

Review: Perbandingan Beberapa Ekstrak Kulit Buah sebagai Anti-hiperpigmentasi

Review: Comparison of Fruit Skin Extract as Anti-hyperpigmentation

Kianmaswati Nurdzul Allgisna*, Siti Hindun, Nopi Rantika

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Alam, Universitas Garut

*Email korespondensi: kianmaswati99@gmail.com

Abstract

Hyperpigmentation is a term often used to describe a condition where the pigmentation is uneven in areas of the skin. One of the most recommended treatments for hyperpigmentation is to use hydroquinone. But other alternatives such as natural ingredients are also gaining popularity as skin lightening alternatives that are recently reviewing clinical studies by determining the ratio of the fruit peel extracts that have the best ability to inhibit the melanogenesis process. The method used was a systematic search with the PubMed, NCBI, and SCOPUS databases carried out in October 2020 which used various ingredient names, "IC₅₀" and "Anti - hyperpigmentation". It is hoped that a literature review will be formed to reveal which extracts have the best ability to inhibit the melanogenesis process. Extracts of orange peels, apple peels, papaya peels, banana peels, and especially pomegranate peels have strong anti-tyrosinase activity and can be used as a skin whitening agent.

Keywords: Fruit peel extracts, Anti-hyperpigmentation, IC₅₀

Abstrak

Hiperpigmentasi adalah istilah yang sering digunakan untuk menggambarkan kondisi di mana pigmentasi tidak rata di area kulit. Salah satu perawatan yang paling direkomendasikan untuk hiperpigmentasi adalah menggunakan hidrokuinon. Tetapi alternatif lain seperti bahan-bahan alami juga mendapatkan popularitas sebagai alternatif produk pencerah kulit yang baru meninjau studi klinis dengan menentukan perbandingan ekstrak kulit buah yang memiliki kemampuan terbaik untuk menghambat proses melanogenesis. Metode yang digunakan yaitu dengan pencarian data secara sistematis dengan database PubMed, NCBI dan

SCOPUS yang dilakukan pada bulan Oktober 2020 yang menggunakan berbagai nama bahan, "IC₅₀" dan "Anti - hiperpigmentasi". Diharapkan terbentuknya tinjauan literatur untuk mengungkapkan ekstrak mana yang memiliki kemampuan terbaik dalam menghambat proses melanogenesis. Ekstrak kulit jeruk, kulit apel, kulit pepaya, kulit pisang, dan terutama kulit delima yang memiliki aktivitas anti-tirosinase yang kuat dan dapat digunakan sebagai agen pemutih kulit.

Kata Kunci: Ekstrak kulit buah, Anti – hiperpigmentasi, IC₅₀

Submitted: 17 Desember 2020

Accepted: 15 April 2021

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i2.403>

■ Pendahuluan

Kulit merupakan organ tubuh manusia yang paling berat dan rata-rata memiliki luas permukaan hampir 2 m² dari luas permukaan tubuh, kulit manusia merupakan epitel berlapis, dimana setiap lapisan jaringan terdiri dari berbagai jenis sel yang memiliki fungsi yang berbeda. Kulit dibagi menjadi epidermis pada lapisan atas, dermis, dan hipodermis yang berada pada lapisan bawah (subkutis) [1]. Pada bagian basal epidermis terdapat melanosit dimana didalamnya terdapat sitoplasma yang mengandung pigmen dan disebut melanosom. Melanosom berfungsi untuk memberikan warna pada kulit dan rambut. Sehingga untuk untuk menentukan warna kulit ditentukan oleh jumlah, ukuran, distribusi, dan derajat melanisasi melanosom dalam tubuh [2]. Melanosom merupakan hasil dari sintesis melanin, dimana melanosit bertanggung jawab untuk sintesis ini. Sel penghasil melanin yaitu melanosit, memiliki sifat unik yang menjadikannya sumber inspirasi paling berharga untuk pendekatan dan solusi biomedis serta masalah teknologi. Banyak keunikan sel pigmen yang disebabkan oleh pigmen itu sendiri seperti melanin yang menarik perhatian ilmuwan dan dokter sejak lama. Selama dekade terakhir, melanin dan melanogenesis menjadi peluang sumber penelitian baru di bidang biomedis, dermokosmetik, nanoteknologi [3]. Paparan dari sinar UV matahari dapat mengaktifkan aktivitas enzimatik dari enzim

