekatkan dengan rotary dan diuapkan di atas waterbath pada suhu 50° C sampai pelarut habis menguap (Paat et al., 2022; Rumayar, Yamlean, & Siampa, 2020). Warna ekstrak yang diperoleh adalah orange kecoklatan.

Tabel 5. Hasil Perhitungan Rendemen

| Bahan | Berat Bahan | Pelarut | Berat Ekstrak | Rendemen |
|---------------------------|-------------|------------|---------------|----------|
| Ekstrak kulit jeruk lemon | 412,5 | Etanol 96% | 67,49 | 16,36 % |

Hasil rendemen dipengaruhi seperti ukuran partikel, simplisia sampel dan waktu pengadukan yang dibutuhkan (Yanti dan Vera, 2019). Uji kadar air bertujuan

memberikan batasan minimum atau rentang besarnya kandungan air dalam ekstrak. Menurut FHI, kadar air dalam ekstrak tidak boleh melebihi dari 10%. Hal ini dimaksudkan untuk menghindari terjadinya pertumbuhan mikroba (bakteri atau jamur) (Djoko, Taurhesia, Djamil, & Simanjuntak, 2020).

Tabel 6. Hasil Pengujian Kadar Air Ekstrak

| Bahan | Kadar Air | Persyaratan FHI |
|---------------------------|-----------|-----------------|
| Ekstrak kulit jeruk lemon | 0,8% | < 10% |

5. Skrining Fitokimia

a. Uji Flavonoid

Masukan sampel dan ditambah 0,1 gram serbuk Mg serta Hcl pekat sebanyak 10 tetes, kocok perlahan sampai terjadi perubahan warna kuning, merah atau jingga yang menunjukkan ekstrak positif mengandung flavonoid (Astuti, Retnaningsih, & Marcellia, 2021). Hasil pengamatan larutan positif mengandung senyawa flavonoid. Ditandai terbentuknya warna merah jingga, hal tersebut karena adanya reduksi flavonoid.

b. Uji Tanin

Masukkan sampel dan ditambah 3 tetes $FeCl_3$ 1%. Jika ekstrak positif tanin maka menghasilkan warna biru atau hitam kehijauan (Astuti et al., 2021; Listiani, 2023). Pengamatan didapatkan hasil positif, ditandai adanya warna hitam kehijauan, yang menandakan tanin terkondensasi. Penambahan HCL untuk menghidrolisis tanin menjadi molekul asam fenolat, yang berupa asam galat dan heksahidroksidifenat (galotanin dan elagitanin) sebagai tanin terhidrolisis.

c. Uji Fenolik

Larutan uji ditambahkan $FeCl_3$ 1% sebanyak 10 tetes. Jika mengandung senyawa fenolik maka akan terbentuk warna hitam, merah, biru, ungu atau hijau (Listiani, 2023). Hasil pengamatan mengandung positif senyawa fenolik, ditandai dengan terbentuknya warna hijau. Penambahan $FeCl_3$ 1% dalam etanol 96% dibutuhkan untuk membentuk reaksi antara $FeCl_3$ dengan gugus $-OH$ (hidroksil) aromatis (Anindita, Yolanda, & Inggraini, 2022; Listiani, 2023).

d. Uji Steroid

Larutan uji ditambahkan 0,5 ml kloroform, asam asetat anhidrat 1 ml dan H_2SO_4 pekat 0,5 ml. Jika mengandung steroid maka akan menghasilkan cincin berwarna biru atau hijau, jika ekstrak mengandung senyawa triterpenoid menghasilkan warna merah atau ungu (Listiani, 2023). Larutan didapati hasil negatif, diperlihatkan ketika tidak terbentuknya cincin berwarna biru atau hijau. Hasil negatif karena tidak terkondensasi H_2O dan penggabungan dengan karbokation pada larutan.

e. Uji Terpenoid

Pemberian kloroform untuk mengekstrak senyawa terpenoid dari simplisia. Asam asetat anhidrat ditambahkan untuk menghasilkan turunan asetil dalam kloroform, pemberian H_2SO_4 pekat melalui dinding tabung reaksi menyebabkan pembentukan reaksi asetat anhidrida dan asam, sehingga atom C anhidrida menciptakan

karbokation. Karbokation menyebabkan terbentuknya reaksi dengan atom O pada gugus -OH terpenoid. Hal ini dibuktikan melalui terlihatnya cincin kecoklatan pada perbatasan dua pelarut atau dapat diartikan sebagai positif terpenoid.

6. Pembuatan Krim

Optimasi formula dilakukan dengan menggunakan aplikasi Design Expert® versi 13. Diperoleh 14 formula yang tertera, kemudian dilakukan perhitungan menggunakan rumus pada setiap komposisi asam stearate, titanium dioxide dan tricontanyl PVP yang diperoleh dari aplikasi Design Expert®. Formulasi optimum didapat dengan menguji parameter yang ada di aplikasi SLD (*simplex lattice design*).

