



Efektivitas Kombinasi Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) dan Mikroalga (*Haematococcus pluvialis*) sebagai Krim Tabir Surya: Formulasi, Uji In Vitro, dan In Vivo

*Effectiveness of The Combination of Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) and Microalgae (*Haematococcus pluvialis*) Extracts as Sunscreen Cream: Formulation, In Vitro, and In Vivo Test*

Indarto*, Taufik Isnanto, Farida Muyassaroh, Imelda Putri

Prodi Pendidikan Biologi, Fakultas Tarbiyah dan Keguruan, Universitas Islam Negeri Raden Intan Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

*E-mail : indarto@radenintan.ac.id

Abstrak

Indonesia merupakan negara tropis dengan intensitas sinar matahari yang tinggi. Paparan sinar ultra violet yang tinggi dari sinar matahari terhadap kulit dalam kurun waktu yang lama dapat memberikan dampak negatif seperti sunburn, eritema, bahkan menyebabkan kanker kulit. Maka, untuk menangkal efek negatif paparan sinar matahari, dibutuhkan tabir surya berbahan alami yang aman dari efek samping seperti ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yang dikombinasikan dengan ekstrak mikroalga *Haematococcus pluvialis*. Kandungan senyawa aktif sinamaldehyd yang tinggi pada ekstrak kayu manis mampu mengabsorpsi sinar UV-B sebab sinamaldehyd memiliki gugus kromofor berupa cincin aromatis terkonjugasi dengan gugus karbonil, ditambah dengan kandungan astaxanthin pada mikroalga *Haematococcus pluvialis* yang mampu menangkal radikal bebas dan memiliki fungsi antiinflamasi yang apabila dikombinasikan akan efektif menjadi bahan aktif tabir surya. Tujuan penelitian ini adalah mengembangkan sediaan krim tipe emulsi *oil in the water* yang ditambahkan bahan aktif kombinasi ekstrak mikroalga *Haematococcus pluvialis* dan kayu manis untuk menghasilkan krim tabir surya. Kombinasi ekstrak *Haematococcus pluvialis* dan *Cinnamomum burmannii* dilakukan uji in vitro dengan spektrofotometer UV-Vis dan ditentukan nilai SPF-nya. Selanjutnya krim dievaluasi fisik meliputi uji homogenitas, daya sebar, daya lekat, viskositas, pH, dan organoleptis serta uji in vivo dengan menggunakan mencit (*Mus musculus*). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sediaan krim telah memenuhi standar secara fisik, namun nilai viskositas belum sesuai standar sediaan krim tabir surya. Pada uji in vitro menunjukkan nilai SPF tertinggi mencapai SPF 12 untuk formula S2 dengan kategori maksimal. Pada uji in vivo terlihat seluruh formula dapat melindungi kulit dari pajanan sinar UV-B oleh lampu exoterra.

Abstract

Indonesia is a tropical country with high intensity of sunlight. Exposure to high ultraviolet rays from sunlight on the skin for a long period of time brings negative impacts such as sunburn, erythema, and skin cancer. Counteracting the negative effects of sun exposure, natural sunscreens that are less toxic such as combination of *Cinnamomum burmannii* and *Haematococcus pluvialis* extracts are needed. Cinnamaldehyde as the high active compound in cinnamon extract is able to absorb UV-B rays due to a chromophore group in the form of an aromatic ring conjugated to carbonyl group, along astaxanthin content in the *Haematococcus pluvialis* which is able to ward off free radicals and has an anti-inflammatory function that the combination will be an effective sunscreen active ingredients. The study aims to develop an oil-in-the-water emulsion-type cream that is added as an active ingredient in a combination of *Haematococcus pluvialis* and *Cinnamomum burmannii* extracts to produce a sunscreen cream. The combination extracts was tested in vitro with a UV-Vis spectrophotometer and the SPF value. The cream was physically evaluated including homogeneity, spreadability, adhesion, viscosity, pH, and organoleptic tests as well as in vivo test using mice (*Mus musculus*). The results indicated that the cream formulas qualified for the physical standards, yet the viscosity value unqualified the standard. The in vitro test showed that the highest SPF value reached SPF 12 for the S2 formula with maximum category. In vivo test showed that the entire formula could protect the skin from exposure to UV-B rays by exoterra lamps.