tirosinase sehingga dapat menghasilkan melanin. Dalam jalur biosintetik utama, tirosin akan dihidroksilasi untuk membentuk katekolamin 3,4 dihidroksifenilalanin (DOPA), yang kemudian dioksidasi menjadi 3,4 dioksifenilalanin (dopaquinon) sebelum siklisasi menjadi 5,6-indol kuinon dan polimerisasi selanjutnya untuk membentuk melanin [4]. Melanin merupakan pigmen utama yang bertanggung jawab atas berbagai macam pigmentasi yang ditemukan pada kulit hewan dan manusia, rambut, dan mata [5]. Melanin dikelompokkan menjadi tiga kelompok yaitu eumelanin, pheomelanin dan allomelanin. Melanin dari sistem saraf dikenal sebagai neuromelanin. Warna dari eumelanin paling sering ditemukan pada hewan, yaitu berwarna hitam atau coklat [3]. Sehingga paparan kumulatif terhadap sinar matahari merupakan salah satu faktor terpenting yang mempengaruhi jumlah melanosit yang dihasilkan juga berpengaruh dalam penuaan kulit untuk jenis kulit yang lebih cerah dan bertanggung jawab atas sebagian besar efek estetika yang tidak diinginkan [6].

Ketika jumlah melanosit yang dihasilkan tidak terkendali atau abnormal maka akan menimbulkan jumlah melanin yang abnormal dimana memicu terjadinya hiperpigmentasi. Hiperpigmentasi adalah istilah yang sering digunakan untuk menggambarkan kondisi di mana pigmentasi tidak rata di area kulit, hiperpigmentasi dapat ditandai dengan munculnya tambalan atau bintik-bintik gelap di sekitar area

kulit [7]. Salah satu upaya pencegahan hiperpigmentasi adalah dengan menghambat proses pembentukan sintesis melanin baru (melanogenesis). Dimana dilakukan penghambatan pada tirosinase, tirosinase adalah enzim terpenting dalam mengontrol pigmentasi dan ukuran aktivitasnya memberikan informasi yang berguna tentang potensi melanogenik melanosit [8]. Salah satu perawatan yang paling direkomendasikan untuk hiperpigmentasi adalah menggunakan hidrokuinon [7]. Meskipun hidrokuinon banyak digunakan sebagai pilihan terbaik, efek samping yang muncul setelahnya termasuk iritasi kulit, vitiligo (leukoderma) hingga okronosis eksogen [9]–[12]. Agen pencerah yang biasa digunakan dalam produk kosmetik disamping hidrokuinon ada arbutin, asam azaleat, dan asam kojat [13]–[15]. Sehingga alternatif lain digunakan, yaitu dengan menggunakan senyawa dari alam, misalnya, seperti flavonoid yang ditemukan dalam kulit jeruk (*Citrus sinensis*) [14], [16]–[19], kulit apel (*Malus domestica*) [20]–[23], kulit pepaya (*Carica papaya*) [24]–[30], kulit pisang (*Musa paradisiaca* L.) [31]–[35], dan kulit delima (*Punica granatum* L.) sebagai agen pemutih [36]–[39]. Flavonoid merupakan kelompok besar senyawa polifenol yang ditemukan dalam berbagai jenis sayuran dan tanaman obat, flavonoid juga diketahui memiliki kemampuan dalam mendepigmentasi kulit dengan cara menghambat secara langsung aktivitas tirosinase pada proses melanogenesis. Ikatan yang terjadi antara flavonoid dengan tembaga serta efek antioksidannya dilaporkan berperan dalam menghambat kerja enzim tyrosinase [40], [41]. Salah satu dari sekian banyak agen pencerah kulit yang banyak digunakan untuk produk pencerah kulit di pasaran, yaitu bersumber dari ekstrak kulit buah. Ekstrak kulit buah sendiri sejak dahulu kala dikenal banyak memiliki manfaat salah satunya yaitu mencerahkan kulit. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menentukan perbandingan ekstrak kulit buah yang diduga