Tabel 7. Optimasi Formula Krim Hasil Viskositas, Daya Sebar dan pH

| Slc | Run | Component 1 Asam Stearat % | Component 2 Ti Dioxide % | Component 3 CTricontanyl PVP % | Response 1 Viskositas | Response 2 Daya Sebar | Response 3 pH |
|-----|-----|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| 1 | 1 | 95 | 1 | 1 | 32300 | 8,5 | 7,5 |
| 8 | 2 | 17,1557 | 85,8957 | 17,1557 | 4020 | 7,8 | 7,51 |
| 13 | 3 | 1 | 1 | 98 | 15198 | 8,5 | 7,57 |
| 9 | 4 | 17,1557 | 17,1557 | 85,8957 | 15250 | 7 | 7,57 |
| 4 | 5 | 98,5 | 98,5 | 1 | 12200 | 7,1 | 7,51 |
| 5 | 6 | 98,5 | 1 | 98,5 | 91800 | 8,4 | 8,4 |
| 6 | 7 | 1 | 98,5 | 98,5 | 49400 | 8,2 | 8,4 |
| 11 | 8 | 95 | 1 | 1 | 32300 | 8,5 | 7,5 |
| 3 | 9 | 1 | 1 | 98 | 15198 | 8,5 | 7,57 |
| 2 | 10 | 1 | 98 | 1 | 3010 | 8,8 | 8 |
| 10 | 11 | 85,8957 | 85,8957 | 85,8957 | 91800 | 8,7 | 8,2 |
| 7 | 12 | 85,8957 | 17,1557 | 17,1557 | 74200 | 8,4 | 8,59 |
| 12 | 13 | 1 | 98 | 1 | 2040 | 8,5 | 8 |
| 14 | 14 | 98,5 | 98,5 | 1 | 18500 | 7,1 | 7,51 |

Penentuan titik optimum terlihat dari nilai *desirability* yang dihasilkan. *Desirability* menunjukkan seberapa terpenuhi atau mendekati oleh titik optimum, nilai *desirability* mendekati 1 adalah nilai yang diharapkan. Hasil menunjukkan bahwa *mixture design* dapat digunakan untuk optimasi formula dengan tingkat kepercayaan yang tinggi (Hidayat, Zuhrotun, & Sopyan, 2021). Aplikasi Design Expert® memprediksi nilai *desirability* dari formula optimum krim tabir surya yang dihasilkan adalah 0,998 pada formulasi ke 10 dan 13.

7. Evaluasi Fisik Sediaan Krim

a. Uji Organoleptis

Mempunyai persyaratan, yaitu memiliki warna seperti zat aktif dan aroma khas zat aktif (Ain Thomas, Tungadi, Putri Papeo, Makkulawu, & Manoppo, 2022). Uji ini dilakukan karena berkaitan dengan daya terima estetika dari produk krim. Hasil uji meliputi warna cream, tekstur semi solid, bau khas ekstrak dan stabilitas tidak terjadi pemisahan.

b. Uji Homogenitas

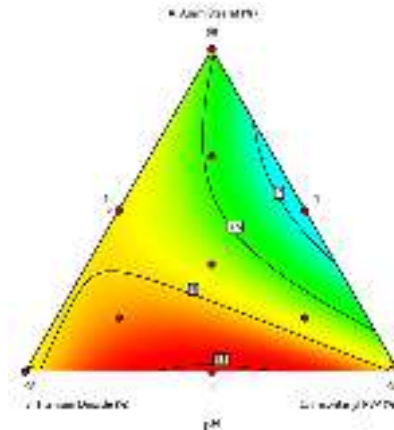
Uji homogenitas bertujuan untuk mengetahui tingkat kehomogenan suatu krim, dengan mengamati partikel-partikel kasar yang terdapat pada sediaan krim (Purwaningsih et al., 2020). Krim dinyatakan homogen apabila pada pengamatan mempunyai tekstur susunan partikel yang rata dan tidak menggumpal (Ain Thomas et al., 2022). Hasil ditunjukkan homogenitas baik dan tidak terdapat partikel pada krim, sehingga masuk persyaratan homogenitas krim yang baik.

c. Uji pH

Pada sediaan topikal, nilai pH tidak boleh terlalu asam karena dapat menyebabkan iritasi kulit dan tidak boleh terlalu basa karena akan menyebabkan kulit bersisik (Tari et al., 2023). Uji pH sediaan krim berdasarkan SNI 16-4954-1998, persyaratan pH yang memenuhi syarat yaitu 3,5-8 (Budianor, Malahayati, & Saputri, 2022). Hasil uji pH adalah 7,85, hal tersebut masuk dalam rentang pH baik. Persamaan model respon pH (Y) diperoleh dengan menganalisa ke-3 komponen yaitu Asam stearat (A), Titanium dioksida (B) dan Tricontanyl PVP (C), dengan menggunakan respon permukaan *quadratic*. Persamaan dituliskan dengan persamaan 1.

$$Y = + 7.54 A + 7.91 B + 7.95 C + 0.9061 AB - 3.65 AC + 2.53 BC$$

Dari persamaan diatas, komposisi Tricontanyl PVP paling berperan dalam meningkatkan pH dibanding Asam stearat dan Titanium dioksida. Kemudian respon yang didapatkan akan digambarkan oleh *contour plot*. Dengan adanya *contour plot*, titik optimum dapat dicapai dengan presisi.



