



CREAM FORMULATION OF SINGKONG LEAF (*Manihot Utilissima*) EXTRACT AS ANTIHYPERPIGMENTATION WITH VARIOUS CONCENTRATION OF EMULGATORS

Aztriana Toha, Iskandar Zulkarnain, Vina Purnamasari

Laboratorium Farmasetika Universitas Muslim Indonesia
Jl. Urip Sumohardjo No. 5 Makassar Sulawesi Selatan

Korespondensi: Aztriana Toha (aztriana.aztriana@umi.ac.id)

ARTICLE HISTORY

| Received: 25 December 2019

| Revised: 16 January 2020

| Accepted: 30 January 2020

Abstract

Cassava Leaf Extract (*Manihot Utilissima*) can inhibit the activity of the tyrosinase enzyme through quarsetin content. Research has been done to obtain a cream formula from cassava leaf extract with stability and good pharmaceutical properties. This research using a laboratory experimental research design. Creams was made using three concentrations of triethanolamin: Stearic Acid (1: 2; 1: 3; and 1: 4) as emulgator. Tests are carried out before and after accelerated condition at 5 °C and 35 °C every 12 hours for 12 cycles with parameters tests include organoleptic, homogeneity, pH, emulsion type, volume of creaming, viscosity, and flow type. The results were analyzed statistically using group randomized design method with a 95% confidence level. Obtained organoleptic test showing there is no change in the three formulas both before and after accelerated condition. In the pH stability test shows the preparation remains in the skin pH range. Statistical analysis on viscosity measurements showed formula I was the most stable by showing no significant differences both before and after the accelerated condition. Likewise, the curve of rheogram image shows formula I is the most stable with no significant changes both before and after the accelerated condition. So that it can be conclude formula I is the cream with the most stable formula.

Key words: cassava leaf, cream, antihyperpigmentation

FORMULASI KRIM DARI EKSTRAK DAUN SINGKONG (*Manihot Utilissima*) SEBAGAI ANTIHIPERPIGMENTASI DENGAN VARIASI KONSENTRASI EMULGATOR

Abstrak

Ekstrak Daun Singkong (*Manihot Utilissima*) dapat menghambat aktivitas enzim tirosinase melalui kandungan quarsetin. Telah dilakukan penelitian untuk mendapatkan formula krim dari ekstrak daun singkong yang stabil dan memiliki sifat farmaseutika yang baik. Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratorium. Krim dibuat dengan menggunakan tiga perbandingan konsentrasi emulgator Trietanolamin: Asam Stearat (1:2; 1:3; dan 1:4) Pengujian dilakukan

sebelum dan sesudah kondisi dipercepat pada suhu 5 °C dan 35 °C masing-masing 12 jam selama 12 siklus dengan parameter pengujian antara lain organoleptis, homogenitas, pH, tipe emulsi, volume kriming, viskositas, dan tipe aliran. Data hasil pengujian kestabilan formula dianalisis secara statistik dengan metode rancang acak kelompok dengan derajat kepercayaan 95%. Hasil yang diperoleh pada pengujian organoleptis tidak ada perubahan pada ketiga formula baik sebelum maupun sesudah kondisi dipercepat. Pada pengujian kestabilan pH menunjukkan sediaan tetap berada pada kisaran pH kulit. Analisis statistik pada pengukuran viskositas menunjukkan formula I paling stabil dengan menunjukkan tidak adanya perbedaan nyata baik sebelum maupun sesudah kondisi dipercepat. Begitu pula pada gambar reogram kurva menunjukkan formula I merupakan yang paling stabil dengan tidak terjadi perubahan yang signifikan baik sebelum maupun sesudah kondisi dipercepat. Maka dapat disimpulkan bahwa formula I adalah krim dengan formula yang paling stabil.

Kata Kunci: daun singkong, krim, antihiperpigmentasi.

Pendahuluan

Kebanyakan wanita menginginkan memiliki kulit putih dan bersih. Hal ini disebabkan karena idealitas kulit yang cantik dalam persepsi wanita indonesia adalah kulit yang putih, sehingga berbagai cara kemudian dilakukan untuk mendapatkan kulit putih termasuk menggunakan kosmetik racikan dengan kandungan bahan kimia berbahaya yang memiliki kemampuan dalam menekan pembentukan melanin.

