

**Penghambatan Enzim Tirosinase Ekstrak Etanol dari Tiga Varian Daun Kratom
(*Mitragyna speciosa* Korth)**

**Tyrosinase Enzyme Inhibition of Ethanol Extract of Three Leaf Kratom
(*Mitragyna speciosa* Korth)**

Divya Indah Pratiwi¹, Masriani^{1,*}, Dzul Fadly², Rini Muharini¹, Rahmat Rasmawan¹

¹Program Studi Pendidikan Kimia, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Indonesia

²Program Studi Teknologi Pangan, Fakultas Pertanian, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Indonesia

*Email Korespondensi: masriani@fkip.untan.ac.id

Abstrak

Enzim tirosinase (EC 1.14.18.1) berperan dalam reaksi pencoklatan kulit, buah, dan sayur, dengan mengkatalisis proses produksi melanin. Oleh karena itu, penghambat tirosinase diperlukan untuk mencegah produksi melanin berlebih sehingga menyebabkan reaksi pencoklatan yang merugikan. Daun kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) mengandung senyawa metabolit sekunder alkaloid dan flavonoid yang diduga memiliki aktivitas sebagai penghambat enzim tirosinase. Berdasarkan warna vena daunnya, daun kratom terbagi menjadi 3 varian, yaitu kratom vena merah, hijau dan putih. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji sifat penghambatan ekstrak etanol tiga varian daun kratom terhadap enzim tirosinase. Ekstrak etanol diperoleh dengan mengekstraksi secara maserasi serbuk kering 3 varian daun kratom dengan etanol selama 72 jam. Sifat penghambatan enzim tirosinase dilakukan dengan metode kolorimetri dan asam kojat sebagai pembamding. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai IC₅₀ ketiga varian daun kratom >700 µg/mL sedangkan nilai IC₅₀ asam kojat sebesar 32,85 µg/mL. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun kratom varian merah, hijau dan putih tidak memiliki aktivitas sebagai penghambat enzim tirosinase karena nilai IC₅₀ ketiganya >700 µg/mL.

Kata Kunci: Enzim tirosinase, kratom, *Mitragyna speciosa*, melanin

Abstract

The enzyme tyrosinase (EC 1.14.18.1) plays a role in the browning reaction of peels, fruits and vegetables, by catalyzing the process of melanin production. Therefore, tyrosinase inhibitors are needed to prevent excess melanin production from causing adverse browning reactions. Kratom leaves (*Mitragyna speciosa* Korth) contain secondary metabolites of alkaloids and flavonoids which are

thought to have better and safer activity as tyrosinase inhibitors than kojic acid. Based on the color of the leaf veins, kratom leaves are divided into 3 variants, namely red, green and white kratom veins. This study aims to examine the activity of the ethanol extract of three variants of kratom leaves as an inhibitor of the tyrosinase enzyme. The results showed that the IC_{50} value of the three kratom leaf variants was $>700 \mu\text{g/mL}$ while the IC_{50} value of kojic acid was $32.85 \mu\text{g/mL}$. From the results of the study, it can be concluded that the ethanol extract of kratom leaf variants of red, green and white veins did not have activity as an inhibitor of the tyrosinase enzyme because the IC_{50} values of all three were $>700 \mu\text{g/mL}$.

Keywords: Tyrosinase enzyme, Kratom, *Mitragyna speciosa*, melanin

Diterima: 23 Desember 2023

Disetujui: 19 Maret 2024

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i3.2240>



Copyright (c) 2024, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

Cara Sitasi:

Pratiwi, D. I., Masriani, M., Fadly, D., Muharini, R., Rasmawan, R., 2024. Penghambatan Enzim Tirosinase Ekstrak Etanol dari Tiga Varian Daun Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth). *J. Sains Kes.*, 6(3). 385-391.
DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i3.2240>

1 Pendahuluan

Kratom atau purik (*Mitragyna speciosa* Korth) merupakan salah satu tanaman tropis dari famili Rubiaceae yang berasal dari Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia, Filipina, Myanmar, Muang Thai dan Papua Nugini [1]. Berdasarkan warna vena daunnya, tanaman kratom dibedakan menjadi 3 varian, yaitu kratom vena merah, kratom vena hijau, dan kratom vena putih. Varian vena merah cenderung menjadi pereda nyeri yang kuat, varian vena putih cenderung menambah daya tahan tubuh, dan varian hijau cenderung meningkatkan rasa gembira [2]. Di Indonesia, tanaman kratom banyak tumbuh di Kalimantan, khususnya daerah Putusibau, Kalimantan Barat [3].

