

Uji Aktivitas Penghambatan Enzim Tirosinase Oleh Ekstrak Etanol Daun Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume) Secara *In Vitro*

Munawarohthus Sholikha^{1*}, Wahyuningtyas¹, Lia Puspitasari¹

¹Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jl. Moh. Kahfi II, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta

*Email korespondensi: mona.farmasi@istn.ac.id

ABSTRAK

Hiperpigmentasi merupakan peristiwa yang terjadi akibat produksi pigmen kulit yang berlebihan. Warna kulit sangat dipengaruhi oleh keberadaan melanin, dimana keberadaan melanin sangat dipengaruhi oleh enzim tirosinase. Daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume) merupakan salah satu tanaman yang memiliki senyawa flavonoid yang bermanfaat sebagai antioksidan dan inhibitor tirosinase. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas ekstrak etanol daun keladi tikus sebagai inhibitor tirosinase. Daun keladi tikus pada penelitian ini diperoleh melalui proses ekstraksi menggunakan pelarut etanol 96% dengan metode maserasi. Ekstrak etanol kental daun keladi tikus diuji penapisan fitokimia, kadar flavonoid total, dan uji aktivitas tirosinase. Metode yang digunakan untuk uji penghambatan tirosinase yaitu metode enzimatik secara *in vitro*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat kandungan senyawa flavonoid total sebanyak 0,7378% (b/b) dan aktivitas inhibitor dapat dilihat dari nilai IC_{50} untuk reaksi difenolasi (substrat L-DOPA) yaitu 13,307 mg/mL. Nilai tersebut lebih besar jika dibandingkan asam kojat difenolasi 0,093 mg/mL, sehingga ekstrak etanol daun keladi tikus berpotensi untuk menghambat aktivitas tirosinase.

Kata Kunci: daun keladi tikus, IC_{50} , inhibitor tirosinase

*Tyrosinase Enzyme Inhibition Activity Test by Ethanol Extract of Taro Leaf (*Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume) In Vitro*

ABSTRACT

*Hyperpigmentation is an event that occurs due to excessive production of skin pigment. Skin color is strongly influenced by the presence of melanin, where the presence of melanin is strongly influenced by the enzyme tyrosinase. Taro leaf (*Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume) are one of the plants have flavonoid compounds used as antioxidants and tyrosinase inhibitors. The aim of this study was to test the ethanol extract of taro leaf as a tyrosinase inhibitor. Taro leaf in this study were obtained through an extraction process using 96% ethanol solvent by maceration method. The thick ethanol extract of taro leaf was tested for phytochemical screening, total flavonoid levels, and tyrosinase inhibition test. The method used for tyrosinase inhibition test was enzymatic method in vitro. The results of this study indicated that there was a total flavonoid compound content of 0.7378% (b/b) and the inhibitor activity can be seen from the IC_{50} value for the diphenolation reaction (L-DOPA substrate) which was 13.307 mg/mL. This value was greater when compared with 0.093 mg/mL of phenolic acid, so that the ethanol extract of taro leaf has the potential to inhibit tyrosinase activity.*

Keywords: IC_{50} , *Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume, tyrosinase inhibitors

PENDAHULUAN

Indonesia sebagai negara yang berada di sekitar garis ekuator memiliki iklim tropis yang dikarakterisasi dengan suhu tinggi dan radiasi sinar ultraviolet (UV) pada level tertinggi (Arifianti *et al.*, 2017). Kulit merupakan bagian tubuh paling banyak terkena radikal bebas dari sinar ultraviolet (UV) yang dapat menyebabkan akumulasi melanin berlebihan sehingga terjadi hiperpigmentasi kulit seperti melasma, bintik-

bintik gelap dan penuaan (Jayantie *et al.*, 2022). Pembentukan melanin bisa dilakukan dengan melakukan penghambatan enzim tirosinase (Goenka *et al.*, 2020).