Melanin merupakan zat yang memberikan warna coklat atau coklat kehitaman pada kulit. Pembentukan melanin akan lebih cepat apabila enzim tirosinase bekerja aktif dengan dipicu oleh sinar ultraviolet. Pembentukan melanin dapat dihambat dengan beberapa cara, diantaranya menurunkan sintesis tirosinase, menurunkan transfer tirosinase dan menghambat aktivitas tirosinase.¹ Flavonoid, salah satu dari polifenol, memiliki peran besar dalam aktivitas tirosinase karena mengandung gugus fenol dan cincin pyren. Struktur dari flavonoid secara prinsip sesuai sebagai substrat dan mampu berkompetisi sehingga dapat menjadi penghambat tirosinase.²

Pengembangan kosmetik yang berasal dari bahan alam sebagai pemutih wajah difokuskan terhadap aktivitas menghambat enzim tirosinase yang bekerja menghambat melanin. Bahan alam tersebut dapat berupa senyawa yang berasal dari tanaman dan memiliki keuntungan karena efek samping yang ditimbulkan relatif lebih kecil apabila dibandingkan dari bahan kimia.³

Salah satu bahan alam yang diketahui dapat menghambat aktivitas enzim tirosinase adalah daun singkong (*Manihot utilissima*) dengan kandungan flavonoid berupa quarsetin yang berdasarkan penelitian mempunyai aktivitas biologis yang tinggi.

Berdasarkan hal-hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk memformulasi krim antihiperpigmentasi dari ekstrak Daun Singkong (*Manihot Utilissima*). Bentuk sediaan yang dipilih adalah krim karena penyebaran dari krim yang merata dan mudah dibersihkan khususnya krim emulsi minyak dalam air. Hasil dari penelitian diharapkan dapat menghasilkan suatu sediaan krim yang berfungsi sebagai antihiperpigmentasi dari ekstrak daun singkong (*Manihot Utilissima*) yang baik, stabil, efektif, dan aman.

Metode

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah corong pisah 250 mL (Pyrex®), deck glass, gelas piala 100 mL, 250 mL, 500 mL (Pyrex®), gelas ukur 10 mL, 25 mL, 100 ml (Pyrex®), labu ukur 50 mL, 100 mL (Pyrex®), Inkubator (Memmert®), lemari pendingin (Toshiba®), mikroskop (Imerco®), Oven (Memmert®), pengaduk elektrik (Kirin®), penangas air (Idealife®), pH meter (Lutron pH-201®), pipet tetes, pipet volume, objek glass, termometer, timbangan analitik (Ohaus®), toples dan viskometer brookfield, rotavapor-RV 10 (IKA®).

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian adalah Trietanolamin (TEA) : Asam Stearat, Setil alkohol, Propil paraben, Metil paraben, Gliserin, Cera alba, Alfa tokoferol, Metanol, Aquadest.

Prosedur

Tempat Pengambilan Sampel

Sampel daun singkong (*Manihot utilissima* Pohl.) di peroleh dari wilayah perkebunan ubi kayu/singkong di kabupaten takalar provinsi sulawesi selatan.

Penyiapan ekstrak daun singkong (*Manihot utilissima* Pohl.)

Daun singkong (*Manihot utilissima* Pohl.) sebanyak 5 Kg dikeringkan dan diekstraksi dengan cairan metanol selama 3 hari. Selama proses pengekstrasiannya tersebut dilakukan pengadukan sesekali setelah itu disaring kemudian diuapkan dengan rotavapor untuk mendapatkan ekstrak kentalnya.

Karakteristik

Adapun karakteristik ekstrak daun singkong (*Manihot utilissima* Pohl.) yang akan diamati meliputi organoleptis dan pH.

Pembuatan sediaan krim

Pembuatan krim dengan emulgator sabun amin variasi konsentrasi TEA : Asam stearat (1:2; 1:3; dan 1:4)

Tabel 1. Formula Krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilissima*) dengan variasi Emulgator.

