

**OPTIMASI TRANSETOSOM EKSTRAK KULIT BUAH
DELIMA (*PUNICA GRANATUM L.*) MENGGUNAKAN
PENDEKATAN DESAIN FAKTORIAL SEBAGAI
PENANGANAN HIPERPIGMENTASI**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



OLEH :

**MUHAMMAD DANIL
08061182126018**

JURUSAN FARMASI

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN
ALAM UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2025

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Optimasi Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima
(*Punica Granatum L.*) Menggunakan Pendekatan
Desain Faktorial Sebagai Penanganan

Nama Mahasiswa : Muhammad Danil

NIM : 08061182126018


Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 18 Desember 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 30 Desember 2024

Pembimbing:

1. Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc
NIP. 198605282012121005


(.....)

Pembahas:

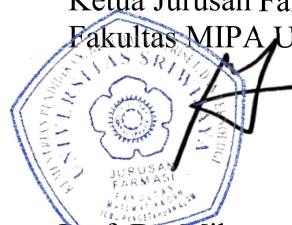
1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si
NIP. 197103101998021002


(.....)

2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si
NIP. 197010011999031003


(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima
(*Punica Granatum L.*) Menggunakan Pendekatan
Desain Faktorial Sebagai Penanganan

Nama Mahasiswa : Muhammad Danil

NIM : 08061182126018


Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 7 Januari 2025 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 7 Januari 2025

Pembimbing:

2. Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc
NIP. 198605282012121005



(.....)

Pembahas:

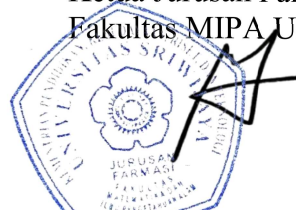
3. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si
NIP. 197103101998021002


(.....)

4. Dr. Nirwan Syarif, M.Si
NIP. 197010011999031003


(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.
NIP. 196807231994032003

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama Mahasiswa : Muhammad Danil
NIM : 08061182126018
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 30 Desember 2024

Penulis,



Muhammad Danil

NIM. 08061182126018

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKSI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIK**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Muhammad Danil
NIM : 08061182126018
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif” (Non Exclusively Royalty-Freeright) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Optimasi Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.) Menggunakan Pendekatan Desain Faktorial Sebagai Penanganan Hiperpigmentasi” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 30 Desember 2024

Penulis,



Muhammad Danil
NIM. 08061182126018

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap.”

(Q.S. Al-Insyirah: 5-8)

“Barangsiapa menjadikan mudah urusan orang lain, niscaya Allah akan memudahkan urusannya di dunia dan akhirat.”

(HR. Muslim)

“Dan (ingatlah juga), tatkala Tuhanmu memaklumkan; “Sesungguhnya jika kamu bersyukur, pasti kami akan menambah (nikmat) kepadamu, dan jika kamu mengingkari (nikmat-ku), maka sesungguhnya azab-ku sangat pedih”.

(Q.S. Ibrahim : 7)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Ayah, Ibu, Aak, Abang, Mas, keluarga besar, dosen, sahabat, almamater, dan orang-orang terkasih disekelilingku yang selalu memberikan doa serta semangat.

Motto:

“Hidup Seperti Tangga, Langkah Keatas Menuju Mimpi ”

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.) Menggunakan Pendekatan Desain Faktorial Sebagai Penanganan Hiperpigmentasi”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua tercinta, yaitu Ayah (Rustam Fahmi) dan Ibu (Kartini) yang selalu mendo'akan setiap langkah putramu agar semuanya berjalan dengan lancar, selalu memberikan motivasi, memberikan nasehat, kasih sayang, perhatian, dukungan material sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini sampai selesai.
3. Kakak-kakakku tersayang, yaitu kak Aan, kak Indra, kak Angga, kak Indi yang selalu mendoakan, memberi semangat dan dukungan kepadaku
4. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E., M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang memadai sehingga penyusunan tugas akhir ini berjalan dengan lancar.
5. Bapak Dr. apt. Shaum Shiyani, M.Sc., selaku dosen pembimbing utama yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, memberikan semangat, doa, nasihat, dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini dengan

baik. Terima kasih sudah mau menerima baik buruk sifat penulis selama perkuliahan hingga skripsi ini selesai.

6. Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si. Apt., selaku pembimbing akademik yang telah memberikan banyak bimbingan dan arahan kepada penulis sejak awal masuk perkuliahan hingga lulus dan mendapatkan gelar Sarjana Farmasi
7. Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si. Apt., dan Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. selaku dosen pembahas dan penguji atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi.
8. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu apt. Herlina, M.Kes., Ibu apt. Indah Soliha, M.Si., Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si., Prof. Dr. Miksusanti, M.Si., Ibu Prof. Dr Elfita, M.Si., Ibu apt. Viva Starlista, M.Farm., Ibu apt. Sternatami Liberitera, M. Farm., Ibu Laida Netti Mulyani, M.Si., Ibu Vitri Agustiarini, M. Farm., Apt, Ibu Rennie Puspa N., M. Farm. Klin., Apt., Ibu Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D., Apt., Ibu Elsa Fitri Apriani, M. Farm., Apt., Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si. Apt., Bapak Dr. apt. Shaum Shiyani, M.Sc., Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Si., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
9. Seluruh staff administrasi (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Sahabat-sahabat penulis (Cumlaude Aamiin) yaitu Lucyana Natasya, Ananda Putri Abellia, dan Nyimas Fatiha yang selalu berjuang bersama sejak pertama farmasi melewati susah senangnya farmasi, selalu memberikan motivasi, semangat, dan solusi setiap permasalahan yang ada, serta menghibur dengan canda tawa yang tidak akan pernah dilupakan. Semoga kita selalu berhubungan baik sampai kapanpun dengan pencapaian masing-masing.
11. Sahabat SMA penulis Febri, Pascal, Richard, Irvan, Fauzan, Dygta, Farhan dan Izzudin yang tetap berhubungan baik hingga saat ini saling mendukung, mensupport, dan menghibur penulis.