Tirosinase yang juga dikenal dengan nama polifenol oksidase adalah enzim yang mempunyai dua atom tembaga tipe III pada sisi aktifnya yang masing-masing diikat oleh 3 residu histidin (Lukitaningsih *et al.*, 2013). Tirosinase mengandung monooksigenase dan mengkatalisis dua reaksi utama. Reaksi pertama yaitu monofenolase menjadi hidrosilasi L-tirosinase,

sedangkan reaksi kedua difenolase menjadi oksidasi L-DOPA (3,4-dihydroxyphenylalanine). Penghambatan aktivitas tirosinase (monofenolase dan difenolase) akan menurunkan sintesis melanin (Mawaddah *et al.*, 2018). Monofenolase adalah reaksi antara enzim dengan substrat L-tirosin, dimana enzim dapat mengubah L-tirosin menjadi L-DOPA, selanjutnya enzim tersebut mengubah L-DOPA menjadi dopakuinon yang disebut dengan reaksi difenolase. Setelah itu, dopakuinon akan membentuk melanin yang memicu terjadinya pencokelatan pada kulit (Utami, 2014).

Tanaman keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) merupakan salah satu tanaman yang digunakan sebagai antioksidan (Adrianta *et al.*, 2017). Penelitian sebelumnya untuk tanaman keladi tikus memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} 56,63 $\mu\text{g/mL}$ (Wimpy *et al.*, 2017). Aktivitas biologis lain yang dimiliki oleh tanaman keladi tikus antara lain efek antibakteri, toksik terhadap *Artemia salina* dan memicu apoptosis (Sianipar *et al.*, 2016). Keladi tikus menunjukkan bahwa terdapat kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, steroid, glikosida, fitol dan asam lemak (Katrin *et al.*, 2012). Flavonoid memiliki mekanisme menghambat dan mengkelat logam tembaga (Cu) pada enzim tirosinase akibat adanya gugus hidroksi pada cincin A dan B (gugus OH pada C6-C8 dan C2-C4). Adanya gugus hidroksi pada cincin benzen memiliki peran penting dalam aktivitas hambatan enzim tirosinase, sedangkan adanya gugus metil dan konjugat gula pada cincin benzen dapat menurunkan aktivitas penghambatan (Chang, 2009). Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui aktivitas penghambatan enzim tirosinase ekstrak etanol daun keladi tikus secara *in vitro*.

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan. Daun keladi tikus, etanol 96% (Bataco), aquadest, L-DOPA (Sigma), enzim tirosinase (Sigma), larutan buffer fosfat (Brataco), amoniak 25% (Mallinckrodt AR), kloroform (Brataco), asam klorida (Merck), pereaksi Mayer, pereaksi Dragendorff, pereaksi Bouchardart, natrium nitrat 5% (Merck), aluminium klorida 10% (Merck), natrium hidroksida 1 N (Merck), ferri (III) klorida (Merck), eter (Brataco), asetat anhidrat (Ajax chemicals), asam sulfat pekat (Mallinckrodt AR), kuersetin, dimetil sulfoksida (Brataco).

Alat. Timbangan analitik digital (Kern), blender (Maspion), wadah maserasi, *rotary vacuum evaporator* (Buchi), Spektrofotometer UV-VIS (Labomed Inc), *Multiplate well reader/ELISA* (Epoch), cawan penguap, inkubator (Mettler), oven (Mettler), corong kaca (Pyrex), batang pengaduk, tabung reaksi (Pyrex), kertas saring, cawan penguap, penjepit kayu, pipet mikro (1000 μL) (Thermo), pipet tetes, bunsen, Erlenmeyer (Pyrex), aluminium foil, kain flanel.

Pembuatan ekstrak. Serbuk daun keladi tikus ditimbang sebanyak 300 g lalu dimasukkan ke dalam bejana maserasi yang telah dilapisi aluminium foil pada

bagian dinding luar dan direndam dengan 3 L pelarut etanol 96% (perbandingan 1:10). Bejana ditutup rapat dan didiamkan selama 3 x 24 jam dengan sesekali dilakukan pengadukan. Ekstrak yang diperoleh ditampung dalam botol yang tertutup rapat kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* untuk mendapatkan ekstrak kental. Setelah itu diuapkan di atas penangas air untuk mendapatkan ekstrak kering (Syafuruddin, 2018)

Penapisan fitokimia. Penapisan fitokimia dilakukan pada serbuk dan ekstrak daun keladi tikus meliputi pengujian alkaloid, tanin, flavonoid, saponin dan steroid/triterpenoid (Dirjen POM, 1986; Dirjen POM, 2000).