memiliki kemampuan terbaik untuk menghambat proses melanogenesis sebagai agen pencerah kulit, kemudian nilai IC_{50} akan diperoleh ketika dilakukan pengujian aktivitas anti – tirosinase, nilai IC_{50} merupakan nilai konsentrasi yang digunakan untuk menghambat 50% dari enzim tirosinase, dimana ketika nilai IC_{50} yang didapatkan memiliki nilai yang kecil hal ini menunjukkan bahwa dengan konsentrasi kecil mampu menghambat 50% enzim tirosinase maka potensi ekstrak yang digunakan sebagai pencerah kulit semakin besar [42], maka dari literatur tersebut akan dibandingkan ekstrak kulit buah mana yang dianggap memiliki kemampuan terbaik untuk menghambat enzim tirosinase.

■ Metode Penelitian

Penulisan review ini dilakukan pada bulan Oktober 2020, pencarian sistematis database PubMed, NCBI, dan SCOPUS dilakukan menggunakan "IC₅₀," "Anti - hiperpigmentasi," dan nama bahan berikut: "kulit jeruk," "kulit pisang," "kulit apel," "kulit delima," "kulit pepaya," "hidrokuinon," "arbutin", dan "asam kojat". Digunakan studi klinis yang mengevaluasi kemampuan ekstrak kulit buah sebagai anti – tirosinase atau kemampuan untuk menghambat proses melanogenesis, di mana ekstrak kulit buah dapat bertindak sebagai agen mencerahkan kulit.

■ Hasil dan Pembahasan

Sumber artikel yang digunakan sebagai acuan dalam membahas topik mengenai inhibitor tirosinase serta beberapa artikel membahas terkait ekstrak tanaman yang memiliki aktivitas menghambat tirosinase dengan nilai IC_{50} yang berbeda serta kandungan senyawa yang berbeda. Pengujian penghambatan enzim tirosinase dilakukan dengan menggunakan metode pengujian secara *invitro* yang dilakukan terhadap enzim tirosinase dengan substrat L-tirosin atau L-

DOPA. Dari sumber artikel yang digunakan diketahui bahwa sampai sekarang, tirosinase telah menjadi target yang paling umum digunakan untuk agen terapeutik yang dimaksudkan untuk mengurangi hiperpigmentasi [43]. Hiperpigmentasi ditandai dengan akumulasi melanin yang ditingkatkan karena jumlah melanosit. Melanin adalah pigmen berwarna gelap yang diproduksi oleh melanosit. Agen pemutih bertindak pada berbagai tingkat produksi melanin (melanogenesis) di kulit seperti hidrokuinon, arbutin, asam kojat, dan asam azaleat. Tirosinase adalah enzim yang terlibat dalam produksi melanin dan mengkatalisis proses oksidasi tirosinase ke *dihydroxyphenylalanine* (DOPA) dan membentuk DOPA untuk DOPA quinon [14], [38]. Banyak inhibitor tirosinase seperti proantosianidin [44], arbutin [45], dan asam alegat [46] telah diisolasi dari tanaman. Beberapa inhibitor tirosinase ini telah digunakan dalam kosmetik untuk aplikasi topikal. Salah satu bahan yang banyak digunakan saat ini adalah produk kecantikan yang berbasis tanaman alami [36]. Oleh karena itu ekstrak dari berbagai bagian tanaman seperti jus, biji dan kulit juga telah dilaporkan menunjukkan aktivitas penghambatan tirosinase [39], [47]. Setelah didapatkan masing-masing ekstrak kulit buah maka dilakukan pengujian aktivitas anti – tirosinase dengan menggunakan media jamur tirosinase yang nantinya hasil dari uji tersebut merupakan nilai aktivitas penghambatan tirosinase dari masing-masing ekstrak yang dibandingkan dengan inhibitor tirosinase lainnya [14]. Aktivitas penghambatan tirosinase dari ekstrak kulit buah (IC_{50}) diperiksa dan dibandingkan dengan asam kojat, asam askorbat, dan arbutin yang dikenal sebagai inhibitor tirosinase. Hasil penelitian literatur melaporkan bahwa masing-masing ekstrak kulit buah memiliki kemampuan untuk menghambat proses melanogenesis ketika dibandingkan dengan inhibitor tirosinase yang telah ada, hal ini

ditunjukkan dengan nilai aktivitas penghambatan tirosinase yang terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Aktivitas penghambatan tirosinase (IC_{50})