12. Sahabat terbaik penulis sejak SMP (Betigo Anti Wacana) Renaldi Indarto dan Tri Saputra yang tetap berhubungan baik hingga saat ini, Selalu memberikan motivasi, semangat, dan solusi setiap permasalahan yang ada serta menjadi teman bercerita keluh kesah dan selalu menghibur penulis tidak kenal waktu sampai saat ini.
13. Kakak asuh penulis kak Puspa Triana yang telah membimbing sejak awal, selalu memberi bantuan, saran, nasihat, dan semangat selama perkuliahan dengan sabar dan ikhlas. Semoga ilmu yang kakak berikan menjadi ladang pahala bagi kakak.
14. Adik asuh penulis Gita, Naysha, dan Taliyah yang turut memberi semangat dan doa agar semua yang dilewati penulis dipermudah.
15. Teman seperjuangan Farmasi 2021 kelas A dan B yang telah berjuang bersama dan mengukir kisah dengan kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan. *See you on top guys!*
16. Seluruh mahasiswa farmasi Angkatan 2018, 2019, 2020, 2022, 2023, dan 2024 yang turut memberikan cerita-cerita kehidupan farmasi selama perkuliahan.
17. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu-persatu dan telah banyak membantu serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 30 Desember 2024

Penulis



Muhammad Danil

NIM. 08061182126018

**Optimization of Pomegranate Peel Extract (*Punica Granatum L.*)
Transethosome Using Factorial Design Approach as Hyperpigmentation
Treatment**

**Muhammad Danil
08061182126018**

ABSTRACT

Pomegranate (*Punica granatum L.*) peel has been proven to contain secondary metabolites, one of which is the phenolic group in the form of ellagic acid which has potential ability as a treatment for hyperpigmentation. The deformability and elasticity of transethosomes can penetrate the stratum corneum and increase the transfer of active substances in skin permeability. This study aims to determine the optimum formula of transethosomes from variations of 96% ethanol concentrations of 20% and 40% with tween 80 concentrations of 0.5% and 0.75%. Pomegranate peel extract was extracted using the USG Assisted Extraction (UEA) method. Transethosomal nanovesicles were encapsulated using the thin layer hydration method. Optimization was carried out using the 22 factorial design method using the Design Expert 12® program against the response of encapsulation efficiency values, zeta potential, particle size and polydispersity index. The optimum formula was characterized in the form of encapsulation efficiency, zeta potential, particle size, polydispersity index, %EE decrease and pH decrease, then the optimum formula was carried out using one sample t-Test. The total phenolic content of pomegranate peel extract was 155.495 mg GAE/g with a percentage of 15.5495%. Based on the Design Expert 12® analysis, the optimum transethosome formula was obtained at an ethanol concentration of 40% and tween 0.511% with an encapsulation efficiency value of 93.91%, particle size of 157.36 nm, zeta potential -19.73, Polydispersity Index 0.257, %EE decrease 2.403 and pH change 0.33. Based on the results obtained, the optimum transethosome formula has characterization results

Keywords: Pomegranate Peel, Factorial Design, Phenolic, Transethosome, Ellagic Acid

Optimasi Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima (*Punica Granatum L.*)

Menggunakan Pendekatan Desain Faktorial Sebagai Penanganan

Hiperpigmentasi

Muhammad Danil

08061182126018

ABSTRAK

Kulit buah delima (*Punica granatum L.*) terbukti mengandung metabolit sekunder salah satunya golongan fenolik berupa *ellagic acid* yang memiliki kemampuan potensial sebagai penanganan hiperpigmentasi. Kemampuan deformabilitas dan elastisitas transetosom dapat menembus stratum korneum dan membuat transfer zat aktif meningkat dalam permeabilitas kulit. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan formula optimum transetosom dari variasi etanol 96% konsentrasi 20% dan 40% dengan tween 80 konsentrasi 0,5% dan 0,75%. Ekstrak kulit buah delima diekstraksi dengan metode *ultrasound assisted extraction (UAE)*. Nanovesikel transetosom dienkapsulasi menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Optimasi dilakukan dengan metode desain faktorial 2^2 menggunakan program *Design Expert 12*[®] terhadap respon nilai efisiensi enkapsulasi, zeta potensial, ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Formula optimum dilakukan karakterisasi berupa efisiensi enkapsulasi, zeta potensial, ukuran partikel, indeks polidispersitas, penurunan %EE dan penurunan pH kemudian formula optimum diverifikasi menggunakan *one sample t-Test*. Kadar total fenolik ekstrak kulit buah delima sebesar 155,495 mg GAE/g dengan persentase sebesar 15,5495%. Berdasarkan analisis *Design Expert 12*[®], didapatkan formula optimum transetosom pada konsentrasi etanol 40% dan tween 0,511% dengan nilai efisiensi enkapsulasi 93,91%, ukuran partikel 157,36 nm, zeta potensial -19,73, Indeks Polidispersitas 0,257, Penurunan %EE 2,403 dan perubahan pH 0,33. Berdasarkan hasil yang diperoleh, formula optimum transetosom memiliki hasil karakterisasi dan stabilitas yang baik serta dapat berpotensi sebagai penanganan hiperpigmentasi.