Gambar 1. *Contour plot* formula gel

Daerah berwarna merah ke daerah berwarna biru menunjukkan daerah dengan pH yang tinggi ke dalam pH rendah. Area berwarna merah menunjukkan pH tinggi antara titanium dioxide dan tricontanyl PVP, dan daerah biru menunjukkan pH rendah. Area berwarna kuning menunjukkan area optimum (Dewi, Pramono, Rohman, & Martien, 2021). *Contour plot* warna hijau menunjukkan pH kecil dekat dengan asam stearate, diikuti warna kuning dan warna merah yang menunjukkan pH paling besar (Suradnyana, Mahardika, & Siada, 2022).

d. Uji Daya Sebar

Daya sebar krim yang baik berkisar antara 5-7 cm (Ain Thomas et al., 2022). Hasil uji menunjukkan nilai pada kisaran 7,1 cm, sudah memenuhi persyaratan. Daya sebar yang baik akan menyebabkan kontak antara obat yang ditambahkan pada krim terhadap kulit menjadi luas, sehingga absorpsi obat ke dalam kulit dapat berlangsung lebih cepat. Analisis dilakukan untuk mengetahui persamaan model dan *contour plot*. Persamaan akhir dituliskan dengan persamaan 2.

$$Y = + 6.90 A + 8.89 B + 6.56 C - 3.79 AB - 1.98 AC + 1.54 BC$$

Hasil persamaan dapat disimpulkan bahwa, komponen Asam stearat (A), Titanium dioksida (B) dan Tricontanyl PVP (C) masing-masing bahan tersebut dapat meningkatkan nilai daya sebar sediaan. Komposisi Titanium dioksida paling berperan dalam meningkatkan daya sebar dibanding Asam stearat dan Tricontanyl PVP.

e. Uji Viskositas

Uji menggunakan viskometer Brookfield spindel no. 4 dengan kecepatan 12 rpm (Rumanti, Fitri, Kumala, Leny, & Hafiz, 2022). Viskositas krim yang disyaratkan SNI 16- 4399-1996 adalah 2000 cp-50.000 cp (Ain Thomas et al., 2022). Hasil uji menunjukkan 24816 mPa's, yaitu memenuhi persyaratan krim. Analisis dilakukan untuk mengetahui persamaan model dan *contour plot*. Persamaan akhir dituliskan dengan persamaan 3.

$$Y = + 6.90 A + 8.89 B + 6.56 C - 3.79 AB - 1.98 AC + 1.54 BC$$

Hasil persamaan komposisi Titanium dioksida paling berperan dalam meningkatkan viskositas dibanding Asam stearat dan Tricontanyl PVP. *Superimposed* dari *contour plot* respon viskositas yang dihasilkan memiliki karakter warna yang berbeda-beda. Semakin banyak komposisi Titanium dioksida maka persentase viskositas yang dihasilkan semakin tinggi.

f. Uji Daya Lekat

Nilai uji yang baik untuk krim sebesar 2-300 detik, semakin lama krim melekat akan semakin baik hal ini dikarenakan semakin banyak zat yang terabsorpsi ke dalam kulit (Ain Thomas et al., 2022; Zainal & Nisa, 2022). Hasil uji yaitu 2,02 detik, memenuhi persyaratan dari daya lekat. Konsistensi sampel semakin kental maka waktu yang diperlukan untuk memisahkan kedua object glass akan semakin lama. Sebaliknya, semakin encer konsistensi sampel maka waktu yang diperlukan untuk memisah akan semakin cepat.

g. Uji Tipe Krim

Uji tipe krim umumnya menggunakan 2 metode, yaitu metode pengenceran dan metode dispersi warna (Purwaningsih, Romlah, & Choirunnisa, 2020). Metode yang digunakan adalah metode pengenceran. Jika sediaan dapat diencerkan maka sediaan krim tersebut memiliki tipe emulsi minyak dalam air (Adnan & Lestari, 2019). Hasil uji adalah tipe minyak dalam air, yang dimana krim dapat diencerkan menggunakan air. Tipe minyak dalam air (m/a) adalah krim yang fase luarnya air, mudah dicuci dengan air atau tidak lengket dan tidak meninggalkan noda pada pakaian.