Komposisi Krim M/A	Fungsi	Konsentrasi % (b/v)		
		I	II	III
Ekstrak TEA : Asam Stearat	Zat aktif Emulgator	0,00561 1 : 2	0,00561 1 : 3	0,00561 1 : 4
Setil alkohol	Peningkat viskositas	10	10	10
Propil paraben	Pengawet fase minyak	0,1	0,1	0,1
Metil paraben	Pengawet fase air	0,2	0,2	0,2
Gliserin	Humektan	5	5	5
Cera alba	Stabilisator emulsi	5	5	5
Alfa tokoferol	Antioksidan	0,01	0,01	0,01
Aquadest	Pelarut	ad 100	ad 100	ad 100

Evaluasi sediaan

Evaluasi sediaan dilakukan dengan menentukan beberapa parameter yaitu homogenitas, organoleptis, penentuan tipe emulsi, pengukuran pH, pengukuran viskositas, tipe aliran dan volume kriming (*Freeze thaw*). Evaluasi sediaan terdiri dari :

a. Homogenitas

Pengujian homogenitas ini dilakukan dengan cara meletakkan sedikit krim diantara 2 kaca objek dan diperhatikan adanya partikel-partikel kasar atau ketidakhomogenan secara visual. Pengujian dilakukan sebelum dan sesudah kondisi dipaksakan.⁴

b. Organoleptis

Organoleptis meliputi warna, konsistensi dan bau sediaan krim masker. Pemeriksaan ini dilakukan sebelum dan sesudah kondisi dipaksakan.⁵

c. Tipe emulsi

Penentuan dilakukan terhadap sebelum dan sesudah kondisi dipaksakan. Penentuan tipe emulsi dengan menggunakan metode hantaran listrik yaitu sampel emulsi yang dibuat dimasukan 25 ml kedalam wadah kemudian diuji daya hantarnya dengan multimeter. Apabila jarum konduktometer bergerak maka tipe emulsi M/A dan sebaliknya. Penentuan dilakukan sebelum dan sesudah kondisi dipaksakan⁶

d. Pengukuran pH

Pengukuran pH menggunakan pH meter. Rentang toleransi pH kulit berkisar antara 4 - 7. Pengukuran dilakukan sebelum dan sesudah kondisi dipaksakan.^{4,7}

e. Pengukuran viskositas

Pengukuran viskositas sediaan krim masker dilakukan sebelum dan setelah penyimpanan dipercepat. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan Viskometer Brookfield spindel 64 dengan tiga kali replikasi. Pengukuran dilakukan sebelum dan sesudah kondisi dipaksakan.⁸

f. Penentuan tipe aliran

Penentuan tipe aliran dari sediaan, dilakukan dengan pengukuran kekentalan dengan menggunakan Viskometer Brookfield spindel 6 dengan variasi kecepatan 5, 10, 20, 50, dan 100 rpm. Penentuan dilakukan sebelum dan sesudah kondisi dipaksakan.⁶

Analisis Data

Data yang ditampilkan disajikan dalam bentuk rata-rata \pm simpangan baku (SB). Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan analisis dengan metode rancang acak kelompok dengan derajat kepercayaan 95%.

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini diawali dengan pembuatan ekstrak metanol daun singkong yang telah dikeringkan lalu diserbukkan. Ekstrak metanol daun yang digunakan sebanyak 0,00561% atau 5,61 mg dalam 100 mL sediaan. Dasar pemilihan konsentrasi ini didasarkan pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Fatmawaty⁹ yang menguji aktifitas inhibitor tirosinase pada ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilissima*) dan didapatkan IC₅₀ 28,05 µg/mL.

Pengujian kestabilan formula dengan variasi emulgator dilakukan dengan metode kondisi dipaksakan (*stress condition*) dengan penyimpanan pada suhu 4°C dan 40°C selama 12 siklus, masing-masing siklus berdurasi 12 jam.

Beberapa parameter dalam pengujian ini adalah :

Uji Organoleptik

Tabel 2. Hasil pengamatan uji organoleptis sediaan krim dari ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*).

Pengamatan		Hasil
Warna		Hijau tua
Aroma		Khas
Rasa		Tawar
Konsistensi		Kental

Tabel 3. Hasil pengamatan uji organoleptis sediaan krim dari ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan variasi konsentrasi TEA-Stearat sebelum dan sesudah penyimpanan dipercepat

Formula	Kondisi					
	Sebelum Penyimpanan			Setelah Penyimpanan		
	Dipercepat			Dipercepat		
	warna	Aroma	Konsistensi	Warna	Aroma	Konsistensi
I	Putih	Tidak Berbau	Kental	Putih	Tidak Berbau	Kental
II	Putih	Tidak Berbau	Kental	Putih	Tidak Berbau	Kental
III	Putih	Tidak Berbau	Kental	Putih	Tidak Berbau	Kental

Keterangan :

Formula I : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 2).