Kata Kunci: Kulit Buah Delima, Desain Faktorial, Fenolik, Transetosom, *Ellagic Acid*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERNYATAAN KEASILIAN KARYA ILMIAH	ii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tanaman Delima Merah (<i>Punica granatum L.</i>).....	6
2.1.1 Taksonomi dan Morfologi Delima Merah.....	6
2.1.2 Kandungan Kimia Tanaman.....	7
2.1.3 Efek Farmakologi.....	8
2.2 Ekstraksi.....	9
2.3 Kulit.....	9
2.3.1 Epidermis.....	11
2.3.2 Dermis.....	11
2.3.3 Hipodermis(Subkutis).....	11
2.4 Hiperpigmentasi.....	12
2.5 Whitening Agent.....	13
2.6 Melanogenesis.....	14
2.7 Inhibisi Tirosinase.....	15

2.8	Transetosom.....	16
2.9	Mekanisme Penetrasi Transetosom.....	17
2.10	Bahan Pembentuk Transfersom.....	20
2.10.1	Fosfolipid.....	20
2.10.2	<i>Edge Activator</i>	21
2.10.3	Etanol.....	23
2.11	Pembuatan Transetosom.....	23
2.12	Karakterisasi Transetosom.....	25
2.12.1	Distribusi Ukuran Partikel dan Zeta Potensial.....	25
2.12.2	Stabilitas.....	26
2.12.3	Penentuan Efisiensi Enkapsulasi.....	26
2.13	Design Faktorial.....	27
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		28
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	28
3.2	Alat dan Bahan.....	28
3.2.1	Alat.....	28
3.2.2	Bahan.....	28
3.3	Prosedur Penelitian.....	29
3.3.1	Identifikasi Simplisia.....	29
3.3.2	Ekstraksi Kulit Buah Delima.....	29
3.3.3	Karakterisasi Ekstrak.....	30
3.3.3.1	Uji Organoleptik.....	30
3.3.3.2	Penentuan Kadar Air.....	31
3.3.3.3	Kadar Sari Larut Dalam Air.....	31
3.3.3.4	Kadar Senyawa Larut Dalam Etanol.....	31
3.3.3.5	Kadar Abu Total.....	32
3.3.4	Analisis LC-HRMS.....	32
3.3.5	Penetapan Kadar Total Fenolik Ekstrak Kulit Buah Delima....	33
3.3.5.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	33
3.3.5.2	Pengukuran Larutan Seri Standar Asam Galat.....	33
3.3.5.3	Penetapan Kadar Fenolik.....	33
3.3.6	Optimasi Formula Transetosom.....	34
3.3.7	Pembuatan Transfersom.....	34
3.3.8	Karakteristik Transetosom.....	38

3.3.8.1 Uji Organoleptik.....	38
3.3.8.2 Uji Efisiensi Enkapsulasi Transetosom.....	38
3.3.8.3 Uji Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial.....	38
3.3.9 Penentuan Formula Optimum.....	39
3.3.10 Karakteristik Formula Optimum.....	39
3.3.10.1 Uji Stabilitas Transetosom.....	39
3.3.11 <i>One Sample t-Test</i>	40
3.3.12 Analisis Data.....	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	43
4.1 Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima.....	43
4.1.1 Uji Organoleptik.....	43
4.1.2 Kadar Sari Larut Air dan Kadar Sari Larut Etanol.....	44
4.1.3 Kadar Air.....	44
4.1.4 Kadar Abu Total.....	46
4.1.5 Hasil Analisis LC-HRMS.....	48
4.1.6 Hasil Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Fenolik.....	48
4.1.7 Hasil Penentuan Kurva Baku.....	49
4.1.8 Hasil Penentuan Kurva Baku.....	50
4.2 Karakterisasi Empat Formula Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima.....	50
4.2.1 Hasil Transetosom.....	50
4.2.2 Hasil Karakterisasi Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima...51	
4.2.2.1 Hasil Analisis %EE.....	51
4.2.2.2 Hasil Analisis Ukuran partikel.....	57
4.2.2.3 Hasil Analisis Zeta Potensial.....	61
4.2.2.4 Hasil Analisis Indeks Polidispersitas.....	65
4.3 Penentuan Formula Optimum Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima.....	69
4.3.1 Penentuan Formula Optimum.....	69
4.3.2 Analisis Formula Optimum SPSS.....	70
4.3.3 Karakterisasi Formula Optimum Transetosom.....	71
4.3.3.1 Organoleptik.....	71
4.3.3.2 Efisiensi Penjerapan dan Ukuran Partike.....	72
4.3.3.3 Nilai Zeta Potensial dan Indeks Polidispersitas (PDI)....	73
4.3.3.4 Uji Stabilitas.....	73

4.3.4 <i>One Sample t-Test</i>	75
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	77
5.1 Kesimpulan.....	77
5.2 Saran.....	78
DAFTAR PUSTAKA	79
LAMPIRAN	86
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	113

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman Buah Delima Merah.....	6
Gambar 2. Struktur Ellagic Acid.....	8
Gambar 3. Struktur Kulit.....	10
Gambar 4. Struktur Transetosom.....	17
Gambar 5. Mekanisme Penetrasi Transetosom.....	18
Gambar 6. Struktur Phospolipon 90 G.....	21
Gambar 7. Struktur Tween 80.....	22
Gambar 8. Struktur Etanol.....	23
Gambar 9. (a) Proses Pembuatan Lapis Tipis (b) Terbentuknya Lapis Tipis.....	36
Gambar 10. (a) Proses Hidrasi Lapis Tipis (b) Terbentuk Hidrasi Lapis Tipis....	36
Gambar 11. Grafik Kurva Baku Asam Galat.....	49
Gambar 12. Suspensi Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima.....	50
Gambar 13. Kurva <i>predicted vs actual respon %EE</i>	53
Gambar 14. Grafik (a) Normal Plot (b) Pareto Chart.....	54
Gambar 15. Grafik (a) Interaksi (b) <i>3D Surface</i>	55
Gambar 16. Kurva <i>predicted vs actual respon %EE</i>	58
Gambar 17. Grafik (a) Normal Plot (b) Pareto Chart.....	58
Gambar 18. Grafik (a) Interaksi (b) <i>3D Surface</i>	59
Gambar 19. Kurva <i>predicted vs actual respon %EE</i>	62
Gambar 20. Grafik (a) Normal Plot (b) Pareto Chart.....	63
Gambar 21. Grafik (a) Interaksi (b) <i>3D Surface</i>	64
Gambar 22. Kurva <i>predicted vs actual respon %EE</i>	66
Gambar 23. Grafik (a) Normal Plot (b) Pareto Chart.....	71
Gambar 24. Grafik (a) Interaksi (b) <i>3D Surface</i>	71
Gambar 25. (a) Formula optimum Transetosom, (b) siklus 3 (c) siklus 6.....	74