Kata kunci:

Tabir Surya; Kayu manis; *Haematococcus pluvialis*; Astaxanthin

Keywords:

Sunscreen; *Cinnamomum burmannii*; *Haematococcus pluvialis*; Astaxanthin

Received:

05-07-2021

Revised:

15-11-2021

Accepted:

27-12-2021

Jurnal
Kefarmasian
Indonesia,
2022;12(1):11-24

DOI:

<https://doi.org/10.2435/jki.v12i1.5085>

PENDAHULUAN

Sebagai negara kepulauan yang beriklim tropis, Indonesia mendapatkan pancaran sinar matahari sepanjang tahun.^{1,2} Permukaan bumi mampu menyerap 94% gelombang UVA (315- 400 nm) dan UV-B (280-315 nm)³ dari sinar matahari, sedangkan gelombang UV-C (<290 nm) tersaring oleh atmosfer bumi.⁴ Sinar matahari bermanfaat dalam proses pembentukan vitamin D^{5,6} dan pelepasan hormon serotonin.⁷ Namun terdapat efek negatif jika tubuh terpapar sinar matahari dalam jangka waktu yang lama, seperti rusaknya serat kolagen pada lapisan dermis, kekeriputan kulit⁸, kanker,^{9,10,7} melanoma, hiperpigmentasi, immunosupresi dan *photoaging*.¹⁰

Kulit merupakan organ penting yang berfungsi sebagai pembatas dengan kondisi lingkungan luar.¹¹ Dengan demikian, kulit mempunyai mekanisme pertahanan alami dari efek samping yang ditimbulkan paparan sinar matahari seperti sekresi keringat,⁷ pembentukan melanin,^{11,3} serta penebalan sel tanduk.¹² Namun perlindungan alami kulit saja tak cukup¹¹ sehingga dibutuhkan produk tabir surya. Tabir surya kimia dapat menyerap gelombang UV yang dirubah menjadi energi panas sedangkan tabir surya fisik memblokir pantulan radiasi UV dan menyebarkannya.¹³

Produk-produk kecantikan yang tersedia umumnya memiliki kandungan tabir surya berbahan kimia atau filter UV sintetis⁷ yang memiliki efek samping, seperti kulit terbakar, perih atau alergi.¹⁴ Oleh karena itu, diperlukan alternatif tabir surya berbahan alami sehingga lebih aman dari efek samping.

Indonesia merupakan salah satu negara produsen kayu manis terbesar di dunia.¹⁵ Kayu manis banyak dijumpai di pulau Sumatera^{16,17,18,19}. Tanaman ini dikenal dengan nama spesies *Cinnamomum burmannii*¹⁹ yang umumnya digunakan sebagai bahan jamu,¹⁸ bahan kosmetik¹⁶ dan bumbu rempah.^{20,21}

Beberapa hasil penelitian melaporkan bahwa senyawa yang terkandung dalam kayu manis adalah sinamaldehyd,^{22,23,21,24} flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, kumarin, steroid, eugenol, dan fenol yang berfungsi sebagai antibakteri,²⁵ antitumor, antioksidan, antiinflamasi,²¹ antikanker, dan antidiabetes.²⁴ Kayu manis juga berpotensi dalam absorpsi sinar UV-B pada panjang gelombang 312 nm²⁶ karena adanya gugus kromofor pada senyawa aktif sinamaldehyd berupa inti aromatis yang terkonjugasi dengan gugus karbonil.²⁷

Selain itu, kandungan aktif tabir surya juga dapat ditemukan pada mikroalga *Haematococcus pluvialis*. Mikroalga ini dilaporkan mengandung 0,5-5% astaxanthin dari berat keringnya.²⁸ Astaxanthin dilaporkan sebagai salah satu sumber antioksidan alami yang paling kuat,²⁹ apabila dibandingkan dengan karotenoid lain seperti zeaxanthin, lutein,³⁰ dan β -karoten. Aktivitas antioksidan dari astaxanthin 10 sampai 100 kali lebih besar dari α -tokoferol,²⁹ sehingga memiliki nilai ekonomis yang tinggi.³¹