Formula II : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 3).

Formula III : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 4).

Tujuan dilakukan pengamatan tersebut yaitu untuk mengetahui ada tidaknya perubahan warna dan bau sebelum dan sesudah dilakukan kondisi dipaksakan. Dari hasil pengamatan diperoleh bahwa ketiga formula krim pemutih stabil secara fisik karena tidak terdapat perubahan bau dan warna sebelum dan setelah kondisi dipaksakan.

Pengujian Homogenitas

Pengujian homogenitas ini dilakukan dengan cara meletakkan sedikit krim diantara 2 kaca objek dan diperhatikan adanya partikel-partikel kasar atau ketidakhomogenan secara visual. Pengujian dilakukan sebelum dan sesudah kondisi dipaksakan. Dari hasil yang didapatkan terlihat pada gambar dibawah menunjukkan bahwa kedua krim pemutih homogen saat sebelum dan sesudah konsisi dipaksakan.

Tabel 4. Hasil pengujian homogenitas sediaan krim dari ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan variasi konsentrasi TEA-Stearat sebelum dan sesudah kondisi dipaksakan

Formula	Replikasi	Uji Homogenitas	
		Sebelum	Sesudah
1	A	Homogen	Homogen
	B	Homogen	Homogen
	C	Homogen	Homogen
2	A	Homogen	Homogen
	B	Homogen	Homogen
	C	Homogen	Homogen
3	A	Homogen	Homogen
	B	Homogen	Homogen
	C	Homogen	Homogen

Keterangan :

Formula 1 : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 2).

Formula 2 : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 3).

Formula 3 : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 4).

Pengujian pH krim

Tabel 5. Hasil pengamatan uji pH sediaan krim dari ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan variasi konsentrasi TEA-Stearat sebelum dan sesudah penyimpanan dipercepat.

Formula	Kondisi	
	Sebelum Penyimpanan Dipercepat	Setelah Penyimpanan Dipercepat
I	8	7
II	7	7
III	7	7

Keterangan :

Formula I : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 2).

Formula II : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 3).

Formula III : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 4).

Hasil pengukuran pH krim yang dapat dilihat pada tabel 4 menunjukkan adanya perubahan pada pH krim untuk formula I, dimana sebelum penyimpanan dipercepat, pH 8 setelah penyimpanan dipercepat menjadi pH 7. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh reaksi-reaksi kimia yang terjadi dalam sediaan selama proses penyimpanan, namun kisaran perubahan pH krim tersebut masih dalam range yang sesuai dengan pH fisiologis kulit yaitu pH 4 – 7. Sehingga diperkirakan tidak akan mengiritasi kulit. Sedangkan untuk formula II dan III tidak terjadi perubahan pH baik sebelum dan sesudah dipaksakan. Namun masih perlu dilakukan pengujian lanjutan pada hewan

coba untuk melihat apakah formula krim ini tidak akan menimbulkan iritasi untuk melihat kestabilannya secara invivo.

Pengujian Tipe emulsi

Tabel 6. Hasil pengamatan uji Tipe Emulsi sediaan krim dari ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan variasi konsentrasi TEA-Stearat sebelum dan sesudah penyimpanan dipercepat

Formula	Tipe Emulsi	
	Sebelum Penyimpanan Dipercepat	Setelah Penyimpanan Dipercepat
	Uji Hantaran Listrik	Uji Hantaran Listrik
I	M/A	M/A
II	M/A	M/A
III	M/A	M/A

Keterangan :

Formula I : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 2).

Formula II : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 3).

Formula III : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 4).

Pada pengujian tipe emulsi, uji dilakukan dengan hantaran listrik. Diketahui bahwa air memiliki daya hantar listrik karena adanya ion-ion dalam air, sedangkan minyak tidak. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tipe emulsi yang terbentuk adalah emulsi M/A (minyak dalam air) yang juga sangat cocok digunakan untuk krim wajah karena akan memberikan sensasi yang tidak lengket di kulit juga tidak berminyak.