Sampel Uji	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	Referensi
Ekstrak kulit apel (<i>Malus domestica</i>)	400	[22]
Ekstrak kulit pisang (<i>Musa paradisiaca</i> L.)	100	[33]
Ekstrak kulit jeruk (<i>Citrus sinensis</i>)	255,10	[14]
Ekstrak kulit pepaya (<i>Carica papaya</i>)	25	[29]
Ekstrak kulit delima (<i>Punica granatum</i> L.)	3,66	[37]
Arbutin	34,66	[37]
Asam askorbat	18,4	[39]
Asam kojat	100	[33]

Aktivitas penghambatan tirosinase dari ekstrak diperiksa dan dibandingkan dengan arbutin, asam askorbat, dan asam kojic yang dikenal inhibitor tirosinase. Ekstrak delima menghambat aktivitas jamur tirosinase dengan nilai IC_{50} 3,66 $\mu\text{g/ml}$. Kemudian kemampuan menghambat tirosinase ekstrak kulit delima lebih kuat jika dibandingkan dengan arbutin, asam kojat, asam askorbat, dan ekstrak kulit buah lainnya. Hal ini ditunjukkan dengan nilai IC_{50} ekstrak delima yang lebih tinggi daripada ekstrak kulit buah lainnya karena kulit buah delima kaya akan senyawa polifenol seperti flavonoid dan tanin, polifenol juga merupakan kelompok terbesar dalam proses penghambatan tirosinase sampai sekarang [42], selain itu didalam kulit buah delima terkandung asam allegat dalam jumlah yang banyak dan mampu menahan paparan sinar UV yang langsung terpapar pada kulit, asam allegat sendiri merupakan kelompok polifenol yang dapat menghambat proses melanogenesis, selain itu asam allegat juga dikenal sebagai *ROS scavenger* dan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. *ROS (reactive oxygen species)* merupakan peran yang penting dalam meregulasi proliferasi melanosit dan keratinosit [13], [39], [46]. Kulit apel khususnya memiliki kandungan senyawa fenolik yang tinggi dalam setiap varietas apel, total fenolik dan jumlah

flavonoid kulit apel tertinggi biasanya terdapat didalam kulit, diikuti oleh daging [22], [48]–[50]. Ekstrak kulit pisang memiliki penghambatan tirosinase yang lebih besar (100 µg/ml) daripada asam kojat yang merupakan agen pemutih komersial (100 µg/ml) meskipun menggunakan konsentrasi jumlah yang sama, karena kulit pisang memiliki banyak zat bahan aktif terutama dalam grup senyawa fenolik, juga menemukan jumlah lutein dan β - karoten, banyak penelitian menemukan bahwa senyawa fenolik dan karotenoid dapat menghambat produksi pigmen melanin [32], [33], [35], [51]–[53]. Potensi inhibitor tirosinase dalam ekstrak kulit apel dan ekstrak kulit jeruk jika dibandingkan dengan inhibitor tirosinase lainnya kurang efektif, senyawa yang terdapat didalamnya yaitu seperti flavonoid, hesperidin, dan nobiletin [14], [16], [17], [19]. Ekstrak kulit pepaya juga menunjukkan adanya aktivitas kemampuan menghambat tirosinase oleh senyawa fenolik dan β - karoten [24], [26], [29], [30]. Kemampuan menghambat proses melanogenesis ini terjadi karena didalam ekstrak kulit buah yang digunakan terkandung senyawa flavonoid, flavonoid merupakan salah satu metabolit sekunder yang berasal dari golongan polifenol, dimana didalamnya terdapat senyawa fenolik yang memiliki gugus cincin aromatik dan gugus hidroksi, dimana gugus hidroksi ini akan menghambat proses melanogenesis, dengan cara memberikan salah satu gugus hidroksinya kepada radikal bebas sebelum mengaktifkan enzim tirosinase, sehingga proses melanogenesis ini dapat dihambat. Gugus hidroksil senyawa fenolik yang terdapat dalam masing – masing ekstrak kulitnya dapat membentuk ikatan hidrogen dengan situs aktif enzim. ikatan antara senyawa fenolik dan enzim tyrosinase dapat mengakibatkan terjadinya hambatan sterik atau perubahan konformasi, yang mengarah terhadap aktivitas enzimatis yang lebih rendah [42], [54]. Flavonoid diketahui adalah golongan polifenol terbesar dalam proses penghambatan tirosinase sampai sekarang, selain