h. Uji Stabilitas Mekanik

Pengaruh mekanik ini akan memberikan gambaran untuk mengetahui ketahanan dan kestabilan fisik dari suatu sediaan terkait *shelf life* sediaan, yang setara dengan efek gravitasi selama kurang lebih satu tahun (Lumantow et al., 2023). Hasil uji sediaan stabil selama proses sentrifugasi, ditandai dengan fase minyak dan fase air tidak terjadi pemisahan, karena surfaktan dalam sediaan mampu menurunkan tegangan antar muka. Hasil yang diperoleh dapat diduga bahwa sediaan krim ekstrak kulit jeruk lemon memiliki daya simpan yang baik.

i. Uji Penentuan Nilai SPF

Krim ditimbang 0,1 gr dan ditambah etanol p.a 10 ml serta divortex sampai terlarut. Larutan uji dimasukkan dalam kuvet untuk dibaca serapan pada panjang gelombang antara 290-320 nm, dengan interval 5 nm dan blanko yaitu etanol p.a. Pengujian dilakukan 3 kali pengulangan. Hasil absorbansi masing-masing konsentrasi krim dihitung menggunakan persamaan Mansur (Lumantow et al., 2023). Persamaan Mansur: mengembangkan persamaan matematika metode in vitro menggunakan spektrofotometri UV-Vis dengan persamaan berikut:

$$SPF = CF \times \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times A(\lambda)$$

Keterangan:

- CF : faktor koreksi (=10)
 EE : spektrum efek edema
 I : spektrum intensitas sinar matahari
 λ : absorbansi produk sampel tabir surya
 A : daya serap produk tabir surya

Hasil serapan yang didapat kemudian dapat dihitung dan dicatat dengan menggunakan persamaan Mansur, sehingga didapat nilai SPF (Rahmadany, Nida, Fithria, & Shabrina, 2021). Berikut nilai konstan panjang gelombang.

Tabel 8. Nilai $EE \times I(\lambda) \times I(\lambda)$ konstan panjang gelombang

| Panjang Gelombang | Nilai $EE \times I$ |
|-------------------|---------------------|
| 290 | 0,0150 |
| 295 | 0,0817 |
| 300 | 0,2874 |
| 305 | 0,3278 |
| 310 | 0,1864 |
| 315 | 0,0839 |
| 320 | 0,0180 |
| Total | 1 |

Sumber: (Ramdan et al., 2023)

Hasil diperoleh nilai SPF dengan kategori ultra dapat menghambat radiasi UV sebesar 96,0-97,4%. Kulit yang diproteksi dengan tabir surya pada SPF 37,63 memiliki perpanjangan waktu perlindungan hingga 3 jam 8 menit. Perhitungan dapat diakumulasikan dengan $37,63 \times 5$ menit yaitu 188,15 menit (Juliadi et al., 2023).

Sediaan krim dengan konsentrasi ekstrak kulit jeruk lemon mempunyai potensi sebagai tabir surya karena adanya senyawa fenolik. Senyawa ini mempunyai ikatan yang saling berkonjugasi dalam inti benzene, saat terpapar sinar UV akan terjadi resonansi dengan transfer elektron. Kemiripan sistem konjugasi pada senyawa fenolik dan senyawa kimia yang biasanya terkandung di dalam tabir surya menyebabkan senyawa berpotensi sebagai fotoprotektif (Lumantow et al., 2023).

j. Uji Hedonik

Dilakukan dengan 30 responden mencoba krim, kemudian diminta menjawab pertanyaan yang tertera pada kuesioner berupa penilaian parameter warna, aroma dan penampilan (Adnan & Lestari, 2019). Masing-masing pertanyaan memiliki pilihan jawaban 5-1, yang dimana 5 yaitu sangat suka, 4 yaitu suka, 3 yaitu netral, 2 yaitu kurang suka dan 1 yaitu tidak suka (Adnan & Lestari, 2019).

Hasil uji diperoleh bahwa, formula yang paling disukai dari segi aroma atau bau adalah formula dengan kandungan ekstrak kulit jeruk lemon dan nanosqualene. Hal ini disebabkan aroma khas ekstrak yang ditimbulkan. Nilai uji kesukaan mempunyai hasil subjektif tergantung pada selera masing-masing responden (Liandhajani, Fitria, & Ratu, 2022). Menurut Standarisasi Nasional skala nilai yang digunakan berupa angka dengan keterangan verbalnya (Rusydi, Muhammad Anwar, & Angela, 2023).

8. Uji Iritasi Terhadap Kulit Kelinci

Iritasi merupakan suatu fenomena peradangan yang terjadi pada kulit akibat adanya senyawa asing. Gejalanya dapat berupa rasa panas akibat pelebaran pembuluh darah pada area yang terkena benda asing, yang ditandai dengan adanya kemerahan pada area tersebut (eritema) dan juga dapat terjadi pembengkakan akibat peningkatan plasma beku pada area kulit yang cedera (Azis & Nursyawal, 2024).