Penentuan kadar flavonoid total. Penentuan kadar flavonoid total pada ekstrak etanol daun keladi tikus dilakukan secara spektrofotometri UV-Vis dengan metode kolorimetri (AlCl_3) pada λ 425 nm dan dinyatakan sebagai flavonoid total dalam ekuivalen kuersetin (EQ) (Sari *et al.*, 2021).

Uji penghambatan tirosinase. Uji penghambatan tirosinase ekstrak etanol daun keladi tikus ditentukan dengan mengukur absorbansi menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 492 nm. Absorbansi yang terukur merupakan absorbansi pembentuk dopakrom. Persen penghambatan tirosinase ditentukan dengan rumus = $[\text{Abs kontrol} - \text{Abs sampel} / \text{Abs kontrol}] \times 100$. Asam kojat digunakan sebagai kontrol positif (Aprilliani *et al.*, 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Ekstrak

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi karena memiliki keunggulan, yaitu alat dan cara yang digunakan sangat sederhana, dapat digunakan untuk analitis baik yang tahan terhadap pemanasan maupun yang tidak tahan terhadap pemanasan sehingga zat aktif tidak rusak (Chairunnisa *et al.*, 2019). Pada proses ekstraksi menggunakan metode maserasi diperoleh rendemen 9,76% ditunjukkan pada **Tabel 1**. Penentuan rendemen berfungsi untuk mengetahui kadar metabolit sekunder yang terbawa oleh pelarut tersebut namun tidak dapat menentukan jenis senyawa yang terbawa tersebut. Rendemen ekstrak meningkat seiring dengan meningkatnya kepolaran pelarut. Etanol merupakan pelarut yang menghasilkan rendemen yang baik karena diduga kepolaran etanol mendekati kepolaran senyawa yang diekstrak. Kelarutan suatu zat ke dalam suatu pelarut sangat ditentukan oleh kecocokan sifat antara zat pelarut dengan zat terlarut, yaitu sifat *like dissolve like* diantaranya disebabkan oleh polaritasnya (Leba, 2017).

Tabel 1. Hasil ekstrak etanol daun keladi tikus

Sampel	Daun keladi tikus
Bobot Ekstrak (g)	29,3
Rendemen (%)	9,76
Warna	Hijau tua kecoklatan

Penapisan Fitokimia

Identifikasi golongan senyawa kimia dilakukan pada ekstrak etanol daun keladi tikus yang bertujuan untuk mengetahui golongan senyawa yang terkandung pada ekstrak dan diduga dapat menghambat aktivitas

enzim tirosinase. Adapun pemeriksaan yang dilakukan terhadap serbuk dan ekstrak etanol daun keladi tikus adalah golongan senyawa flavonoid, alkaloid, steroid/triterpenoid, saponin, dan tanin. Hasil identifikasi golongan senyawa kimia pada ekstrak dan serbuk daun keladi tikus dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Hasil penapisan fitokimia serbuk dan ekstrak etanol daun keladi tikus

Uji fitokimia	Hasil pengujian serbuk	Hasil pengujian ekstrak
Alkaloid	+	+
Flavonoid	+	+
Tanin	-	-
Saponin	+	+
Steroid	+	+

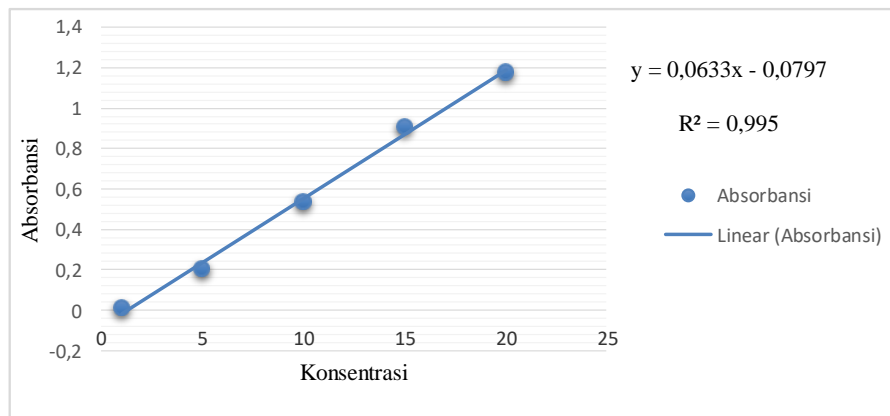
Keterangan : (+) = Mengandung senyawa yang dimaksud; (-) = Tidak mengandung senyawa yang dimaksud

Hasil penapisan fitokimia menunjukkan bahwa serbuk dan ekstrak daun keladi tikus mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin dan steroid. Hasil tersebut hampir sama dengan hasil yang dihasilkan oleh penelitian sebelumnya yaitu mengandung senyawa alkaloid, saponin, steroid (Zakiyana *et al.*, 2010) dan flavonoid (Utami *et al.*, 2016).