itu didalam ekstrak kulit buah delima terkandung asam allegat dalam jumlah yang banyak dan mampu menahan paparan sinar UV yang langsung terpapar pada kulit, seperti yang telah dipaparkan sebelumnya asam allegat merupakan kelompok polifenol yang dikenal sebagai *ROS scavenger* dan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. ROS (*reactive oxygen species*) merupakan peran yang penting dalam proses meregulasi proliferasi melanosit dan keratinosit pada tubuh, dimana ketika jumlah melanosit tinggi maka jumlah melanin yang dihasilkanpun akan tinggi [13], [29], [37], [39], [46].

■ Kesimpulan

Berdasarkan hasil review artikel dari beberapa artikel yang digunakan menunjukkan bahwa kulit jeruk, kulit apel, kulit pepaya, kulit pisang, dan terutama kulit delima memiliki aktivitas anti-tirosinase yang kuat dimana memiliki nilai IC₅₀ 3,66 µg/ml dan berpotensi dapat digunakan sebagai agen pencerah kulit. Ekstrak buah, alih-alih terbuang dapat dimanfaatkan karena memiliki potensi sebagai inhibitor tirosinase. Oleh karena itu, studi lebih lanjut tentang penghambatan tirosinase dalam berbagai ekstrak kulit buah ini untuk produk farmasi dan kosmetik perlu dilakukan.

■ Daftar Pustaka

- [1] N. Dragicevic and H. I. Maibach, "Percutaneous penetration enhancers chemical methods in penetration enhancement: Drug manipulation strategies and vehicle effects," *Percutaneous Penetration Enhanc. Chem. Methods Penetration Enhanc. Drug Manip. Strateg. Veh. Eff.*, pp. 1–341, 2015, doi: 10.1007/978-3-662-45013-0.
- [2] J. E. Reviere, *DERMAL ABSORPTION MODELS IN TOXICOLOGY AND PHARMACOLOGY*. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2006.
- [3] M. d'Ischia *et al.*, "Melanins and melanogenesis: From pigment cells to human health and