Astaxanthin dilaporkan memiliki kemampuan melindungi kerusakan kulit akibat paparan sinar UV.²⁹ Hal ini berkaitan dengan fungsi glutathione peroksidase sebagai antioksidan enzimatis yang berperan menghalau ROS dimana letaknya paling banyak di epidermis sehingga bersinggungan langsung dengan sumber ROS yang berasal dari paparan sinar UV.³² Sebagai antiinflamasi, mekanisme kerja astaxanthin adalah dengan menghambat ekspresi sitokin inflamasi dan produksi *reactive nitrogen species*.³³ Selain itu, Astaxanthin dilaporkan membantu menghambat ekspresi interleukin-8 yang merupakan gen mediator inflamasi serta faktor nekrosis tumor.³³ Astaxanthin mampu melindungi stabilitas genom dan kerusakan DNA akibat paparan sinar UV karena berperan pada modulasi jalur AKT atau protein kinase B.³³

Penelitian ini bertujuan mengembangkan formula krim tabir surya berbahan aktif kombinasi kayu manis dan *Haematococcus pluvialis*. Evaluasi fisik krim dan keefektifitasannya diuji secara in vitro dan in vivo.

METODE PENELITIAN

Kegiatan penelitian dibagi menjadi 4 tahap yaitu ekstraksi kayu manis, pengujian nilai SPF bahan aktif, pembuatan sediaan krim, dan uji efektivitas sediaan krim dengan hewan uji. Etik penelitian diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 147/UN26.8/DL/2020.

Alat dan bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yakni mortar dan *stamper*, *waterbath* (Griffin & George B JL-400-110F), pH meter (Sinotester), timbangan analitik (Donguan Mingli Electronics), *rotary evaporator* (LanphanRE-2010), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800), viskometer (Rion VT-04F), lampu exoterra, *box* pemejanaan hewan uji.

Bahan terdiri dari kayu manis (diperoleh dari Desa Simpang Pancur, Kecamatan Muaradua, Kabupaten Ogan Komering Ulu Selatan, Sumatera Selatan), ekstrak mikroalga *Haematococcus pluvialis* komersial (Undersun Biomedtech), mencit berkelamin jantan galur balb/c dari Balai Veteriner Lampung, etanol (Merck, 96%), aquades, setil alkohol (Ecogreen Oleochemicals), asam stearat (Pharma Lab), gliserin (Petronas Chemical), metil paraben (Golden Era), propilen glikol (DowChemical), trietanolamin (Petronas Chemical).

Prosedur kerja

Pembuatan ekstrak

Kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) diparut, dikeringkan di bawah sinar matahari lalu dihaluskan. Sebanyak 1 kg simplisia direndam ke dalam 3 liter pelarut etanol 96% selama 3×24 jam.

Semua filtrat hasil maserasi digabung dan dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40-50°C, hingga didapatkan ekstrak kental.¹⁹

Uji aktivitas perlindungan bahan aktif tabir surya secara in vitro

Uji in vitro dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk mengetahui nilai SPF tertinggi pada kombinasi ekstrak mikroalga (*Haematococcus pluvialis*) dan ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dengan 3 kelompok perbandingan. Secara berurutan kelompok S1 menggunakan ekstrak *Haematococcus pluvialis* dan *Cinnamomum burmannii* dengan perbandingan 1:3, kelompok S2 perbandingan 1:1, sedangkan kelompok S3 perbandingan 3:1.

Kombinasi ekstrak kayu manis dan ekstrak mikroalga dibuat dengan konsentrasi 100 ppm. Larutan yang didapat kemudian diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 290-320 nm dengan larutan blanko berupa etanol PA. Nilai serapan yang dihasilkan dicatat tiap interval 5 nm dari panjang gelombang 290 sampai 320 nm.³⁴

Hasil nilai serapan yang telah dicatat selanjutnya dihitung nilai SPF menggunakan rumus:

$$SPF = CF \times \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times abs(\lambda)$$

Keterangan :