Kelompok kelinci pada penelitian ini disinari dengan lampu UV B yang memiliki panjang gelombang 294 nm selama 72 jam. Dipilihnya lampu UV B karena sinar UV B bersifat 1000 kali lebih poten dalam menimbulkan eritema jika dibandingkan dengan UV A (Amini et al., 2020).

a. Hasil Uji Iritasi Kontrol Positif

Uji positif salah satu uji pembandingan produk pasar untuk mengetahui perbedaan formulasi yang dibuat manakah formulasi yang paling bagus dan paling baik pada pengujian hewan.

Tabel 9. Uji Iritasi Kontrol Positif

| Replikasi | Luas Eritema (mm) | | | Skor Eritema | | |
|-----------|-------------------|--------|--------|--------------|--------|--------|
| | 24 jam | 48 jam | 72 jam | 24 jam | 48 jam | 72 jam |
| 1 | - | 0,1 | 0,2 | 0 | 1 | 1 |
| 2 | - | - | - | 0 | 0 | 0 |
| 3 | - | - | - | 0 | 0 | 0 |

Hasil perlakuan menunjukkan bahwa kulit mengalami eritema becak transparan atau dalam kategori ringan. Oleh karena itu, terdapat eritema dengan kategori ringan dengan ukuran 0,1-0,2 mm pada hari ke 2 dan 3.

b. Hasil Uji Iritasi Kontrol Negatif (Basis Krim)

Pada perlakuan kontrol negatif digunakan sebagai pembandingan antara kontrol positif dan juga formulasi optimum. Dilakukan pengolesan basis krim terhadap kulit kelinci yang tidak menggunakan ekstrak kulit jeruk lemon dan nanosqualene.

Tabel 10. Uji Iritasi Kontrol Negatif (Basis Krim)

| Replikasi | Luas Eritema (mm) | | | Skor Eritema | | |
|-----------|-------------------|--------|--------|--------------|--------|--------|
| | 24 jam | 48 jam | 72 jam | 24 jam | 48 jam | 72 jam |
| 1 | - | - | 0,1 | 0 | 0 | 1 |
| 2 | - | - | - | 0 | 0 | 0 |
| 3 | - | - | - | 0 | 0 | 0 |

Hasil menunjukkan pada hari 1 dan hari ke 2 tidak terjadi eritema. Pada hari ke 3 mengalami bercak transparan pada kulit kelinci. Oleh karena itu terdapat eritema dengan kategori ringan berkisar antara 0,1-0,4 mm.

c. Hasil Uji Iritasi Krim Tabir Surya Ekstrak Kulit Jeruk Lemon dan Nanosqualene
Perlakuan kelompok 3, yaitu menguji formulasi krim tabir surya yang optimum, dengan terdapat zat aktif berupa ekstrak kulit jeruk lemon dan nanosqualene. Digunakan sebagai bahan penunjang dalam perlakuan pada uji eritema.

Tabel 11. Uji Iritasi Krim Tabir Surya Ekstrak Kulit Jeruk Lemon dan Nanosqualene

| Replikasi | Luas Eritema (mm) | | | Skor Eritema | | |
|-----------|-------------------|--------|--------|--------------|--------|--------|
| | 24 jam | 48 jam | 72 jam | 24 jam | 48 jam | 72 jam |
| 1 | - | - | - | 0 | 0 | 0 |
| 2 | - | - | - | 0 | 0 | 0 |
| 3 | - | - | - | 0 | 0 | 0 |

Hasil ditunjukkan tidak terbentuknya eritema pada kulit kelinci. Kemampuan ekstrak maupun formula disebabkan karena keduanya mengandung senyawa metabolit skunder fenol dan flavonoid. Senyawa fenolik seperti flavonoid merupakan antioksidan kuat, dapat mengikat dengan ion logam yang diduga mampu mencegah efek bahaya dari sinar UV atau setidaknya mampu mengurangi kerusakan kulit (Putri et al., 2023). Flavonoid dapat menghambat ekspresi COX-2, sehingga sintesis prostaglandin seperti PGI₂ dan PGE₂, memainkan peran penting dalam patogenesis eritema yang diinduksi oleh sinar UV juga akan terhambat (Amini et al., 2020).

Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Formula krim tabir surya menghasilkan krim yang optimum dengan perbandingan Asam stearate: Titanium dioxide: Tricontanyl PVP (1:98:1).
2. Krim tabir surya berwarna cream dengan rata-rata pH 7,85, daya lekat 2,02 detik, daya sebar 7 cm, viskositas 24816 mPa's, tipe krim minyak dalam air (m/a) dan stabilitas baik. Nanosqualene memiliki rata-rata pH 7,96, viskositas 261.3 mPa's, stabilitas baik, transmittan 99.00%, particle size analyzer 75,02 nm dan zeta potensial -13,6 mV.