- technological applications,” *Pigment Cell Melanoma Res.*, vol. 28, no. 5, pp. 520–544, 2015, doi: 10.1111/pcmr.12393.
- [4] A. S. ElObeid, A. Kamal-Eldin, M. A. K. Abdelhalim, and A. M. Haseeb, “Pharmacological Properties of Melanin and its Function in Health,” *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 120, no. 6, pp. 515–522, 2017, doi: 10.1111/bcpt.12748.
- [5] F. Solano, “Melanins: Skin Pigments and Much More—Types, Structural Models, Biological Functions, and Formation Routes,” *New J. Sci.*, vol. 2014, pp. 1–28, 2014, doi: 10.1155/2014/498276.
- [6] H. C. Murad Alam, Ashish Bhatia, Roopal Kundu, Simon Yoo, *Cosmetic Dermatology for Skin of Color*. McGraw-Hill Professional, 2008.
- [7] C. M. B. Ed, *Cosmetic Dermatology*. Springer, 2005.
- [8] N. Kollias, R. M. Sayre, L. Zeise, and M. R. Chedekel, “New trends in photobiology. Photoprotection by melanin,” *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 9, no. 2, pp. 135–160, 1991, doi: 10.1016/1011-1344(91)80147-A.
- [9] N. T. Program, “Hydroquinone: Supporting information for Toxicological Evaluation,” *Analysis*, no. May, pp. 1–49, 2009.
- [10] A. H. Arbab and M. M. Eltahir, “Review on Skin Whitening Agents,” no. June 2010, 2014.
- [11] J. J. Leyden, B. Shergill, G. Micali, J. Downie, and W. Wallo, “Natural options for the management of hyperpigmentation,” *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.*, vol. 25, no. 10, pp. 1140–1145, 2011, doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04130.x.
- [12] R. Sarkar, P. Arora, and Kv. Garg, “Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is available?,” *J. Cutan. Aesthet. Surg.*, vol. 6, no. 1, p. 4, 2013, doi: 10.4103/0974-2077.110089.
- [13] J. C. Hollinger, K. Angra, and R. M. Halder, “Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review,” *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, vol. 11, no. 2, pp. 28–37, 2018.
- [14] N. Wuttisin, J. Boonmak, V. Thaipitak, N. Thitilertdech, and K. Kittigowittana, “Anti-tyrosinase activity of orange peel extract and cosmetic formulation,” *Int. Food Res. J.*, vol. 24, no. 5, pp. 2128–2132, 2017.
- [15] C. Couteau and L. Coiffard, “Overview of skin whitening agents: Drugs and cosmetic products,” *Cosmetics*, vol. 3, no. 3, 2016, doi: 10.3390/cosmetics3030027.
- [16] Y. C. Huang, K. C. Liu, and Y. L. Chiou, “Melanogenesis of murine melanoma cells induced by hesperetin, a Citrus hydrolysate-derived flavonoid,” *Food Chem. Toxicol.*, vol. 50, no. 3–4, pp. 653–659, 2012, doi: 10.1016/j.fct.2012.01.012.
- [17] D. Wei, “Tyrosinase inhibitory effects and inhibition mechanisms of nobiletin and hesperidin from citrus peel crude extracts,” vol. 22, no. 130, pp. 83–90, 2007, doi: 10.1080/14756360600953876.
- [18] W. Zhu and J. Gao, “The use of botanical extracts as topical skin-lightening agents for the improvement of skin pigmentation disorders,” *J. Investig. Dermatology Symp. Proc.*, vol. 13, no. 1, pp. 20–24, 2008, doi: 10.1038/jidsymp.2008.8.
- [19] S. Hindun, T. Rusdiana, M. Abdasah, and R. Hindritiani, “POTENSI LIMBAH KULIT JERUK NIPIS (*Citrus auronfolia*) SEBAGAI INHIBITOR TIROSINASE,” *Indones. J. Pharm. Sci. Technol.*, vol. 4, no. 2, p. 64, 2017, doi: 10.15416/ijpst.v4i2.12642.
- [20] S. Dispersion and M. Skendrovi, “Peel of Traditional Apple Varieties as a Great Source of Bioactive Compounds: Extraction by Micro-Matrix,” pp. 4–6, 2020.
- [21] M. Doryanizadeh, M. Ghasemnezhad, and A. Sabouri, “Estimation of Postharvest Quality of ‘Red Delicious’ Apple Fruits Based on Fruit Nutrient Elements Composition,” *J. Agric. Sci.*, vol. 9, no. 1, p. 164, 2016, doi: 10.5539/jas.v9n1p164.
- [22] K. Wolfe, X. Wu, and R. H. Liu, “Antioxidant activity of apple peels,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 51, no. 3, pp. 609–614, 2003, doi: 10.1021/jf020782a.
- [23] J. A. Yuri *et al.*, “Total phenol and quercetin content and antioxidant activity in apples in response to thermal, light stress and to organic management,” *J. Appl. Bot. Food Qual.*, vol. 87, pp. 131–138, 2014, doi: 10.5073/JABFQ.2014.087.020.
- [24] P. Cs, S. S. Devi, J. S. W, and C. V. D. Rani, “Nutritional properties of papaya peel,” vol. 6, no. 7, pp. 170–173, 2017.
- [25] M. Cueto, “Antioxidant characterization of new dietary fiber concentrates from papaya pulp and peel (*Carica papaya* L.) concentrates from papaya pulp and peel (*Carica papaya* L.),” *J. Funct. Foods*, vol. 27, no. October, pp. 319–328, 2016, doi: 10.1016/j.jff.2016.09.012.