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rancangan Formula.....	34
Tabel 2. Formulasi Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima.....	35
Tabel 3. Hasil Karakterisasi Ekstrak Kulit Buah Delima.....	43
Tabel 4. Identifikasi Senyawa Menggunakan LC-HRMS.....	47
Tabel 5. Hasil Pengukuran Abs Asam Galat Panjang Gelombang Maksimum 756 nm.....	49
Tabel 6. Hasil Karakterisasi Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima.....	51
Tabel 7. Hasil Analisis Statistik Respon %EE Optimasi Desain Faktorial.....	52
Tabel 8. Analisis Model Berdasarkan ANOVA pada Hasil %EE.....	56
Tabel 9. Persamaan Regresi %EE.....	56
Tabel 10. Hasil Analisis Statistik Respon Ukuran Partikel.....	57
Tabel 11. Analisis Model Berdasarkan ANOVA pada Hasil Ukuran Partikel.....	60
Tabel 12. Persamaan Regresi Ukuran Partikel.....	60
Tabel 13. Hasil Analisis Statistik Respon Zeta Potensial.....	61
Tabel 14. Analisis Model Berdasarkan ANOVA pada Hasil Zeta Potensial.....	65
Tabel 15. Persamaan Regresi Zeta Potensial.....	65
Tabel 16. Hasil Analisis Statistik Respon Zeta Potensial.....	66
Tabel 17. Analisis Model Berdasarkan ANOVA pada Hasil PDI.....	68
Tabel 18. Persamaan Regresi PDI.....	68
Tabel 19. Formula Optimum Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima.....	70
Tabel 20. Hasil penentuan %CV Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima.....	70
Tabel 21. <i>Test of Normality</i> SPSS	71
Tabel 22. <i>One Way ANOVA</i>	71
Tabel 23. Karakterisasi Formula Optimum Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima.....	72
Tabel 24. Hasil Cycling Test Formula Optimum Transetosom	74
Tabel 25. <i>Test of Normality</i> SPSS	76
Tabel 26. <i>One Sample t-Test</i>	76

LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	86
Lampiran 2. Skema Kerja Pembuatan Transetosom	87
Lampiran 3. Perhitungan Bahan.....	89
Lampiran 4. Panjang Gelombang Maksimum, Perhitungan Larutan Standar Asam Galat dan Replikasi Absorbansi Fenolik.....	90
Lampiran 5. Penentuan Kadar Total Fenolik Ekstrak Kulit Buah Delima	92
Lampiran 6. Sertifikat CoA Phospolipon 90 G.....	93
Lampiran 7. Sertifikat CoA Tween 80.....	94
Lampiran 8. Sertifikat CoA Etanol 96%.....	95
Lampiran 9. Sertifikat CoA Asam Galat.....	96
Lampiran 10. Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Delima.....	97
Lampiran 11. Dokumentasi Penelitian.....	103
Lampiran 12. Dokumentasi Karakterisasi Ekstrak Kulit Buah Delima.....	104
Lampiran 13. Dokumentasi Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima.....	105
Lampiran 14. Dokumentasi Pengujian.....	107
Lampiran 15. Hasil Uji Stabilitas.....	108
Lampiran 16. Perhitungan Efisiensi Penjerapan Transetosom.....	110
Lampiran 17. Hasil Karakterisasi Formula Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima.....	110
Lampiran 18. Hasil Optimasi Formula Transetosom Ekstrak Kulit Buah Delima.....	110
Lampiran 19. Hasil Karakterisasi Formula Optimum Ekstrak Kulit Buah Delima.....	111
Lampiran 20. Hasil Analisis <i>One Sample t-Test</i> Formula Optimum.....	112

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Paparan sinar UV dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan hiperpigmentasi. Paparan sinar UV merangsang aktivitas enzim tirosinase dan meningkatkan jumlah melanosit yang menghasilkan melanin. Hal ini menyebabkan peningkatan transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit. Pembentukan melanin yang dalam jumlah besar dan jumlah melanin yang abnormal akan menyebabkan bercak hiperpigmentasi sehingga membuat kulit tampak kusam dan gelap. Produksi melanin berlebih dapat dikurangi dengan menghambat aktivitas enzim tirosinase serta proses transfer tirosinase.

Reaksi pencoklatan yang melibatkan tirosinase dapat dihambat oleh senyawa penghambat reaksi enzimatik, berupa ion dikenal sebagai inhibitor tirosinase. Mekanisme penghambatannya meliputi penghalangan proses oksidasi L-DOPA oleh enzim tirosinase, di mana inhibitor bertindak sebagai pengelut ion tembaga (Cu) dalam struktur enzim tirosinase. Kemampuan katalitik enzim tirosinase menjadi berkurang dengan hilangnya Cu dari aktivitas enzim sehingga dopakrom tidak terbentuk dengan berkurangnya kepekatan warna coklat yang ditimbulkan (Sagala *et al.* 2019)

Penggunaan *skincare* menjadi pilihan alternatif dalam memperbaiki kerusakan pada kulit seperti kulit kusam dan hiperpigmentasi. Hidrokuinon merupakan bahan aktif yang paling populer digunakan dalam produk kosmetik pemutih. Senyawa hidroksifenolik ini bekerja menghambat sintesis melanin

melalui penghambatan produksi enzim tirosinase.(Soyata dan Chaerunisaa. 2021). Namun, walaupun terbukti efektif sebagai senyawa yang mampu menghambat *tyrosinase*, hidrokuinon mempunyai efek negatif yaitu merusak kemampuan hidup sel, degradasi melanosome dan penghancuran melanosit (Siahaan *et al.* 2017).