Demikian halnya dalam pengujian tipe emulsi sebelum dan sesudah penyimpanan dipercepat pada ketiga sediaan krim pemutih dibuat dengan variasi konsentrasi emulgator, memberikan hasil emulasi M/A. Tidak berubahnya tipe emulsi sebelum dan sesudah penyimpanan dipercepat menandakan bahwa emulsi tersebut stabil secara fisik.

Pengujian Volume kriming

Tabel 7 : Hasil Uji Volume kriming sediaan krim dari ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan variasi konsentrasi TEA-Stearat sebelum dan sesudah penyimpanan dipercepat

Siklus	Formula		
	I	II	III
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
6	0	0	0
7	0	0	0
8	0	0	0

Siklus	Formula		
	I	II	III
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
12	0	0	0

Keterangan :

- Formula I : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 2).
- Formula II : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 3).
- Formula III : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 4).

Hasil pengamatan volume kriming pada ketiga formula tidak menunjukkan adanya kriming pada semua krim. Hal ini disebabkan karena krim yang dibuat ditambahkan asam stearat yang dapat meningkatkan viskositas serta cera alba yang berfungsi menstabilkan emulsi, dimana sesuai hukum stokes bahwa laju pengendapan berbanding terbalik dengan viskositas sehingga semakin meningkat nilai viskositas maka laju pengendapan globul emulsi yang berhubungan dengan kriming akan semakin kecil.

Pengujian viskositas

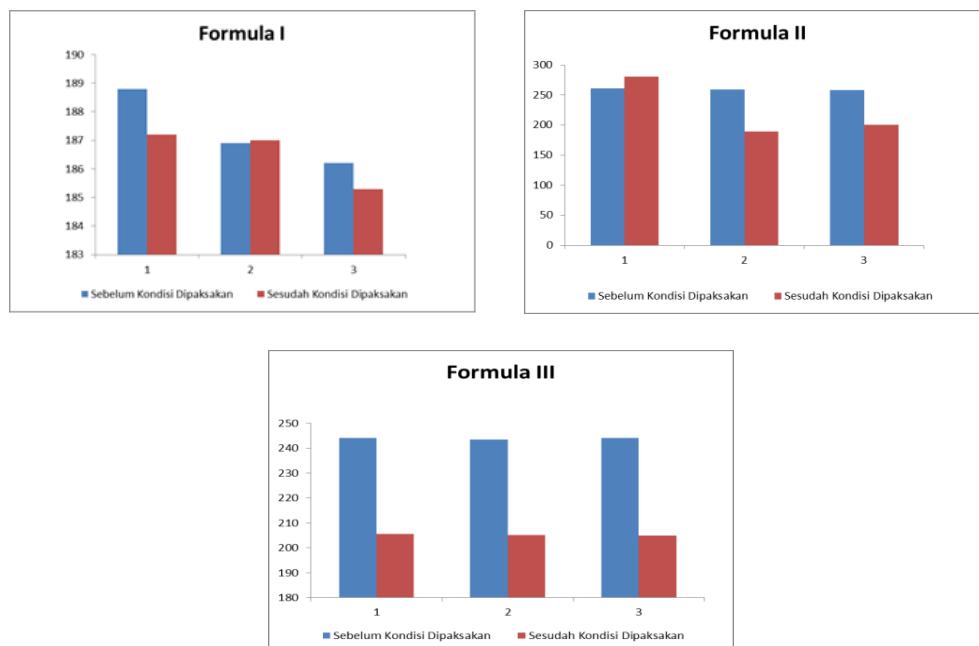
Tabel 8. Hasil pengamatan uji Viskositas sediaan krim dari ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan variasi konsentrasi TEA-Stearat sebelum dan sesudah penyimpanan dipercepat.

Kondisi	Replikasi	Formula I	Formula II	Formula III	Total
Sebelum	1	188.8	260.8	244	
	2	186.9	259.3	243.4	
	3	186.2	258.7	244.2	
Sub Total		561.9	778.8	731.6	2072.3
Rata-Rata		187.3	259.6	243.9	
Sesudah	1	187.2	280.8	205.6	
	2	187	189.2	205.1	
	3	185.3	200.7	204.8	
Sub Total		559.5	670.7	615.5	1845.7
Rata-Rata		186.5	223.6	205.2	
Total		1121.4	1449.5	1347.1	3918

Keterangan :

- Formula I : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 2).
- Formula II : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 3).
- Formula III : Formula krim ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat (1 : 4).