3. Formula krim tabir surya memiliki SPF 37,63 (ultra), dapat diformulasikan sebagai sediaan krim dan mampu memberikan perlindungan terhadap kulit kelinci dari terbentuknya eritema setelah dipaparkan lampu Exoterra.

Daftar Pustaka

- Adnan, Jumasni, & Lestari, Komang Ayu Mega. (2019). Pengaruh Konsentrasi Trietanolamin Sebagai Emulgator Terhadap Stabilitas Mutu Fisik Krim Ekstrak Buah Pepaya (*Carica papaya L.*). *Jurnal Farmasi Pelamonia*, 3, 14–19.
- Ain Thomas, Nur, Tungadi, Robert, Putri Papeo, Dizky Ramadani, Makkulawu, Andi, & Manoppo, Yuni Sarah. (2022). Pengaruh Variasi Konsentrasi Eksak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) Terhadap Stabilitas Fisik Sediaan Krim. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 2(2), 143–152. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v2i2.13532>
- Amini, Almira, Hamdin, Candra Dwipayana, Muliastari, Handa, & Subaidah, Windah Anugrah. (2020). Efektivitas Formula Krim Tabir Surya Berbahan Aktif Ekstrak Etanol Biji Wali (*Brucea javanica L. Merr.*). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 10(1), 50–58. <https://doi.org/10.22435/jki.v10i1.2066>
- Anindita, Reza, Yolanda, Helmi, & Inggraini, Maulin. (2022). Skrining Fitokimia dan Uji Antibakteri Senyawa Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Lemon (*Citrus limon (L.) Osbeck*) Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Bioshell: Jurnal Pendidikan Biologi, Biologi, Dan Pendidikan IPA*, 11(2), 100–112.
- Astuti, Mega Tri, Retnaningsih, Agustina, & Marcellia, Selvi. (2021). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Lemon (*Citrus limon L.*) Terhadap Bakteri *Salmonella typhi* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 7(2), 143–154.
- Az-Zahra, Adilla Putri, Wijayanti, Faulia Triana, Ramadhanti, Lailiya, & Faizal, Imam Agus. (2022). Formulasi dan Evaluasi Nanoemulsi Minyak Ikan Sidat Menggunakan Metode Sonikasi. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 4(2), 25–34.
- Azis, Arief, & Nursyawal, Fauzan. (2024). Uji Iritasi Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum L.*) Terhadap Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar*, 8(1), 67–75.
- Badaring, Deny Romadhon, Sari, Sari Puspitha Mulya, Nurhabiba, Satrina, Wulan, Wirda, & Lembang, Sintiya Anugrah Rante. (2020). Uji Ekstrak Daun Maja (*Aegle marmelos L.*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Indonesian Journal of Fundamental Sciences*, 6(1), 16. <https://doi.org/10.26858/ijfs.v6i1.13941>
- Budianor, Malahayati, Siti, & Saputri, Rina. (2022). Formulasi Dan Uji Stabilitas Sediaan Krim Ekstrak Bunga Melati Putih (*Jasminum Sambac L.*) Sebagai Anti Jerawat. *Journal of Pharmaceutical Care and Sciences*, 3(1), 1–13.
- Dewi, Indri Kusuma, Pramono, Suwijiyo, Rohman, Abdul, & Martien, Ronny. (2021). Optimasi Sediaan Gel Fraksi Etil Asetat Tongkol Jagung. *Jurnal Jamu Kusuma*, 1(2), 57–66.
- Djoko, Wahyuni, Taurhesia, Shelly, Djamil, Ratna, & Simanjuntak, Partomuan. (2020). Standardisasi Ekstrak Etanol Herba Pegagan (*Centella asiatica*). *Sainstech Farma*, 13(2), 118–123. Retrieved from <https://ejournal.istn.ac.id/index.php/sainstechfarma/article/view/765>
- Haida, Zainol, Ab, Sharin, Juju, Jaafar, & Hakimian, Mansor. (2022). Determination of experimental domain factors of polyphenols , phenolic acids and flavonoids of