Mengingat efek samping yang dapat ditimbulkan oleh penggunaan hidrokuinon, diperlukan pencarian alternatif bahan yang lebih aman bagi kesehatan. Salah satu pendekatan yang dapat dilakukan adalah dengan memanfaatkan bahan aktif pencerah kulit yang berasal dari alam. Buah delima (*Punica granatum L.*) dikenal memiliki berbagai manfaat, termasuk pada bagian kulitnya. Kulit buah delima merah mengandung senyawa polifenol yang kuat, seperti punicalin, pedunculagin, asam galat, dan asam elagat (Wijanti *et al.*, 2023). Senyawa-senyawa ini telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi serta kemampuan menghambat enzim tirosinase, sehingga berpotensi digunakan dalam pengobatan hiperpigmentasi. Ekstrak kulit delima menghambat aktivitas jamur tirosinase dengan nilai IC_{50} 3,66 $\mu\text{g/ml}$ dimana penghambatan tirosinase ekstrak kulit delima lebih besar dibandingkan arbutin IC_{50} 34,66 $\mu\text{g/ml}$ (Allgisna *et al.* 2021). *Ellagic acid* sebagai senyawa identitas dari kulit delima adalah senyawa fenolik alami yang merupakan bentuk terhidrolisis dari *ellagitannin* (Yoshimura *et al.* 2005). Asam alegat memiliki kemiripan struktur dengan hidrokuinon dimana asam alegat mengandung Mengandung empat gugus hidroksil (-OH) dan dua gugus laktone sedangkan hidrokuinon Dua gugus hidroksil (-OH).

Pengembangan produk farmasi dari *ellagic acid* saat ini masih sulit dilakukan menurut *the Biopharmaceutics Classification System* (BCS), menerangkan *ellagic acid* memiliki kelarutan rendah dan bioavailabilitas yang rendah (Zuccari *et al.* 2020). Guna meningkatkan bioavailabilitas rute transdermal melalui kulit dapat digunakan. Pendekatan nanoteknologi secara luas menunjukkan potensi besar dalam memodifikasi kelarutan dan permeabilitas *ellagic acid* agar dapat menembus *stratum corneum*. *Stratum corneum* sebagai tantangan utama yang bersifat hidrofobik diatasi dengan pengembangan sistem penghantaran pada jalur transdermal seperti transetosom. Sistem ini lebih stabil dan memiliki kemampuan penetrasi kulit yang lebih baik dibandingkan dengan vesikel lain.

Transetosom dengan karakteristik yang baik memiliki ukuran partikel yang kecil dan efisiensi penjerapan yang besar sehingga jumlah obat yang dapat dihantarkan juga besar. Optimasi konsentrasi etanol dan surfaktan (*edge activator*) dalam formulasi transetosom perlu dilakukan. Kombinasi etanol dan *edge activator* yang menyebabkan penataan ulang lipid bilayer dan mempunyai elastis vesikel yang besar (Mishra *et al.* 2019). Etanol dalam transetosom berperan sebagai peningkat penetrasi dengan meningkatkan fluiditas lipid di *stratum korneum* dan mengurangi densitas lipid pada kulit, memungkinkan sistem transetosom menembus *stratum korneum*. Studi stabilitas menunjukkan bahwa transetosom lebih stabil dibandingkan dengan transferosom dan etosom (Esposito *et al.* 2022).

Transetosom dapat menggunakan metode hidrasi lapis tipis dan mengembangkan vesikel dengan penjeratan yang baik. Penggunaan konsentrasi etanol 40% dan tween 80 sebesar 0,75% menurut formula optimum pada penelitian Gadad *et al.* (2020) dan Anwar *et al.* (2018) dengan hasil ukuran partikel sekitar 186,2 nm, Polidispersity Indeks sebesar 0,271 sedangkan untuk efisiensi enkapsulasi sekitar $71,90 \pm 0,29$ serta zeta potensial sebesar $-30,09 \pm 0,46$ mV. Konsentrasi etanol 20%-35% dan tween 80 0,2%-0,4% menurut formula optimum pada penelitian (Abdulbaqi et al. 2018) memperoleh hasil zeta potensial sebesar -20 mV, indeks polydispersitas sebesar 0,3 dan ukuran partikel sebesar 150 nm.

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, penelitian dilakukan untuk mengoptimalkan formula transetosom ekstrak kulit buah delima dengan memvariasikan konsentrasi fosfolipid dan edge activator menggunakan metode desain faktorial 2^2 . Formulasi ini menggunakan perangkat lunak Design-Expert 12® karena menyediakan panduan yang mempermudah proses pengembangan serta dapat disesuaikan dengan tujuan desain eksperimen (DoE). Formula optimum ditentukan berdasarkan nilai hasil persentase efisiensi enkapsulasi (%EE), zeta potensial, polidispersitas indeks dan uji stabilitas transetosom.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik ekstrak kulit buah delima sebagai senyawa bioaktif dari transetosom?
2. Bagaimana Optimasi formula optimum dari transetosom ekstrak kulit buah delima yang dihasilkan menggunakan pendekatan desain faktorial?