- [26] J. Nieto, M. Cueto, and A. Farroni, "Antioxidant characterization of new dietary fiber concentrates from papaya pulp and peel (*Carica papaya* L.)," *J. Funct. Foods*, vol. 27, pp. 319–328, 2016, doi: 10.1016/j.jff.2016.09.012.
- [27] J. Gonçalves, D. Oliveira, and A. Pierre, "Papaya: Nutritional and pharmacological characterization, and quality loss due to physiological disorders. An overview," *FRIN*, vol. 44, no. 5, pp. 1306–1313, 2011, doi: 10.1016/j.foodres.2010.12.035.
- [28] N. Nuryanti, W. Warsinah, G. Rohman, and W. S. Argi, "AKTIVITAS ANTIFUNGI SHAMPO DAN KRIM EKSTRAK ETANOLIK BATANG BROTOWALI TERHADAP *Pityrosporum ovale* DAN *Trichophyton mentagrophytes*," *Kartika J. Ilm. Farm.*, 2017, doi: 10.26874/kjif.v3i2.101.
- [29] N. Izzati, A. Binti, and S. B. Ramli, "Original Research Article Determination of Total Phenolic Content, Antioxidant and Monophenolase Inhibition Activities of *Carica papaya* Peel Extracts in Solvents with Different Polarity," vol. 1, no. March, pp. 16–25, 2020.
- [30] S. Siddique, S. Nawaz, F. Muhammad, B. Akhtar, and B. Aslam, "Phytochemical screening and in-vitro evaluation of pharmacological activities of peels of *Musa sapientum* and *Carica papaya* fruit," *Nat. Prod. Res.*, vol. 32, no. 11, pp. 1333–1336, 2018, doi: 10.1080/14786419.2017.1342089.
- [31] S. Martodihardjo and R. Kuswahyuning, "Emulgel Formulation of *Musa paradisiaca* L. Peels Formulasi Emulgel Kulit Buah Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* L.)," vol. 7, no. 2, pp. 97–106, 2019.
- [32] A. Pereira and M. Maraschin, "Banana (*Musa spp*) from peel to pulp: Ethnopharmacology, source of bioactive compounds and its relevance for human health," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 160, pp. 149–163, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2014.11.008.
- [33] N. Phacharapiyangkul, K. Thirapanmethee, K. Sangiamsuntorn, and U. Panich, "Effect of Sucrier Banana Peel Extracts on Inhibition of Melanogenesis through the ERK Signaling Pathway," vol. 16, 2019, doi: 10.7150/ijms.32137.
- [34] K. A. M. Said, Z. Radzi, I. Yakub, and M. A. M. Amin, "Extraction and quantitative determination of ascorbic acid from banana peel *Musa Acuminata* 'Kepok,'" *IJUM Eng. J.*, vol. 17, no. 1, pp. 103–114, 2016, doi: 10.31436/iiumej.v17i1.576.
- [35] P. Y. Toh, F. S. Leong, S. K. Chang, H. E. Khoo, and H. S. Yim, "OPTIMIZATION OF EXTRACTION PARAMETERS," 2016, doi: 10.17306/J.AFS.2016.1.7.
- [36] A. K. Azad, W. M. A. W. S, and N. A. Daud, "Efficacy of *Punica granatum* L. based cosmeceutical products in improving hydration and skin color," vol. 2, no. 1, pp. 1–5, 2016.
- [37] O. A. Fawole, N. P. Makunga, and U. L. Opara, "tyrosinase-inhibition activities of pomegranate fruit peel methanolic extract," pp. 1–11, 2012.
- [38] R. R. Mphahlele, O. A. Fawole, N. P. Makunga, and U. L. Opara, "Effect of drying on the bioactive compounds, antioxidant, antibacterial and antityrosinase activities of pomegranate peel," *BMC Complement. Altern. Med.*, pp. 1–12, 2016, doi: 10.1186/s12906-016-1132-y.
- [39] M. Yoshimura, Y. Watanabe, K. Kasai, and J. Yamakoshi, "Inhibitory Effect of an Ellagic Acid-Rich Pomegranate Extract on Tyrosinase Activity and Ultraviolet-Induced Pigmentation Inhibitory Effect of an Ellagic Acid-Rich Pomegranate Extract," vol. 8451, no. May, 2014, doi: 10.1271/bbb.69.2368.
- [40] F. Liu-Smith and F. L. Meyskens, "Molecular mechanisms of flavonoids in melanin synthesis and the potential for the prevention and treatment of melanoma," *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 60, no. 6, pp. 1264–1274, 2016, doi: 10.1002/mnfr.201500822.
- [41] M. Charissa, J. Djajadisastra, and B. Elya, "Uji Aktivitas Antioksidan dan Penghambatan Tirosinase serta Uji Manfaat Gel Ekstrak Kulit Batang Taya (*Nauclea subdita*) terhadap Kulit," *J. Kefarmasian Indones.*, vol. 6, no. 2, pp. 98–107, 2017, doi: 10.22435/jki.v6i2.6224.98-107.
- [42] T. S. Chang, "An updated review of tyrosinase inhibitors," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 10, no. 6, pp. 2440–2475, 2009, doi: 10.3390/ijms10062440.
- [43] M. H. Choi and H. J. Shin, "Anti-melanogenesis effect of quercetin," *Cosmetics*, vol. 3, no. 2, pp. 1–16, 2016, doi: 10.3390/cosmetics3020018.
- [44] J. U. N. Yamakoshi, F. Otsuka, A. Sano, S. Tokutake, and M. Saito, "Lightening Effect on Ultraviolet-Induced Pigmentation of Guinea Pig Skin by Oral