- lemon (Citrus limon) peel using two-level factorial design. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1), 574–582. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.09.022>
- Hidayat, Iyan Rifky, Zuhrotun, Ade, & Sopyan, Iyan. (2021). Design-expert Software Sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 6(1), 99–120.
- Illing, Ilmiati, Safitri, Wulan, & Erfiana. (2017). Uji Fitokimia Ekstrak Buah Degen. *Jurnal Dinamika*, 8(1), 66–84.
- Indratmoko, Septiana, Nurmayadah, Hanifah, & Nurwahidah, Andi Tenri. (2019). Pengembangan Formula Krim Nanosqualene Dengan Kombinasi Tween 80 Dan PEG 400. *Borneo Journal of Phamascientech*, 03(02), 160–168.
- Insani, Sri Ayu, Suseno, Sugeng Heri, & Jacoeb, Agoes Mardiono. (2017). Karakteristik Squalene Minyak Hati Ikan Cucut Hasil Produksi Industri Rumah Tangga, Pelabuhan Ratu. *JPHPI 2017*, 20(3), 494–504.
- Juliadi, Debby, Made, Ni, Shantini, Dharma, Kadek, Ni, Astya, Dita, Farmasetika, Departemen, Farmasi, Fakultas, & Mahasaraswati, Universitas. (2023). Penentuan Nilai Spf Krim Buah Jeruk Purut (Citrus Hystrix Dc.) Dengan Spektrofotometri Uv. *JURNAL MEDIKA UDAYANA*, 12(9), 31–35.
- Kaaffah, Azkia Silmi, Ambarwati, Neneng Siti Silfi, & Jubaedah, Lilis. (2023). Perbedaan Kadar Ekstrak Ethanol Kulit Buah Lemon (Citrus Limon L) Terhadap Kualitas Masker Gel Peel Off. *Jurnal Multidisiplin*, 1(04), 934–942.
- Klau, Maria Happy Christian, & Hesturini, Rosa Juwita. (2021). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Dandang Gendis (*Clinacanthus nutans* (Burm F) Lindau) Terhadap Daya Analgesik Dan Gambaran Makroskopis Lambung Mencit. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, 4(1), 6–12. <https://doi.org/10.52216/jfsi.v4i1.59>
- Krisnawan, Alfian Hendra, Budiono, Ryanto, Sari, Devi Resmi, & Salim, Weilinten. (2017). Potensi Antioksidan Ekstrak Kulit Dan Perasan Daging Buah Lemon (Citrus Lemon) Lokal dan Impor. *Prosiding Seminar Nasional*, 30–34.
- Lee, Seung Chan, Nkurunziza, David, Kim, Sung Yeoul, Surendhiran, Duraiarasan, Singh, Alka Ashok, & Chun, Byung Soo. (2022). Supercritical carbon dioxide extraction of squalene rich cod liver oil: Optimization, characterization and functional properties. *The Journal of Supercritical Fluids*, 188, 105693. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2022.105693>
- Liandhajani, Fitria, Neng, & Ratu, Antonius Padua. (2022). Karakteristik Dan Stabilitas Sediaan Serum Ekstrak Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) Dengan Variasi Konsentrasi. *Pharmamedica Journal*, 7(1), 17–27.
- Listiani, Putu Ayu Ratih. (2023). Formulasi Dan Uji Aktivitas Sediaan Lotion Tabir Surya Ekstrak Etanol 96% Bekatul Beras Merah (*Oryza nivara*). *Sasambo Journal of Pharmacy*, 4(2), 107–113.
- Lumantow, Valencia Syalomitha, Edy, Hosea Jaya, & Siampa, Jainer Pasca. (2023). Formulasi Krim Tabir Surya Ekstrak Kulit Buah Lemon Suanggi (*Citrus limon* (L.) Burm. f.) Secara In Vitro Dan Penentuan Nilai SPF. *Jurnal PHARMACON*, 12(3), 338–348.
- Mascarenhas-melo, Filipa, Mathur, Ankita, Murugappan, Sivasubramanian, Sharma, Arpana, Tanwar, Kalpita, Dua, Kamal, Kumar, Sachin, Veiga, Francisco, & Cl, Ana. (2023). Inorganic nanoparticles in dermatopharmaceutical and cosmetic products : Properties, formulation development, toxicity, and regulatory issues. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 192, 25–40.