3. Bagaimana hasil karakteristik formula optimum transetosom dari ekstrak kulit buah delima dalam hal %EE, indeks polidispersitas (PDI), ukuran partikel, zeta potensial dan stabilitas?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk menganalisis karakteristik ekstrak kulit buah delima sebagai senyawa bioaktif dari transetosom.
2. Mengetahui optimasi formula optimum dari transetosom ekstrak kulit buah delima yang dihasilkan menggunakan pendekatan desain faktorial
3. Mengetahui bagaimana karakteristik formula optimum transetosom dari ekstrak kulit buah delima dalam %EE, indeks polidispersitas (PDI), ukuran partikel, zeta potensial dan stabilitas.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini untuk menjadi penanganan alternatif dari masalah peningkatan sintesis melanin yang menjadi penyebab warna kulit menjadi gelap dan alternatif bahan pemutih kulit alami yang aman bagi kulit dengan pemanfaatan nanoteknologi sistem penghantaran obat transetosom dengan variasi etanol dan surfaktan terbaik agar serta dapat menjadi penemuan baru mengenai sediaan dari transetosom kulit buah delima (*Punica granatum* L.) sehingga dapat dikembangkan sebagai sediaan kosmetika yang dapat dipasarkan

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulbalqi, I.M., Darwis, Y., Assi, R.A., Karim, N.A. (2018). *Transethosomal Gels As Carriers For The Transdermal Delivery Of Colchicine: Statistical Optimization, Characterization, And Ex Vivo Evaluation, Drug and Therapy*. Drug Design Development and Therapy. 12: 795-813.
- Abdulbalqi, I.M., Darwis, Y., Assi, R.A., Karim, N.A. (2016). Nanocarriers Etosomal: Dampak Konstituen Dan Teknik Formulasi Pada Sifat Etosomal, Studi In Vivo, Dan Uji Klinis. *Journal Internasional Nanomedicine*. (11): 2279-2304.
- Agustini, T., and Nurdianti, L. (2019). Formulasi dan Karakterisasi SNE (*Self Nanoemulsion*) Buah Kurma Muda Sebagai Antiinfertilitas. *Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 19(2), 178.
- Al Shuwaili, A. H., Rasool, B. K. A. and Abdulrasool, A. A. 2016, *Optimization of elastic transetosomes formulations for transdermal delivery of pentoxifylline*, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 101–114.
- Allgisna, K.N., Hindum, S., & Ranttika, N. (2021). Review: Perbandingan Beberapa Ekstrak Kulit Buah sebagai Anti-hiperpigmentasi. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 3(2): 335-342.
- Altamimi, M. A., Hussain, A., AlRajhi, M., Alshehri, S., Imam, S. S., & Qamar, W. (2021). *Luteolin-Loaded Elastic Liposomes for Transdermal Delivery to Control Breast Cancer: In Vitro and Ex Vivo Evaluations. Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 14(11): 1143.
- Ambarwati, R., & Yulianita, Y. (2022). Formulasi Transfersom Ekstrak Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius*. R) dengan Variasi Konsentrasi Fosfolipid dan Tween 80 Sebagai Pembentuk Vesikel. *Lambung Farmasi, Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 3(2), 261-267.
- Andriani, R., Muhammad H. M., Irmayani J., Vica A., Adryan F. (2021). Review Jurnal: Pemanfaatan Etosom Sebagai Bentuk Sediaan Patch *Journal. Farmasains*. 8 (1). 45-57.
- Anjani, N. dan Laksmiani, N. (2022). Potensi Isokuersetin Sebagai Agen Antihiperpigmentasi Secara *In Silico* dengan Metode *Molecular Docking*. *Prosiding Workshop dan Seminar Nasional Farmasi*. 1(1) : 171-181

- Apriani E.F., Fitriya, Hanifah H. (2022). Formulation and Characterization of transetosomal Containing Breadfruit Leaves (*Artocarpus altilis* (Park.) Fsb.). Ethanollic Extract. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 12(2): 112-121.
- Ariawa, D. C., Suradnyana, I. G. M., & Suena, N. M. D. S. (2024). *Formulation of Lerak Liquid Extract (Sapindus rarak DC.) as a Biosurfactant for Facial Soap*. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 1-11.
- Ascenso, A., Raposo, S., Batista, C., Cardoso, P., Mendes, T., Praca, F.G., Bentley, M.V.L.B, Simoes, S. (2015). *Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transetosoms*. *International journal of nanomedicine*.10(1). 5825-5837.
- Azzahra, L., Mitaz, S.R., & Sriwidodo (2020). *Formulation, Characterization, and Herbal Drug Delivery Applications of Ethosome, transetosome, and transetosom*. *Indonesian Journal of Pharmaceutics*. 3(2): 112-123
- Chang, T.S. (2009). *An Updated Rewview of Tyrosinase Inhibitors*. *International Journal of Molecular Sciences*. 10(6): 2440-2475.
- Chowdary, P., Padmakumar, A., & Rengan, A.K. (2023). Exploring the potential of transetosoms in therapeuticdelivery: A comprehensive review. *Biomaterials and Applications*. 4(2):1-20
- Dalimunthe, G.I., & Syahputra, R.A. (2021). *Edge Activator: Effect of Concentration Variation of Tween 80 on Characteristics and Rate of Difusion transetosome sodium diclofenac*. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*. 3(2): 79-82.
- Darajat, N. Z., Chaerunisaa, A., Abdassah, M. (2023). transetosome sebagai Pembawa Obat Topikal: Formulasi dan Karakterisasi. *Jurnal Farmasi Galenika*, 9(1): 41-54.
- Desmedt, B., Courselle, P., De, B.J., Rogiers, Grosber, M., & Deconinck, E. (2016). *Overview Of Skin Whitening Agents With An Insight Into The Illegal Cosmetic Market In Europe*.*Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 30(6): 43–50.
- Esposito, E., Calderan, L., Galvan, A., Cappelozza, E., Dreschler, M., Mariani, P., Pepe, A., Sguizzato, M., Vigato, E., Dalla Pozza, E., & Malatestam, M.