Penentuan kadar flavonoid total

Penentuan kadar flavonoid total digunakan kuersetin sebagai larutan standar. Pembuatan kurva kalibrasi dilakukan untuk mendapatkan persamaan linear yang dapat digunakan untuk menghitung persen kadar.

Pada pembuatan kurva kalibrasi yang ditunjukkan pada **Gambar 1**, digunakan kuersetin sebagai pembanding dimana kuersetin merupakan flavonoid golongan flavonol yang mempunyai gugus keto pada C-4 dan memiliki gugus hidroksil pada atom C-3 atau C-5 yang bertetangga dari flavon dan flavonol. Pada penetapan kadar flavonoid penambahan kalium asetat dan aluminium klorida bertujuan untuk membentuk senyawa kompleks, sedangkan perlakuan inkubasi selama 30 menit yang dilakukan sebelum pengukuran dimaksudkan agar reaksi berjalan sempurna, sehingga memberikan intensitas warna yang maksimal (Supriningrum *et al.*, 2017)



Gambar 1. Kurva kalibrasi kuersetin pada panjang gelombang maksimum 425 nm

Kadar flavonoid dalam sampel ekstrak etanol daun keladi tikus diperoleh dengan cara memasukkan nilai absorbansi pada kurva standar kuersetin, sehingga hasil dari rata-rata penetapan kadar flavonoid total ekstrak etanol daun keladi tikus yaitu 0,7378% (b/b) yang dapat dilihat pada **Tabel 3**. Flavonoid merupakan salah satu golongan senyawa yang aktif sebagai inhibitor tirosinase. Berdasarkan studi *in vitro*, senyawa flavanoid

yang mengandung lebih banyak gugus hidroksil yang tidak tersubstitusi pada C3, C5, dan C7, serta dalam C3 dan C4, umumnya mencapai aktivitas yang sangat kuat terhadap tirosinase (Jakimiuk *et al.*, 2022). Oleh sebab itu, uji kadar total flavonoid dilakukan untuk mengetahui seberapa besar kandungan kadar flavonoid total yang terdapat didalamnya untuk melihat potensinya sebagai inhibitor tirosinase.

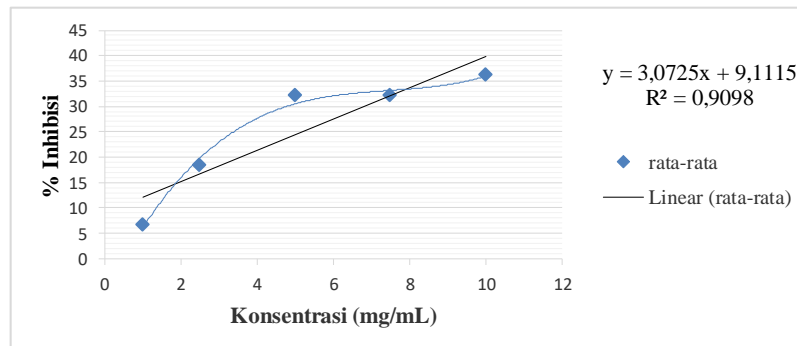
Tabel 3. Hasil penentuan kadar flavonoid ekstrak etanol daun keladi tikus

Sampel	Bobot Sampel	Absorbansi	Kadar Flavanoid		
			Bpj	% (b/b)	Rata-rata % (b/b)
Ekstrak daun keladi tikus	0,3007	0,195	4,339	0,9019	0,7378 ± 0,232
	0,3007	0,095	2,759	0,5736	