Berdasarkan hasil penelitian, kratom memiliki 57 senyawa, 40 diantaranya termasuk golongan senyawa alkaloid [4]. Daun kratom juga mengandung beberapa senyawa metabolit

sekunder lain seperti flavonoid, polifenol, triterpenoid, steroid, saponin dan tanin [3]. Tanaman kratom dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat tradisional untuk mengatasi diare, lelah, nyeri otot, batuk, meningkatkan daya tahan tubuh, menurunkan tekanan darah tinggi, menambah energi, mengatasi depresi, mengurangi kadar gula darah, mengobati luka dan stimulan seksual [5]. Umumnya kratom dikonsumsi dengan cara dikunyah, dirokok, dan diseduh seperti teh [2]. Beberapa penelitian tentang efek farmakologi daun kratom seperti analgesik, stimulan, antidepressan, antiinflamasi, antiseptik, antioksidan, dan dapat mengurangi efek ketergantungan alkohol [3]. Begitu banyaknya efek farmakologi yang dihasilkan oleh daun kratom ini disebabkan oleh adanya kandungan utama senyawa alkaloid di dalam daun kratom yaitu senyawa mitraginin dan 7-hidroksimitraginin [6]. Adanya kandungan

alkaloid dan flavonoid membuat daun kratom diduga sebagai salah satu inhibitor tirosinase.

Enzim tirosinase (EC 1.14.18.1) adalah enzim yang termasuk dalam golongan oksidoreduktase. Enzim tirosinase dapat mengkatalisis dua reaksi biosintesis melanin yaitu, O-hidroksilasi dari asam amino L-tirosin menjadi L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA), dan oksidasi subsekuen dari L-DOPA menjadi dopakuinon. Senyawa dopakuinon mempunyai kereaktifan yang sangat tinggi sehingga dapat mengalami polimerisasi secara spontan membentuk dopakrom yang kemudian menjadi melanin [7]. Enzim tirosinase berperan dalam reaksi pigmentasi kulit atau perubahan warna kulit menjadi cokelat. Enzim tirosinase ini juga dapat menyebabkan reaksi pencokelatan pada produk pangan seperti pada buah-buahan dan sayuran yang mengakibatkan menurunnya harga jual dan nutrisi yang terkandung dalam bahan pangan tersebut [8]. Oleh karena itu, inhibitor tirosinase diperlukan untuk mencegah produksi berlebih melanin yang menyebabkan reaksi pencokelatan yang merugikan [9].

Beberapa ekstrak seperti flavonoid dan alkaloid yang diperoleh dari tanaman menunjukkan inhibitor tirosinase dan aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan asam kojat. Penggunaan asam kojat melebihi konsentrasi 2% maka akan bersifat karsinogenik. Oleh karena itu senyawa bahan alam dipilih sebagai inhibitor enzim tirosinase yang lebih aman. Menurut penelitian [10], senyawa alkaloid diidentifikasi memiliki efek anti-hiperpigmentasi [10]. Selain itu, berdasarkan hasil penelitian [11] bahan alam yang kaya akan senyawa flavonoid dapat berfungsi sebagai inhibitor tirosinase [11]

Adanya kandungan alkaloid dan flavonoid ini menyebabkan ekstrak daun kratom diduga sebagai sumber bahan alami inhibitor enzim tirosinase. Penelitian terkait aktivitas penghambatan enzim tirosinase dari daun kratom belum ditemukan. Sebagai bagian dari kegiatan eksplorasi metabolit sekunder dan biokativitas tumbuhan kratom, maka dalam penelitian ini akan dilakukan kajian terhadap sifat penghambatan enzim tirosinase dari ekstrak etanol tiga varian daun kratom yaitu kratom vena merah, hijau, dan putih. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait aktivitas kratom terhadap enzim

tirosinase dan menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya.