- <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.09.011>
- Nurzahra, Aghnia, Mulqie, Lanny, & Hazar, Siti. (2022). Penetapan Kadar Abu Total dan Bobot Jenis Buah Tin (*Ficus carica* L.). *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 2(2), 1–9. <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.4677>
- Paat, Stevana F. ..., Fatimawali, & Antasionasti, Irma. (2022). Uji Aktivitas Aantioksidan Dari Ekstrak Etanol Kulit Buah Lemon Suanggi (*Citrus lemon* L.) Dengan Metode DPPH (1,1-Diphenil-2-Picrylhydrazyl). *PHARMACON*, 11(1), 1315–1320.
- Purwaningsih, Neneng Sri, Romlah, Siti Novy, & Choirunnisa, Ayu. (2020). Literature Review Uji Evaluasi Sediaan Krim. *Edu Masda Journal*, 4(2), 108. <https://doi.org/10.52118/edumasda.v4i2.102>
- Putri, May Anggraini Dewanti, Suhartinah, & Rejeki, Endang Sri. (2023). Uji Aktivitas Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Stroberi (*Fragaria ananassa* var *duchesne*) Secara In Vitro Dan In Vivo Sebagai Tabir Surya. *Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 11(2), 196–210. <https://doi.org/10.52236/ih.v11i2.363>
- Rahmadany, Sri Eka, Nida, Aza Zakiyatun, Fithria, Risha Fillah, & Shabrina, Ayu. (2021). Uji Iritasi Dan Aktivitas Tabir Surya Secara in Vitro Minyak Biji Pala Dalam Sistem Mikroemulsi Dengan Variasi Tween 80-Etanol. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 18(2), 47. <https://doi.org/10.31942/jiffk.v18i2.5957>
- Ramdan, Siti Rahmah Kurnia, Purwanti, Desi, Kurniasih, Nia, & Harun, Nurhidayati. (2023). Formulasi Dan Nilai SPF Krim Tabir Surya Kombinasi Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* L) Dengan TiO₂. In *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian* (Vol. 8).
- Riha, Iflachah Lailatul. (2021). *Analisis Perbandingan Minat Konsumen Remaja Putri Siswa SMK PARIWISATA Terhadap Produk Kosmetik Skincare Antara Produk Lokal Di Surabaya Dan Produk Luar Negeri (Korea)* (Vol. 10).
- Rizal, Rosiana, Salman, & Maharani, Vadilah. (2023). Formulasi Sediaan Spray Gel Ekstrak Etanol Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dan Uji Daya Tabir Surya. *Journal Sains Farmasi Dan Kesehatan*, 1(1), 48–59.
- Rocio-bautista, Priscilla, Palacios-col, Laura, & Rasc, J. (2023). Easy Determination Of Benzophenone And Its Derivatives In Sunscreen Samples By Direct-immersion Solid-phase Microextraction And Gas Chromatography–mass Spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 236(115711), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115711>
- Rumanti, Ruth Mayana, Fitri, Khairani, Kumala, Ratna, Leny, & Hafiz, Ihsanul. (2022). Formulasi Sediaan Krim Anti Aging dari Ekstrak Etanol Daun Pagoda (*Clerodendrum paniculatum* L.). *Majalah Farmasetika*, 7(4), 288–304.
- Rumayar, Ricky C., Yamlean, Paulina V. Y., & Siampa, Jainer P. (2020). Formulasi Dan Uji Aktivitas Antijamur Sediaan Krim Ekstrak Metanol Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) Terhadap Jamur *Candida albicans*. *Pharmacoon*, 9(3), 365. <https://doi.org/10.35799/pha.9.2020.30020>
- Rusydi, Salma Hilmy, Muhammad Anwar, La Ode, & Angela, Simbolon Rosa. (2023). Formulasi Gel Sunscreen Ekstrak Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum* (Burm.f) Alston). *Majalah Farmasetika*, 9(1), 24. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v9i1.48371>
- Shabrina, Ayu, & Khansa, Icha S. M. (2022). Stabilitas Fisik Nanoemulsi Minyak Sea Buckthorn dengan Variasi Tween 80 sebagai Surfaktan. *Indonesian Journal of*

- Pharmaceutical Science and Technology Journal*, 1(1), 14–21.
- Suradnyana, I. Gede Made, Mahardika, I. Komang Gede, & Siada, Nyoman Budiarta. (2022). Optimasi Kombinasi Cocoa Butter Dan Milk Butter Sebagai Basis Body Butter Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn). *JURNAL RISET KEFARMASIAN INDONESIA*, 4(2), 195–214.
- Tari, Mayang, Indriani, Ony, Studi, Program, Farmasi, S., Tinggi, Sekolah, Kesehatan, Ilmu, & Palembang, Aisyiyah. (2023). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim Ekstrak Sembung Rambut (*Mikania micrantha* Kunth). *Jurnal Ilmiah Multi Science Kesehatan*, 15(1), 192–211.
- Wahid, Hilmiati, Karim, Suhra Febrina, & Sari, Nurhikma. (2022). Formulasi Sediaan Krim Anti-aging dari Ekstrak Kolagen Limbah Sisik Ikan Bandeng (*Chanos chanos*). *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4(4), 428–436. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i4.1289>
- Widyastuti, Alvira Intan, & Saryanti, Dwi. (2023). Formulasi dan Evaluasi Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* L.). *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 5(2), 178–185.
- Yanti, Susi, & Vera, Yulia. (2019). Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi*). *Jurnal Kesehatan Ilmiah Indonesia (Indonesian Health Scientific Journal)*, 4(2), 41–46.
- Zainal, Tuti Handayani, & Nisa, Michrun. (2022). Formulasi Lulur Eksfoliasi Bekas Cacar Kombinasi Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dan Pare (*Momordica charantia* L.). *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*, 8(2), 231–242.
- Zubaydah, Wa Ode Sitti, Indalifiany, Astrid, Yamin, Suryani, Munasari, Dian, Sahumena, Muhammad Handoyo, & Jannah, Sitti Raodah Nurul. (2023). Formulasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Ekstrak Etanol Buah Wualae Wualae (*Etlingera Elatior* (Jack) R.M. Smith). *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(1), 22–37.