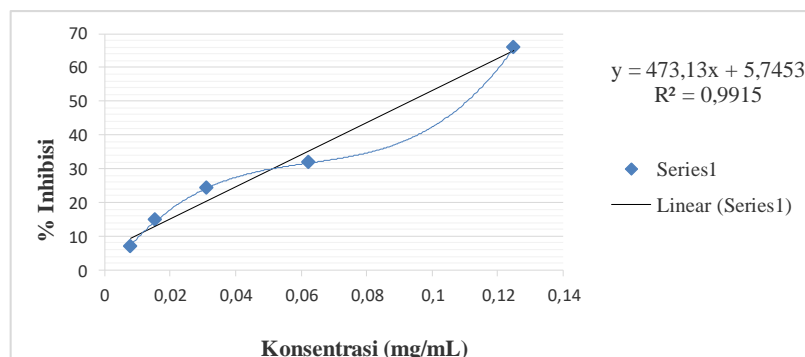
Uji penghambatan tirosinase

Pengujian aktivitas penghambatan tirosinase ditujukan untuk mengetahui potensi dari sampel ekstrak daun keladi dalam kemampuannya menghambat tirosinase pada mekanisme pembentukan melanin. Penentuan penghambatan tirosinase dilakukan dengan pembuatan kurva inhibisi yang dapat dilihat pada **Gambar 2** dan **Gambar 3**. *Mushroom* tirosinase digunakan sebagai enzim, L-DOPA sebagai substrat, serta asam kojat sebagai kontrol positif. Adanya senyawa fenolik maupun flavonoid yang telah dilaporkan seperti

flavonol, stilben, asam fenolik, dan kuersetin memberikan kontribusi dalam menghambat aktivitas tirosinase sehingga mencegah terjadinya depigmentasi kulit (Nur *et al.*, 2017). Asam kojat merupakan inhibitor kompetitif dalam reaksi monofenolase dan inhibitor campuran pada reaksi L-DOPA. Penggunaan asam kojat sebagai kontrol positif sangat disarankan sebagai pembanding kekuatan penghambatan tirosinase baik dengan bahan baru yang ditemukan ataupun dengan kekuatan penambahan bahan lain (Kurniasari *et al.*, 2018).



Gambar 2. Kurva inhibisi difenolasi (substrat L-DOPA) ekstrak etanol daun keladi tikus



Gambar 3. Kurva inhibisi difenolasi (substrat L-DOPA) asam kojat

Senyawa yang dapat menghambat proses pembentukan melanin yaitu inhibitor tirosinase, mekanisme kerjanya mereduksi bahan yang dapat menyebabkan oksidasi dopakuinon dan bekerja secara kompetitif dan non kompetitif dengan substrat tirosinase yaitu L-DOPA serta secara spesifik akan berikatan kovalen dengan enzim tirosinase sehingga enzim menjadi tidak aktif selama reaksi katalik berlangsung. Inhibitor tirosinase banyak digunakan dalam produk kosmetik dan farmasi sebagai penghambat produksi melanin berlebih pada lapisan epidermis dan membuat kulit tampak lebih cerah (Hindun *et al.*, 2017). Berdasarkan hasil yang diperoleh yang dapat dilihat pada **Tabel 4**, menunjukkan bahwa nilai IC_{50} untuk ekstrak etanol daun keladi tikus dari reaksi difenolasi yaitu 13,307 mg/mL dan nilai IC_{50} asam kojat dari reaksi difenolasi yaitu 0,093 mg/mL. Nilai IC_{50} tersebut menunjukkan bahwa aktivitas inhibitor tirosinase ekstrak

etanol daun keladi tikus lebih besar dari asam kojat. Hal ini dikarenakan asam kojat yang digunakan dalam bentuk senyawa murni, sedangkan ekstrak daun keladi tikus bukanlah senyawa murni. Selain itu, kadar flavonoid total menunjukkan hasil yang sedikit, sehingga hal ini memengaruhi nilai IC_{50} yang dihasilkan. Kandungan senyawa alkaloid, steroid, flavonoid dan saponin pada ekstrak daun keladi tikus berperan sebagai inhibitor tirosinase. Saponin dapat mencegah kerusakan kulit akibat radikal bebas dari absorpsi sinar UV (Siregar *et al.*, 2019). Steroid memiliki kemampuan menangkal radikal bebas yang dapat mencegah penuaan (Cherian *et al.*, 2009). Flavonoid dapat menghambat proses melanogenesis yang dapat mencegah kerusakan kulit (Chatatikun *et al.*, 2017). Nilai IC_{50} ekstrak etanol daun keladi tikus menunjukkan adanya potensi terhadap aktivitas penghambatan tirosinase.