2 Metode Penelitian

2.1 Bahan

Serbuk daun kratom varian vena merah, hijau, dan putih, etanol 96%, larutan tirosinase (333 unit/mL tirosinase dalam 50 mM dapar fosfat, pH 6,5), 300 mL substrat (L- DOPA, 5 mM), asam kojic, dimetilsulfoksida (DMSO), kalium dihidrogen pospat (KH_2PO_4), aquades, L-tirosin (sigma), kalium hidroksida (KOH), HCl 2 N, dan kloroform.

2.2 Persiapan Sampel

Sampel berupa serbuk daun kratom varian vena merah, hijau, dan putih yang diambil dari PT. Kreasi Alam, Kota Pontianak, Kalimantan Barat.

2.3 Ekstraksi Sampel

Serbuk daun kratom varian vena merah, hijau, dan putih masing-masing 200 gram dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% pada suhu ruangan selama 3 hari dan dilakukan pengadukan setiap 1×24 jam. Hasil ekstraksi selanjutnya dipekatkan dengan waterbath.

2.4 Uji Penghambatan Aktivitas Enzim Tirosinase

Uji penghambatan aktivitas enzim tirosinase mengacu pada prosedur penelitian [9] dengan beberapa modifikasi. Mula-mula 25 $\mu\text{g/mL}$ masing-masing ekstrak ditambahkan ke 100 $\mu\text{g/mL}$ larutan tirosinase (333 unit/mL tirosinase dalam 50 mM dapar fosfat, pH 6,5) dan disimpan pada suhu 37 °C selama 10 menit, kemudian ditambahkan 300 $\mu\text{g/mL}$ substrat (L-Tirosin, 5 mM). Setelah di inkubasi selama 30 menit pada suhu 37 °C, kemudian dibaca absorbansinya menggunakan microplate reader (ELISA) pada panjang gelombang 490 nm. Asam kojic adalah kontrol positif dan dilakukan pengujian secara triplo. Selanjutnya dihitung persentase penghambatan aktivitas tirosinase pada konsentrasi sampel 7,8125 ppm, 15,625 ppm, 31,25 ppm, 62,5 ppm, 125 ppm, 250 ppm, dan 500 ppm [9]

2.5 Analisis Data

Penentuan persentase penghambatan aktivitas tirosinase berdasarkan persamaan 1.

$$\% \text{ Penghambatan tirosinase} = \frac{A-B}{A} \times 100 \% \quad (\text{Persamaan 1})$$

Keterangan:

A = Absorbansi sampel tanpa penambahan inhibitor.

B = Absorbansi sampel dengan penambahan inhibitor.

Konsentrasi hambat 50% (IC_{50}) ekstrak tirosinase ditentukan dari persamaan regresi hasil interpolasi antara konsentrasi ekstrak dan persen penghambatan [9]. Aktivitas penghambatan dari sampel uji ditentukan dengan IC_{50} yaitu konsentrasi dimana sampel uji menghambat aktivitas tirosinase sebesar 50%. IC_{50} dihitung dengan menggunakan persamaan regresi linier pada persamaan 2, konsentrasi sampel sebagai sumbu x dan % inhibisi sebagai sumbu y.

$$\begin{aligned} IC_{50} y &= ax + b \\ x &= (50-b)/a \end{aligned} \quad (\text{Persamaan 2})$$

Keterangan:

a = Kemiringan

b = Intersep

3 Hasil dan Pembahasan

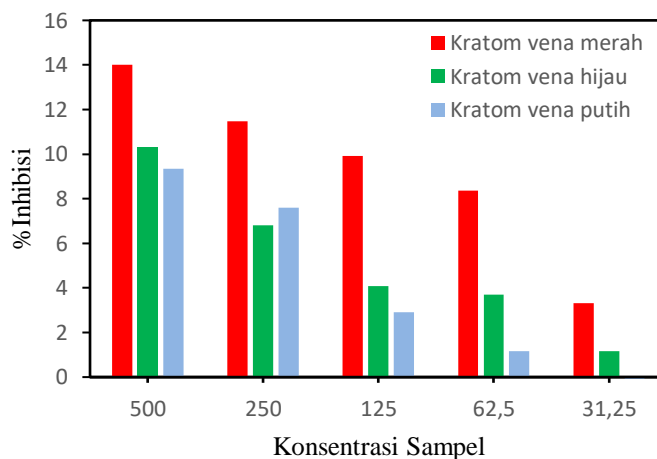
3.1 Ekstraksi Sampel

Proses ekstraksi pada penelitian ini menggunakan metode maserasi. Metode ini mempunyai beberapa kelebihan dibanding metode ekstraksi lainnya yaitu merupakan metode ekstraksi yang paling sederhana, tidak memerlukan peralatan yang rumit, relatif murah, dan menghindari kerusakan komponen senyawa yang tidak tahan panas [12]. Pelarut yang digunakan yaitu etanol 96% karena pelarut ini bersifat semi polar sehingga mampu melarutkan senyawa polar dan non polar, tidak beracun, pengerjaannya lebih aman untuk semua metabolit sekunder, serta mudah menguap [13]. Hasil ekstraksi terbesar di

dapatkan dari daun kratom merah dengan berat ekstrak sebesar 37,4868 g, berat ekstrak kratom putih 34,0744 g dan hasil ekstraksi terendah dimiliki oleh daun kratom hijau dengan berat ekstrak sebesar 25,8401 g.

3.2 Uji Penghambatan Aktivitas Enzim Tirosinase

Hasil pengujian aktivitas penghambatan ekstrak etanol tiga varian kratom terhadap enzim tirosinase menunjukkan terjadinya peningkatan kemampuan inhibisi dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak pada seluruh varian kratom [14]. Ekstrak etanol daun kratom varian vena merah memiliki persentase penghambatan yang paling tinggi terhadap enzim tirosinase dibandingkan dengan kratom varian vena hijau dan putih (Gambar 1).



Gambar 1. Persentase penghambatan ekstrak etanol daun kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) varian merah, hijau dan putih terhadap enzim tirosinase

Setelah didapat persentase penghambatan pada konsentrasi kemudian dihitung nilai IC_{50} ekstrak tersebut. Nilai IC_{50} menunjukkan kemampuan ekstrak dalam menghambat 50% aktivitas tirosinase.

Tabel 1 Aktivitas Penghambatan Enzim Tirosinase Ekstrak Etanol Daun Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) Varian Vena Merah, Hijau, dan Putih dengan Asam Kojat Sebagai Kontrol Positif

Sampel	Konsentrasi Sampel (ppm)	%Inhibisi ± SD	Persamaan Regresi Linier	IC ₅₀ (µg/ml)
Kratom merah	500	14,01 ± 0,16	y = 3,3872 ln(x) - 7,1845	>700
	250	10,96 ± 0,60		
	125	9,08 ± 0,72		
	62.5	8,11 ± 0,24		
	31.25	3,70 ± 0,28		
Kratom hijau	500	9,99 ± 0,24	y = 2,9565 ln(x) - 9,2296	>700
	250	6,29 ± 0,60		
	125	4,28 ± 0,27		
	62.5	3,57 ± 0,33		
	31.25	1,10 ± 0,40		
Kratom putih	500	9,08 ± 0,66	y = 3,4712 ln(x) - 12,454	>700
	250	7,59 ± 0,32		
	125	3,31 ± 0,42		
	62.5	1,43 ± 0,51		
	31.25	0,13 ± 0,56		
Asam Kojat	500	100,03 ± 0,24	y = 20,12 ln(x) - 20,259	<100
	250	93,71 ± 0,32		
	125	81,36 ± 0,18		
	62.5	64,36 ± 0,55		
	31.25	44,97 ± 0,18		