- Administration of a Proanthocyanidin-Rich Extract from Grape Seeds,” pp. 629–638, 2003.
- [45] P. Taylor, M. Funayama, H. Arakawa, R. Yamamoto, T. Nishino, and S. Murao, “Effects of α - and β -Arbutin on Activity of Tyrosinases from Mushroom and Mouse Melanoma Melanoma,” no. December, pp. 3–5, 2014, doi: 10.1271/bbb.59.143.
- [46] H. Shimogaki, Y. Tanaka, H. Tamai, and M. Masuda, “In vitro and in vivo evaluation of ellagic acid on melanogenesis inhibition,” vol. 303, pp. 291–303, 2000.
- [47] W. C. Q. Jr, T. J. Holstein, J. Dyckman, C. J. McDonald, and E. L. Isaacson, “Inhibition of UVR-Induced Tanning and Immunosuppression by Topical Applications of Vitamins C and E to the Skin of Hairless (hr / hr) Mice 1,” vol. 8, no. 1995, pp. 89–98, 2000.
- [48] S. Burda, W. Oleszek, and C. Y. Lee, “Phenolic Compounds and Their Changes in Apples during Maturation and Cold Storage,” pp. 945–948, 1990.
- [49] A. Escarpa and M. C. Gonzalez, “High-performance liquid chromatography with diode-array detection for the determination of phenolic compounds in peel and pulp from different apple varieties,” vol. 823, pp. 331–337, 1998.
- [50] Z. Ju, Y. Yuan, C. Liu, S. Zhan, and M. Wang, “Relationships among simple phenol , flavonoid and anthocyanin in apple fruit peel at harvest and scald susceptibility,” vol. 5214, no. 95, 1996.
- [51] B. Singh, J. Pal, A. Kaur, and N. Singh, “Bioactive compounds in banana and their associated health benefits – A review,” *Food Chem.*, vol. 206, pp. 1–11, 2016, doi: 10.1016/j.foodchem.2016.03.033.
- [52] P. Biology, “Antioxidant properties of peels extracts from three varieties of banana (Musa sp .) grown in West Java-Indonesia,” vol. 25, no. February, pp. 57–64, 2018.
- [53] A. Vardhan, S. Khan, and B. Pandey, “SCREENING OF PLANT PARTS FOR ANTI-TYROSINASE ACTIVITY BY TYROSINASE ASSAY USING MUSHROOM TYROSINASE,” vol. 4, no. 1, pp. 134–139, 2014.
- [54] K. N. Yoon *et al.*, “Antioxidant and antityrosinase activities of various extracts from the fruiting bodies of *Lentinus lepideus*,” *Molecules*, vol. 16, no. 3, pp. 2334–2347, 2011, doi: 10.3390/molecules16032334.