EE = Spektrum efek eritema

I = Spektrum intensitas matahari

Abs = Absorbansi sampel krim

CF = Faktor Koreksi³⁴

Penentuan kategori proteksi tabir surya sesuai dengan Tabel 1. dilakukan setelah mendapatkan nilai SPF

Tabel 1. Kategori perlindungan tabir surya menurut US FDA³⁵

Nilai SPF	Kategori Perlindungan Tabir Surya
2-4	Minimal
4-6	Sedang
6-8	Ekstra
8-15	Maksimal
>15	Ultra

Pembuatan krim O/W

Komposisi sediaan krim O/W tabir surya terdiri dari bahan untuk fase air, fase minyak, dan bahan aktif sesuai dengan Tabel 2.

Pembuatan krim dilakukan dengan cara mencampurkan 2 fase. Fase minyak adalah campuran asam stearat dan setil alkohol, sedangkan fase air terdiri dari metil paraben, gliserin, TEA, propilen glikol, dan aquades. Campuran dipanaskan pada suhu 70°C dalam cawan porselen dan beaker glass di atas waterbath sampai lebur. Secara bergantian kedua fase tersebut dimasukkan dalam mortar kemudian dihomogenkan hingga berbentuk massa krim yang stabil. Formula krim tabir surya dibuat dengan memasukkan kombinasi ekstrak kayu manis dan mikroalga pada perbandingan 1:1 ke dalam krim dasar lalu dihomogenkan kembali.³⁶

Prosedur evaluasi sediaan krim

Uji organoleptis

Uji organoleptis yang dilakukan meliputi aspek pemeriksaan warna, tekstur, dan aroma sediaan.³⁷

Uji homogenitas

Sediaan diambil secukupnya lalu dioleskan tipis di permukaan kaca datar. Diamati susunan ada tidaknya bintik-bintik kasar.³⁷

Uji pH

Uji pH menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi. Pengecekan pH dilakukan dengan cara mencelupkan elektroda ke dalam 1 gram krim yang sudah diencerkan menggunakan 10 mL aquades.³⁸

Uji viskositas

Menggunakan viskometer Rion dengan rotor nomor 2. Setelah putaran stabil, nilai viskositas bisa dibaca pada skala yang terdapat di layar.³⁶

Uji daya sebar

Sediaan diambil sebanyak 0,5 gram ditimbang lalu diletakkan di antara 2 lapis object glass dan diberi beban 100 gram. Setelah 1 menit, dilakukan pengukuran diameter krim yang menyebar.³⁷

Tabel 2. Formula krim o/w kombinasi ekstrak *Cinnamomum burmanii* dan *Haematococcus pluvialis*

No	Komposisi	Konsentrasi % (b/b)				
		F0	F1	F2	F3	F4
1	Asam Stearat	12	12	12	12	12
2	Setil Alkohol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
3	Propilen Glikol	3	3	3	3	3
4	Ekstrak Kayu Manis (<i>Cinnamimum burmanii</i>)	0	0,25	1	1,75	2,5
5	Ekstrak <i>Haematococcus pluvialis</i>	0	0,25	1	1,75	2,5
6	Trietanolamin	1	1	1	1	1
7	Gliserin	5	5	5	5	5
8	Aquades	100	100	100	100	100
9	Metil Paraben	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Uji daya lekat

Sediaan diambil secukupnya lalu diletakkan di antara 2 lapis *object glass* kemudian diberi beban 1 kg selama 5 menit. Kedua objek tersebut dipisahkan dengan menarik kaca objek yang di atas dengan beban 80 gram, sedangkan kaca objek yang di bawah ditahan dengan beban lainnya. Lamanya waktu yang diperlukan untuk memisahkan kedua objek tersebut dicatat sebagai waktu lekat.³⁷

Uji kemampuan perlindungan tabir surya secara in vivo

Hewan coba yang digunakan sebanyak 18 ekor mencit (*Mus musculus*) galur balb/c berumur antara 2-3 bulan, berat badan 20-25 gram³⁹ yang sebelumnya diaklimatisasi selama 5 hari.