Pengujian aktivitas penghambatan enzim tirosinase dilakukan untuk mengetahui kemampuan ekstrak etanol daun kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) varian vena merah, hijau, dan putih untuk menghambat aktivitas enzim tirosinase. Prinsip pengujian aktivitas inhibitor tirosinase adalah terhambatnya pembentukan produk dopakrom hasil reaksi substrat L-tirosin dan enzim tirosinase. Hasil akhir berupa dopakrom akan memberikan warna keunguan yang dapat menyerap energi sinar tampak pada panjang gelombang 490 nm. Hambatan pembentukan dopakrom ditandai dengan menurunnya intensitas warna yang diukur dengan menggunakan microplate reader (ELISA) pada panjang gelombang maksimum 490 nm [12]. Metode ini dipilih karena sederhana, mudah digunakan dan menggunakan jumlah sampel yang sedikit [15]. Pada pengujian aktivitas penghambatan enzim tirosinase, sampel ekstrak etanol daun kratom varian vena merah, hijau dan putih menggunakan larutan asam kojat sebagai kontrol positifnya. Asam kojat dipilih sebagai kontrol positif karena merupakan senyawa yang digunakan secara luas sebagai inhibitor enzim tirosinase [12].

Gambar 1 menunjukkan adanya penghambatan terhadap enzim tirosinase. Hal ini terjadi karena daun kratom memiliki kandungan senyawa flavonoid dan alkaloid. Senyawa flavonoid dan alkaloid dapat menghambat kerja enzim tirosinase melalui

penghambatan kompetitif. Pada umumnya satu molekul enzim tirosinase mengandung dua atom Cu yaitu CuA dan CuB yang terikat dengan tiga asam amino histidin, logam Cu berperan sebagai kofaktor pada aktivitas enzim tirosinase dan senyawa flavonoid dapat berperan sebagai pengkelat logam tembaga (Cu) dari struktur enzim tirosinase. Oleh karena itu, kemampuan katalitik enzim tirosinase menjadi berkurang dengan hilangnya Cu dari situs aktif enzim, sehingga dopakrom tidak terbentuk [16]. Penghambatan enzim tirosinase oleh senyawa alkaloid disebabkan adanya cincin indol yang membentuk ikatan hidrogen dengan situs aktif tirosinase menjadikan senyawa alkaloid memiliki aktivitas sebagai inhibitor tirosinase [10]. Berdasarkan penelitian sebelumnya, NH dari alkaloid membentuk ikatan hidrogen dengan residu fungsional di situs aktif tirosinase jamur dapat berperan aktif dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase [17]. Namun berdasarkan kurva nya terlihat bahwa seluruh varian kratom memiliki persen inhibisi yang sangat rendah yaitu <30%. Tanaman ekstrak yang memiliki aktivitas penghambatan tirosinase sangat tinggi jika persen inhibisinya >85% pada konsentrasi 500 µg/ml, memiliki aktivitas penghambatan tinggi jika persen inhibisinya <85% pada konsentrasi 500 µg/ml, memiliki aktivitas penghambatan rendah jika persen inhibisinya <60% pada konsentrasi 500 µg/ml, dan tidak memiliki aktivitas penghambatan jika persen inhibisinya <30%

pada konsentrasi 500 µg/ml [18]. Jadi berdasarkan klasifikasi tersebut maka ekstrak etanol daun kratom varian vena merah, hijau, dan putih tidak aktif sebagai inhibitor enzim tirosinase karena memiliki nilai persen inhibisi <30%.

Jika mengacu pada nilai IC₅₀ (Tabel 1) seluruh varian daun kratom memiliki nilai IC₅₀ >700 µg/ml. Semakin besar nilai IC₅₀ yang didapatkan dari ekstrak maka potensi aktivitas penghambatan akan semakin kecil. Faktor yang mempengaruhi besarnya nilai IC₅₀ yaitu Konsentrasi substrat dan sampel, pH, jenis pelarut yang digunakan dan suhu [18]. Berdasarkan penelitian [16] Nilai IC₅₀ di bawah 100 µg/ml menunjukkan potensi penghambatan aktivitas tirosinase yang paling kuat, nilai IC₅₀ antara 100-450 µg/ml menunjukkan potensi penghambatan yang kurang kuat, dan nilai IC₅₀ antara 450-700 µg/ml menunjukkan potensi penghambatan aktivitas tirosinase sangat lemah [16]. Jadi berdasarkan klasifikasi tersebut maka ekstrak etanol daun kratom varian vena merah, hijau, dan putih tidak memiliki aktivitas sebagai inhibitor enzim tirosinase karena memiliki nilai IC₅₀ >700 µg/ml berbeda dengan asam kojat sebagai kontrol positif yang memiliki aktivitas penghambatan tirosinase sangat tinggi karena nilai IC₅₀<100 µg/ml.