- (2022). Ex Vivo Evaluation of Ethosomes and transetosomes Applied on Human Skin: A Comparative Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23).
- Evifania, R.D., Apridamayanti, P., & Sari, R. (2020). Uji Parameter Spesifik dan Non Spesifik Simplisia Daun Senggani (*Melastommalabathricum L.*). *Jurnal Cerebellum*. 6(1):17-20
- Febrianti, D.R. Mahrita. Ariani, N. Putra, A.M. & Noorcahyati. (2019). Uji Kadar Sari Larut Air dan Kadar Sari Larut Etanol Daun Kumpai Mahung (*Eupatorium inulifolium H.B.&K.*). *Jurnal Pharmascience*. 6(2): 19-24.
- Gadad, A.P., Patil, A.S., Singh, Y., Dandagi, P.M., Bolmal, U.B., & Basu, A. (2020). Pengembangan dan Evaluasi Transetosom yang Dimuat Flurbiprofen untuk meningkatkan Pengiriman Transdermal. *Indian J Pendidikan dan Penelitian Farmasi*, 54 (4), 954-62.
- Gilaberte, Y., Prieto-Torres, L., Pastushenko, I., & Juarranz, Á. 2016, *Anatomy and Function of the Skin, Nanoscience in Dermatology*, 1–14.
- Hoffman E, Schwarz A, Fink J, Kamolz L-P, Kotzbeck P. (2023). *Modelling the Complexity of Human Skin In Vitro. Biomedicines*. 11(3): 794.
- Huang, Q., Chai, W.M., Ma, Z., Deng, W.L., Wei, Q.M., Song, S., Zou, Z.R., & Peng, Y.Y. (2019). *Antityrosinase mechanism of ellagic acid in vitro and its effect on mouse melanoma cells. Journal of Food Biochemistry*. 43(11): 1-9.
- Kalangi, J.R. (2013). Histofisiologi Kulit. *Jurnal Biomedik (JBM)*. 5(3) : 12-20
- Kassab, M.M. (2022). *The Use of One Sample t-Test in The Real Data. Journal of Advances in Mathematics*. 21(1) : 134-138
- Kandylys, P., and Kokkinomagoulos. (2020). *Food Applications and Potential Health Benefits of Pomegranate and Its Derivates. Foods*. 9(2): 1-21.
- Kaur G, Mehta SK. (2017). *Developments of Polysorbate (Tween) based Micro emulsions: Preclinical drug delivery, toxicity and antimicrobial applications. International Journal of Pharmaceutics*. 529(1): 60-134.

- Kepel, B. J. and Bodhi, W. (2020). Standarisasi Parameter Spesifik dan Non-Spesifik Ekstrak Rimpang Lengkuas Merah (*Alpinia Purpurata* K. Schum) sebagai Obat Antibakteri. *Jurnal e-Biomedik*, 8(1), 63–67.
- Kuncahyo, I., Resmi, J. K. and Muchalal, M. (2021). Pengaruh Perbandingan Tween 80 dan Fosfatidilkolin Pada Formulasi Transfersom Naringenin dan Kajian Permeasi Berbasis Hidrogel, *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(3): 327.
- Latifa, N. Mulqie, L. & Hazar, S. (2022). Penetapan Kadar Sari Larut Air Dan Kadar Sari Larut Etanol Simplisia Buah Tin (*Ficus carica L.*). 2(2): 1-4.
- Lavers, I. 2017, *Exploring skin anatomy, function and site-specific treatment options. Aesthetic Nursing*, 6(4).
- Lumempouw, L. Suryanto., & E. Paendong, J.E. (2012). Aktivitas Anti UV-B Ekstrak Fenolik dari Tongkol Jagung (*Zea maysL.*). *Jurnal Mipa Unsrat*. 1(1): 1-4.
- Maulida, R. and Guntarti, a. (2015). Pengaruh Ukuran Partikel Beras Hitam (*Oryza sativa L.*) Terhadap Rendemen Ekstrak dan Kandungan total Antosianin. *Pharmaciana*. 5(1), 9-16.
- Mardiyanto, Fithri, N.A. & Raefty, W. (2018). Optimasi Formula Submikro Partikel Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) Pembawa Betametason Valerat 107 Dengan Variasi Konsentrasi Poly (Vinyl Alcohol) Dan Waktu Sonikasi, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 5(1):55-65.
- Melgarejo, P., Gomez, D.N., Legua, P., Nicolas, J.J., & Almansa, M.S. (2020). *Pomegranate (Punica granatum L.) a Dry Pericarp Fruit With Fleshy Seeds. Trends in Food Science & Technology*. 102 : 232-236.
- Mendoza, A.G., Renteria, N.P., Gonzalez, M.L., Gallegos, A.C., Wong-Paz, J.E., Salas, M.G., Cruz, A.Z., & Valdes, J.A.(2023). *The whole pomegranate (Punica granatum. L), biological properties and important findings: A review. Food Chemistry Advances*. (2)
- Mishra, K.K., Kaur, C.D., Verma, S., & Sahu., A.K. (2019). transetosomes and Nanoethosomes: Recent Approach on Transdermal Drug Delivery S. *Journal Nanomedicines*. 2: 33-54.