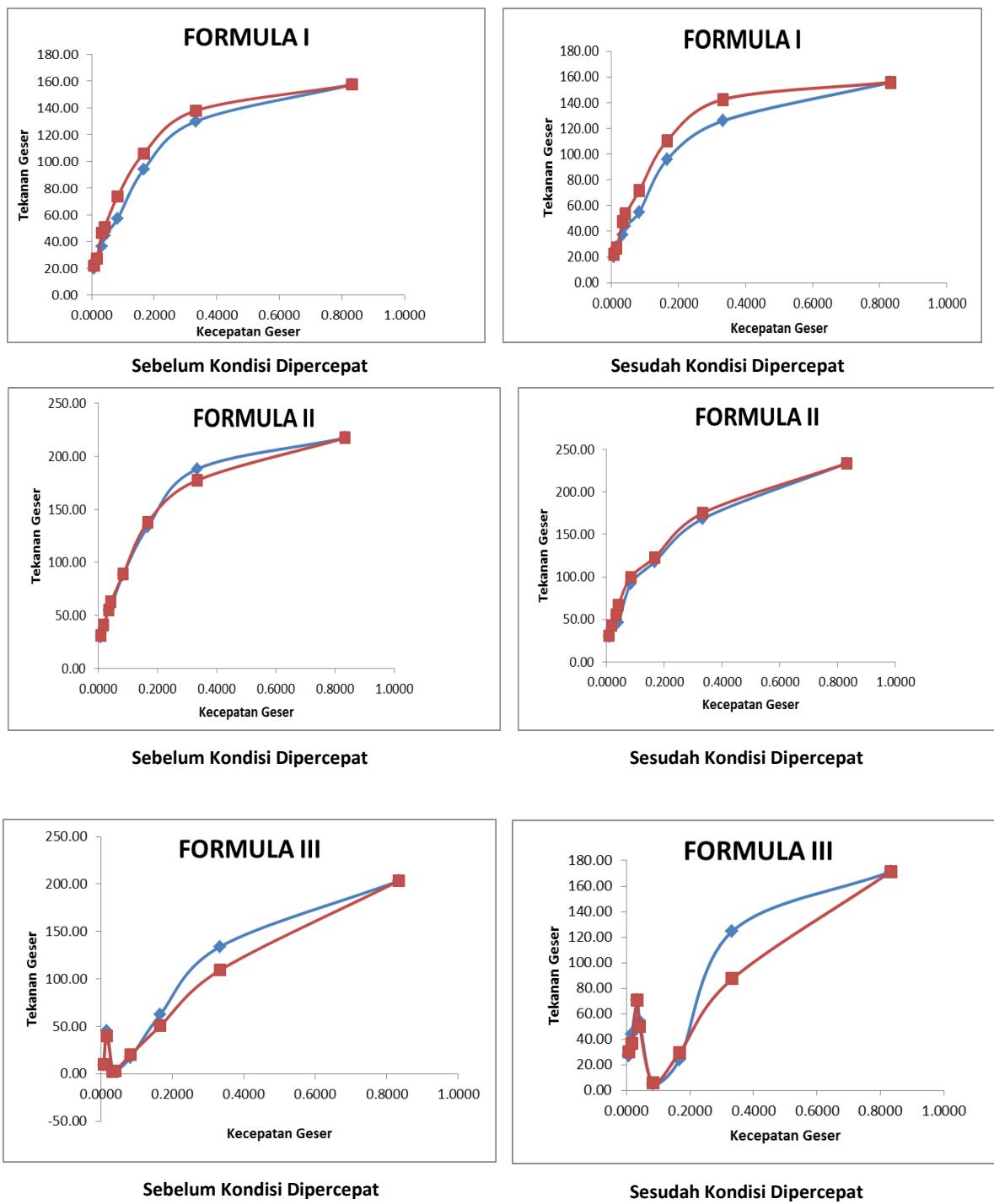
Pada umumnya krim pada suhu rendah mengalami kenaikan viskositas sedangkan pada suhu tinggi mengalami penurunan viskositas. Semakin kecil perubahan viskositas maka semakin stabil krim tersebut (Alfred,1993).¹⁰ Pengukuran viskositas dilakukan dengan menggunakan viskometer brookfield dengan spindel no 7. Berdasarkan hasil pengukuran yang dapat dilihat pada tabel 7 diperoleh formula krim yang mempunyai ketstabilan yang baik adalah formula I, hal ini berdasarkan pengujian viskositas di 50 rpm formula I yg stabil sebelum dan sesudah kondisi dipaksakan dibandingkan formula II dan formula III.