Ekstrak etanol daun kratom (*Mitragyna speciosa* Kort) memiliki senyawa bahan alam seperti flavonoid dan alkaloid yang dapat berpotensi menjadi inhibitor enzim tirosinase. Namun, setelah dilakukan pengujian dan perhitungan persen inhibisi serta nilai IC₅₀ nya, ternyata ekstrak etanol ketiga varian daun kratom tidak aktif sebagai inhibitor enzim tirosinase karena memiliki penghambatan yang sangat lemah. Hal ini kemungkinan terjadi karena senyawa alkaloid yang terdapat dalam tiga varian daun kratom belum mampu secara aktif menghambat aktivitas enzim tirosinase. Sedangkan senyawa flavonoid yang seharusnya dapat berperan aktif dalam menghambat enzim tirosinase tidak dapat bekerja dengan seharusnya, dikarenakan senyawa flavonoid merupakan senyawa minor dalam ketiga varian daun kratom. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian [19] yaitu kadar flavonoid kratom vena merah 0,068%, kratom vena hijau 0,086%, dan kratom vena putih 0,113% [19]. Selain itu, berdasarkan kajian literatur efek utama dari

kratom itu memang sebagai stimulan, analgesik, antinosiseptif, antioksidan, antiinflamasi, antidepresan, dan antibakteri [3]

4 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun kratom varian vena merah, hijau dan putih tidak aktif sebagai penghambat enzim tirosinase karena seluruh varian daun kratom memiliki nilai persentase penghambatan <30% pada konsentrasi 500 µg/ml dan nilai IC₅₀ >700 µg/ml.

5 Pernyataan

5.1 Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada PT. KREASI ALAM BORNEO yang telah memberikan dukungan terhadap penelitian ini dengan memberikan sampel kratom merah, hijau dan putih

5.2 Penyandang Dana

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Comdev & Outreaching dan Ditjen Belmawa Kemenristekdikti yang telah memberikan Beasiswa Bidikmisi dan dana penelitian kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini.

5.3 Kontribusi Penulis

Penulis pertama dan penulis kedua berkontribusi dalam pelaksanaan, pengumpulan data, dan penulisan artikel. Selain membantu kegiatan penelitian, penulis ketiga dan keempat juga berkontribusi terhadap pengolahan data

5.4 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

6 Daftar Pustaka

- [1] Elsa, L., Yuwono, M., and Prawita, A., 2016. Pengembangan Metode Isolasi dan Identifikasi Mitragynine dalam Daun Kratom (*Mitragyna speciosa*). *Jurnal Biosains Pascasarjana*. 18(3). 191. <https://doi.org/10.20473/jbp.v18i3.2016.191-202>
- [2] Warner, M. L., Kaufman, N. C., and Grundmann, O. 2016. The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse.