- Moon, N.R., Kang, S., & Park, S. (2018). *Consumption of Ellagic Acid and Dihydromyricetin Synergistically Protects Against UVB Induced Photoaging, Possibly by Activating Both TGF- β 1 and wnt Signaling Pathways*. *Journal of Photochemistry & Photobiology*. 178:92-100.
- Mustika, R., Hindun, S., & Auliasari, N. (2020). Potensi Tanaman Sebagai Pencerah Wajah Alami. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 2(4): 558-562.
- Naz,S., Ayala, H.G., Reinke, S.N., Mathon, C., Blankley.R., Chaleckis.R., Wheelock. C. (2017). *Development of a Liquid Chromatography–High Resolution Mass Spectrometry Metabolomics Method with High Specificity for Metabolite Identification Using All Ion Fragmentation Acquisition*. *Analytical Chemistry*. 89(15).
- Nurmahliati, H., Widodo, F., & Puspita, O. eka. (2020). Effect of Soy Lecithin and Sodium Cholate Concentration on Characterization Pterostilbene Transfersomes. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 005(02), 109–115.
- Pandey, A., Mittal, A., Chauhan, N., & Alam, S. (2014). Role of surfactants as penetration enhancer in transdermal drug delivery system. *Jurnal Mol Pharm Org Process Res*, 2(113), 2-7.
- Parisi, V., Santoro, V., Donadio, G., Bellone, M.L., Diretto, G., Sandri, C., Mensitieri, F., TOMmasi, N.D., Piaz, F.D., Braca, A. (2022). Comparative Chemical Analysis of Eight Punica granatum L. Peel Cultivars and Their Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities. *Antioxidants*. 11 : 1-17.
- Patil, S.R., Dharashive, V., Shafi, S., Rudrurkar, M.N., Kazi, A.J., Ritthe, P.V., Sante, R.U., Shaikh, I. (2024). transetosom Technology: Revolutionizing Transdermal Drug Delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 12(3):102-109.
- Pebrianti, A., S. Halimah, E., H., & Chaerunisaa, A.Y. (2021). Review Artikel: Metode Pembuatan transetosom Sebagai Nanocarrier. *Jurnal Farmaka*. 19(2). 29-35.
- Prajapati, T.S., Patel, C.G. & Patel, C.N. 2011. *transetosome : A Vesicular Carrier System for Transderma Drug Delivery*. *Asian J. Biochem. Pharm. Res*. 1(2):138-143.

- Putri, D.A., Ahman., Hilma, R.S., Almaliyah, S., Permana, S. (2023). Pengaplikasian Uji T dalam Penelitian Eksperimen. *Jurnal Ilmiah Pendidikan Matematika dan Statistika*. 4(3) : 1978-1987.
- Putri, D.C.A., Dwiastuti, R., Marchaban & Nugroho, A.K. (2017). *Optimization of mixing temperature and sonication duration in liposome preparation. Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, 14(2): 79-85.
- Rahmsari, D., Rosita, N., & Soeratri, W. (2022). *Physicochemical Characteristics, Stability, and Irritability of Nanostructured Lipid Carrier System Stabilized with Different Surfactant Ratios*. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 9(1), 8–16.
- Rai, S., Pandey, V. and Rai, G. 2017, *transetosomes as versatile and flexible nano-vesicular carriers in skin cancer therapy: the state of the art*, *Nano Reviews & Experiments*, 8(1).
- Ruiz, C.V.O., Berna, J., Tudela, J., Varon, R., & Canovas., F.G. (2015). *Action of ellagic acid on the melanin biosynthesis pathway. Journal of Dermatological Science*. 82(2): 115-122.
- Rummun, N., Somanah, J., Ramsaha, S., Bahorun, T., & Bhujun, V.S. (2013). *Bioactivity of Nonedible Parts of Punica granatum L.: A Potential Source of Functional Ingredients*. *International Journal of Food Science*.
- Sachan, R., Tarun, P., Soniya., Vishal, S., Gaurav, S. & Satyanand, T. 2013, *Drugcarrier transetosomes: a novel tool for transdermal drug delivery system*, *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, 2(2): 309 – 316.
- Sagala, Z. Pratiwi, R.W., & Azmi, N.U. (2019). Uji Aktivitas Inhibisi Terhadap Enzim Tirosinase Dari Ekstrak Etanol Daun Pepaya(Carica Papayal.) Secara In Vitro. 7(2): 34-38.
- Salamah, N.,& Widyasari, E. (2015). *Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Kelengkeng (Euphoria Longan (l) Steud.) Dengan Metode Penangkapan Radikal 2,2'-Difenil-1-Pikrilhidrazil*. *Pharmaciana*. 5(1): 25-34.
- Saraf, S., Jeswani, G., dan Kaur, C. D. (2011). *Development of novel herbal cosmetic cream with Curcuma longa extract loaded transfersomes for antiwrinkle effect*. *African journal of pharmacy and pharmacology*, 5(8), 1054-1062.

- Shahidulla, S. M., and Ali, Syeda S. I. (2022). *Transetosomes as versatile and flexible vesicular carriers in Transdermal drug delivery. International Journal of Creative Research Thoughts (IJCRT)*, 10(2): 123-131.
- Shiyan, S., Cleary, A.K., & Galih, P. (2023). *Multivariate optimization of ultrasound assisted extraction rich polyphenol from robusta coffee fruit peel (Coffea canephora) using factorial design. Journal of Research in Pharmacy*. 28(5) : 2147-2163.
- Siahaan, E. R., Pangkahila, W., dan Wiraguna, A.A. (2017). Krim Ekstrak Kulit Delima Merah (*Punica Granatum*) Menghambat Peningkatan Jumlah Melanin Sama Efektifnya Dengan Krim Hidrokuinon Pada Kulit Marmut (*Cavia Porcellus*) Betina Yang Dipapar Sinar Uvb. *Jurnal Biomedik (JBM)*. 9(1): 7-13
- Soyata, A., dan Chaerunisaa, A. (2021). *Whitening Agent: Mekanisme, Sumber dari Alam dan Teknologi Formulasinya. Majalah Farmasetika*. 6(2) : 169-173.
- Yoshimura, M., Watanabe, Y., Kasai, K., Yamakoshi, J. & Koga, T. (2005). *Inhibitory Effect of an Ellagic Acid-Rich Pomegranate Extract on Tyrosinase Activity and Ultraviolet-Induced Pigmentation. Biochemical*. 69(12) : 2368-2373.
- Yousef, S.A., Attar, Y.A., Guindy, D.M., dan Nabil. N. (2023). *Mechanisms and Causes of Scalp Scaling*. 6(1): 122-125.
- Zaman, M., Hameed, H., Waqar, M. A., Riaz, T. (2023). *A Comprehensive Review on transetosomes as a Novel Vesicular Approach for Drug Delivery Through Transdermal Route. Journal of Liposome Research*. 34(1):203-218.