Tabel 4. Hasil penghambatan tirosinase ekstrak daun keladi dan asam kojat

Bahan Uji	Konsentrasi (mg/mL)	Rata – rata (% inhibisi) ± Standar Deviasi	IC ₅₀ (mg/mL)
Ekstrak daun keladi tikus	1	6,617 ± 1,047	13,307
	2,5	18,401 ± 0,963	
	5	32,059 ± 2,296	
	7,5	32,201 ± 3,491	
	10	36,164 ± 0,221	
Asam kojat	0,00781	7,042 ± 7,802	0,093
	0,01563	14,685 ± 10,795	
	0,03125	24,133 ± 7,479	
	0,0625	31,706 ± 4,332	
	0,125	65,747 ± 1,433	

KESIMPULAN

Ekstrak etanol daun keladi tikus mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin dan steroid. Kadar flavonoid total ekstrak etanol daun keladi tikus 0,7378 ± 0,232. Nilai IC₅₀ ekstrak etanol daun keladi tikus dari reaksi difenolasi yaitu 13,307 mg/mL dan nilai IC₅₀ asam kojat dari reaksi difenolasi yaitu 0,093 mg/mL, sehingga ekstrak etanol daun keladi tikus berpotensi untuk menghambat aktivitas tirosinase.

DAFTAR PUSTAKA

- Adrianta, K. A., Udayani, N. N. W., & Meriyani, H. (2017). Aktivitas Antioksidan Etanol Daun Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme*) Dengan Metode DPPH (1,1-Diphenyl-2-Picryhidrazyl). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 3(1), 2356–4814.
- Aprilliani, A., Suganda, A. G., & Hartati, R. (2018). Uji inhibisi Aktivitas Enzim Tirosinase Beberapa Jenis Tumbuhan Zingiberaceae. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1), 46–58.
- Arifianti, A. E., Anwar, E., & Nurjanah. (2017). Aktivitas Penghambatan Tirosinase Dan Antioksidan Serbuk Rumpun Laut Dari *Sargassum plagyphyllum* Segar Dan Kering. *JPHPI*, 20(20), 3.
- Chairunnisa, S., Wartini, N. M., & Suhendra, L. (2019). Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai Sumber Saponin. *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*, 7(4), 551–560.
- Chang, T. S. (2009). An updated review of tyrosinase inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(6), 2440–2475. <https://doi.org/10.3390/ijms10062440>
- Chatatikun, M., & Chiabchalar, A. (2017). Thai plants with high antioxidant levels, free radical scavenging activity, anti-tyrosinase and anti-collagenase activity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(487), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1994-7>
- Cherian, E., Patani, G., Sudheesh, N. P., & Janardhanan, K. K. (2009). Free-radical scavenging and mitochondrial antioxidant activities of reishi (*Ganoderma lucidum* (Curt: Fr) p. karst and *arogyapacha-trichopus zeylanicus* Gaertn) extracts. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 20(4), 289–308. <https://doi.org/10.1515/JBCPP.2009.20.4.289>
- Direktorat Jendral POM, Depkes RI. (1986). *Sediaan Galenik*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. Halaman 5,6,8-28.
- Direktorat Jendral POM, Depkes RI. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Halaman 31-32.
- Goenka, S., & Toussaint, J. (2020). Citrate-Coated Platinum Nanoparticles Exhibit a Primary Particle-Size Dependent Effect on Stimulating Melanogenesis in Human Melanocytes. *Cosmetics*, 7(4), 88. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7040088>
- Hindun, S., Rusdiana, T., Abdasah, M., & Hindritiani, R. (2017). Potensi Limbah Kulit Jeruk Nipis (*Citrus auronfolia*) Sebagai Inhibitor Tirosinase. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 4(2), 64–69.
- Jakimiuk, K., Sari, S., Milewski, R., Supuran, C. T., Şöhretoğlu, D., & Tomczyk, M. (2022). Flavonoids as tyrosinase inhibitors in in silico and in vitro models: basic framework of SAR using a statistical modelling approach. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 37(1), 421–430. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.2014832>