- International Journal of Legal Medicine*. 130(1). 127–138. <https://doi.org/10.1007/s00414-015-1279-y>
- [3] Luliana, S., Islamy, M. R., and Robiyanto, 2018. Aktivitas Antinospasmodik Fraksi Diklorometana Daun Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) Rute Oral Pada Mencit Jantan Swiss. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 5(2). 58–64. <https://doi.org/10.7454/psr.v5i2.3895>
- [4] Meireles, V., Rosado, T., Barroso, M., Soares, S., Gonçalves, J., Luís, Â., Caramelo, D., Simão, A., Fernández, N., Duarte, A., and Gallardo, E., 2019. *Mitragyna speciosa*: Clinical, Toxicological Aspects and Analysis in Biological and Non-Biological Samples. *Medicines*. 6(1). 35. <https://doi.org/10.3390/medicines6010035>
- [5] Raini, M. (2017). Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth): Manfaat, Efek Samping dan Legalitas. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 27(3). 175–184. <https://doi.org/10.22435/mpk.v27i3.6806.175-184>
- [6] Flores-Bocanegra, L., Raja, H. A., Graf, T. N., Augustinović, M., Wallace, E. D., Hematian, S., Kellogg, J. J., Todd, D. A., Cech, N. B., and Oberlies, N. H., 2020. The Chemistry of Kratom (*Mitragyna speciosa*) : Updated Characterization Data and Methods to Elucidate Indole and Oxindole Alkaloids. *Journal of Natural Products*. 83(7). <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c00257>
- [7] Charissa, M., Djajadisastra, J., and Elya, B., 2017. Uji Aktivitas Antioksidan dan Penghambatan Tirosinase serta Uji Manfaat Gel Artikel Riset Uji Aktivitas Antioksidan dan Penghambatan Tirosinase serta Uji Manfaat Gel Ekstrak Kulit Batang Taya (*Nuclea subdita*) terhadap Kulit. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 6(2). 98–107. <https://doi.org/10.22435/jki.v6i2.6224.98-107>
- [8] Husna, A., 2019. Uji Aktivitas Inhibitor Tirosinase Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam). Makassar, Indonesia: Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, Skripsi.
- [9] Masriani, and Fadly, D., 2020. Screening Of Antioxidant , A-Glucosidase , And Tyrosinase Inhibitory Activities Of Several Plants Origin West. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 11(12). 1671–1675.
- [10] Seo, W. D., Kim, J. Y., Jang, K. C., Han, S. I., Ra, J. E., Oh, S. H., Lee, J. H., Kim, Y. G., Kang, H. J., Kim, B. J., and Nam, M. H., 2012. Anti-pigmentation effect of serotonin alkaloid isolated from Korean barnyard millet (*Echinochola utilis*). *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*. 55(5). 579–586. <https://doi.org/10.1007/s13765-012-2112-7>
- [11] Kurniasari, A., Anwar, E., and Djajadisastra, J., 2018. Potensi Ekstrak Biji Coklat (*Theobroma cacao* Linn) sebagai Inhibitor Tirosinase untuk Produk Pencerah Kulit. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 8(1). 34–43. <https://doi.org/10.22435/jki.v8i1.7722.34-43>
- [12] Sagala, Z., and Ripaldo, F., 2020. Uji Aktivitas Inhibitor Enzim Tirosinase dan Uji Antioksidan Ekstrak Etanol Buah Haredong (*Melastoma malabathricum* L.) Secara In Vitro. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*. 5(1). 1–16.
- [13] Lienda, H., 1995. Teknik Kimia 2. Jakarta, Indonesia: Pradnya Paramita.
- [14] Jayantie, D. D., Farida, Y., and Taurhesia, S., 2022. Aktivitas Antioksidan dan Inhibisi Enzim Tirosinase Ekstrak Etanol Buah Gandaria (*Bouea macrophylla* Griff.) Secara In Vitro. *Pharmacoscript*. 5(1). 62–70.
- [15] Ningsi, S., Rauf, A., and Husna, A., 2020. Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) Sebagai Penghambat Enzim Tirosinase. *Jurnal Farmasi FKIK*. 8(1). 57–66.
- [16] Zuraida, Sulistiyani, Sajuthi, D., and Suparto, I. H., 2017. Fenol, Flavonoid, dan Aktivitas Antioksidan Pada Ekstrak Kulit Batang Pulai (*Alstonia scholaris* R.Br). *Jurnal Penelitian Hasil Hutan*. 35(3), 211–219. <https://doi.org/10.20886/jphh.2017.35.3.211-219>
- [17] Lou, L. L., Liu, S., Yan, Z. Y., Lin, B., Wang, X. B., Huang, X. X., and Song, S. J., 2017. Tetrahydro-β-Carboline alkaloids from *Carthamus tinctorius* L. with tyrosinase inhibitory activity. *Phytochemistry Letters*. 22. 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2017.09.019>
- [18] Purnamasari, D. R., and Sagala, Z., 2020. Uji Aktivitas Inhibitor Enzim Tirosinase Ekstrak Etanol Daun Bidara Arab (*Ziziphus spina-christi* L.) Secara in Vitro. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*. 5(1). 35–44.
- [19] Melania, P., Masriani, and Muharini, R., 2023. Korelasi Kadar Fenolik Total dan Flavonoid dengan Antioksidan Tiga Varian Daun Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.). *Jurnal Sains Farmasi Dan Kllinis*.