Gambar 1. Histogram hasil pengukuran Viskositas

Penentuan Tipe Aliran.

Dalam formulasi sediaan krim aliran sangat berpengaruh pada ketstabilan suatu sediaan krim. Nilai *yield* adalah besarnya gaya atau tekanan geser yang harus dilampaui agar dapat mengalir. Nilai *yield* dan viskositas saling berhubungan karena semakin tinggi viskositas, maka nilai *yield* semakin besar. Nilai *yield* dapat menggambarkan efektifitas daya sebar dari sediaan yang dihasilkan. Semakin rendah nilai *yield*-nya maka sediaan tersebut semakin mudah menyebar dan sebaliknya.⁷



Gambar 2. Rheogram hubungan antara kecepatan geser dan tekanan geser

Dari hasil penentuan tipe aliran bahwa krim pemutih dari ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilissima*) diperoleh hasil bahwa krim memiliki aliran tiksoplastis. Hal ini didasarkan bahwa pada kurva hasil, tidak melewati titik (0,0). Kemudian didapatkan aliran tikso karena terdapat celah pada kurva. Karena aliran yang diperoleh adalah

aliran plastis maka harus dihitung nilai *yield*. Hasil analisis statistik dengan metode rancang acak kelompok menunjukkan bahwa perbandingan antar formula menunjukkan tidak adanya perbedaan yang nyata (NS) sebelum dan sesudah penyimpanan dimana formula yang optimum adalah formula I. Sedangkan pada perbandingan kondisi formula II dan III dimana terjadi perubahan yang nyata (SS) sebelum dan sesudah penyimpanan dipercepat.

Dalam reogram juga terlihat bahwa dari kedua formula krim yang mempunyai jarak pemisahan rheogram tidak terlalu jauh adalah formula I. pemisahan ini mengindikasikan perubahan nilai *yield* pada kondisi sebelum dan sesudah penyimpanan dipaksakan.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari parameter pengujian penelitian, dapat disimpulkan bahwa formula I krim pemutih Ekstrak metanol daun singkong (*Manihot utilisima*) dengan emulgator TEA : Asam stearat perbandingan 1:2, menunjukkan kestabilan fisik yang paling optimal.

Daftar Pustaka

1. Hartanti L, Setiawan HK. Inhibitory potential of some synthetic cinnamic acid derivatives towards tyrosinase enzyme. Indo J Chem. 2009;9(1):158–168.
2. Chang TS. An updated review of tyrosinase inhibitors. Int J Mol Sci. 2009; 10(6):2440-2475.
3. Juwita NK, Djajadisastra J, Azizahwati. Uji penghambatan tirosinase dan stabilitas fisik sediaan krim pemutih yang mengandung ekstrak kulit batang nangka (*Artocarpus heterophyllus*). Majalah Ilmu Kefarmasian. 2013;8(2):57-124.
4. Carter SJ. Dispensing for pharmaceutical student. 12th ed. London: Pitman Medical; 1975.
5. Depkes RI. Farmakope Indonesia. 4th ed. Jakarta: Dirjen POM Depkes RI; 1995.
6. Banker GS. Modern Pharmaceutics. 4th ed. Easton Pennsylvania: Marck Publishing Company; 2002.
7. Martin A, Swarbrick J, Cammarata A. Farmasi fisika. 3rd ed. Jakarta: Universitas Indonesia; 1993.
8. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. The theory and practice of industrial pharmacy. 3th ed. Philadelphia: Lea ang Febiger; 1986.
9. Fatmawaty A, Aswad M, Kolobani MN, Mangau MA, Alam G. Efektivitas beberapa bahan alam sebagai bahan pemutih kulit: studi *in vitro* penghambatan aktivitas enzim tirosinase. J Bahan Alam Indonesia. 2010;7(4); 219-223.