- Jayantie, D. D., Farida, Y., & Taurhesia, S. (2022). Aktivitas Antioksidan Dan Inhibisi Enzim Tirosinase Ekstrak Etanol Buah Gandaria (*Bouea macrophylla* Griff.) Secara In Vitro. *Pharmacoscript*, 5(1), 62–70.
- Katrin, E., Susanto, Winarno, H., & Novagusda, F. N. (2012). Karakteristika dan Khasiat Daun Keladi Tikus (*Typhonium divaricatum* (L.) Decne) Iradiasi. *Jurnal Ilmiah Aplikasi Isotop Dan Radiasi*, 8(1), 31–42. Retrieved from <http://jurnal.batan.go.id/index.php/jair/article/view/492>
- Kurniasari, A., Anwar, E., & Djajadisatra, 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>
- Leba, M.A.U. (2017). *Buku ajar : Ekstraksi dan Real Kromatografi*. Yogyakarta. Penerbit Deepublish, Desember 2017. X, 112 hlm.; Uk: 14x20 cm.
- Lukitaningsih, E., Mustikawaty, A. A., & Sudarmanto, A. (2013). Homology Modeling dan Molecular Docking Senyawa Aktif dari Bengkoang (*Pachyrrhizus erosus*) sebagai Inhibitor Tirosinase pada Homo sapiens. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(2), 134–141.
- Mawaddah, M., & Susilawati, Y. (2018). Review Artikel: Potensi Tumbuhan Sebagai Whitening Agent. *Farmaka*, 16(2), 598–605.
- Nur, S., Rumiayati, R., & Lukitaningsih, E. (2017). Skrining Aktivitas Antioksidan, Antiaging Dan Penghambatan Tyrosinase Dari Ekstrak Etanolik Dan Etil Asetat Daging Buah Dan Kulit Buah Langsung (*Lansium domesticum* Corr) Secara In Vitro. *Traditional Medicine Journal*, 22(1), 63–72.
- Sari, D. Y., R, W., & AN, T. (2021). Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Jamur Susu Harimau (*Lignosus rhinocerus*). *Jurnal Farmasi Udayana*, 10(1), 23–30. <https://doi.org/10.24843/jfu.2021.v10.i01.p03>
- Sianipar, N. F., Purnamaningsih, R., & Rosaria. (2016). Pengembangan Tanaman Keladi Tikus (*Typhonium Flagelliforme* L.) Asal Indonesia Sebagai Obat Antikanker. *Jurnal Penelitian Dan Pengabdian Masyarakat*, 4(1), 65–74.
- Siregar, I. D., Kusuma, H. S. W., Widowati, W., Marpaung, H. H., Ferdinand, S., Fachrial, E., & Lister, I. N. E. (2019). Antioxidant and Antityrosinase Activities of Ethanolic *Pachyrrhizuserosus* Peel and Tuber Extract. *Majalah Kedokteran Bandung*, 51(2), 75–81. <https://doi.org/10.15395/mkb.v51n2.1628>
- Supriningrum, R., Nurhasnawati, H., & Medina, P. (2017). Penetapa Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Umbi Bawang Tiwai (*Eleutherine palmifolia* L. Merr) Berdasarkan Ukuran Serbuk Simplisia. *Media Sains*, 10(1), 42–46.
- Syafruddin. (2018). Pengaruh Ekstrak Daun Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme*) Terhadap Aktivitas Antimutagenik Pada Mencit (*Mus musculus*) Dengan Menggunakan Metode Mikronukleus Assay. *Media Farmasi*, 16(1), 35–44.
- Utami, N., Devy, L., & Arianto, A. (2016). Growth and Yield Response of Rodent Tuber (*Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume) under Different Light Intensities and Concentrations of Paclotrazol. *Jurnal Jamu Indonesia*, 1(3), 29–35. <https://doi.org/10.29244/jjdn.v1i3.30641>
- Utami, Rahmi. (2014). Inhibitor Tirosinase Ekstrak Metanol Berbagai Bagian Pohon Jabon Dan Mangium. Departemen Hasil Hutan Fakultas Kehutanan Institut Pertanian Bogor Bogor.
- Wimpy, & Harningsih, T. (2017). Uji Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Sarangsemut (*Myrmecodia Pendans*) Dan Ekstrak Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd) Dengan Metode DPPH. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, 35–41.
- Zakiyana, Y., Supriatno, & Medawati, A. (2010). Efek ekstrak etanol daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) pada invasi sel kanker lidah manusia (SP-C1) in vitro. *Mutiara Medika*, 10(2), 160–166.