Mencit dibagi menjadi 6 kelompok dengan setiap perlakuan menggunakan 3 mencit, kontrol positif diberi tabir surya komersil SPF 30. Kontrol negatif, diberi basis krim tanpa bahan aktif. Kelompok F1 diberi krim kombinasi ekstrak kayu manis dan mikroalga 0,5%. Kelompok F2 diberi krim kombinasi ekstrak kayu manis dan mikroalga 2%. Kelompok F3 diberi krim kombinasi ekstrak kayu manis dan mikroalga 3,5%. Kelompok F4 diberi krim kombinasi ekstrak kayu manis dan mikroalga 5%.

Bulu punggung mencit dicukur dengan ukuran 3×4 cm lalu dioleskan formula sediaan krim tabir surya pada area uji dan dibiarkan kontak selama 1 jam. Setiap kelompok dibiarkan menggunakan lampu Exotera selama 48 jam. Pengamatan reaksi

kulit dilakukan setelah 24 jam dan jam ke 48⁴⁰ lalu dinilai dengan skor 0-4 dari reaksi yang terlihat di permukaan kulit.⁴¹ Selanjutnya, skor eritema dan edema yang didapat dianalisis guna mengetahui *Primary Dermal Irritation Index* dengan rumus :

$$\frac{A + B}{C \times t}$$

Keterangan :

- A: jumlah Eritema pada waktu pengamatan
 B: jumlah semua nilai edema pada waktu pengamatan
 C: jumlah mencit
 t : jumlah waktu pengamatan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji in vitro kombinasi ekstrak kayu manis dan *Haematococcus pluvialis*

Penentuan nilai SPF bahan aktif ekstrak kayu manis dan mikroalga pada konsentrasi 100 ppm terhadap S1, S2 dan S3 menggunakan rumus Mansur (1986). Setelah diuji, didapatkan hasil nilai SPF tertinggi pada formula S2 yakni sebesar 12,753 sedangkan SPF terendah didapat dari formula S1 sebesar 6,655 seperti terlihat pada Tabel 3. Hal ini sangat penting dilakukan di awal penelitian, mengingat perlunya data mengenai adanya potensi bahan aktif *sunscreen* pada kombinasi ekstrak *Haematococcus pluvialis* dan kayu manis.

Tabel 3. Hasil penentuan nilai SPF

λ (nm)	EE × I	EE × I × Abs		
		S1	S2	S3
320	0,018	0,092	0,219	0,198
315	0,0839	0,468	1,036	0,918
310	0,1864	1,135	2,296	2,059
305	0,3274	2,151	4,128	3,702
300	0,2874	2,060	3,773	3,388
295	0,0817	0,627	1,084	1,003
290	0,015	0,122	0,217	0,197
Total		6,655	12,753	11,465
Keterangan		Ekstra	Maksimal	Maksimal

Berdasarkan kategorinya, nilai SPF pada S1 masuk ke kategori perlindungan ekstra sedangkan pada S2 dan S3 masuk ke kategori perlindungan maksimal. Dari data tersebut diketahui bahwa racikan kombinasi yang paling optimum adalah pada S2 (Tabel 3) dimana kedua ekstrak memiliki perbandingan yang sama yakni 1:1. Perbandingan tersebut menunjukkan bahwa kedua komposisi, antara mikroalga dengan kayu manis memiliki kemampuan yang sama besarnya dalam menyerap radiasi UV. Sediaan krim akan maksimal dalam fungsi tabir surya jika memiliki perbandingan konsentrasi bahan aktif yang sama.

Fungsi tabir surya pada bahan aktif sediaan krim kombinasi ekstrak kayu manis dan mikroalga sudah banyak diteliti sebelumnya. Huang et al. menunjukkan bahwa terjadi peningkatan SPF yang spesifik pada sediaan gel karbomer setelah ditambahkan ekstrak kayu manis sebanyak 2%.⁴² Selain itu Priastuti, et al. dalam penelitiannya menunjukan senyawa heksil sinamat yang diperoleh dari reaksi esterifikasi asam sinamat pada minyak kayu manis memiliki SPF tertinggi pada konsentrasi 30 µg/mL dengan nilai SPF 20,²⁷ sedangkan etil sinamat pada konsentarsi 10 ppm dilaporkan mampu menghasilkan SPF sebesar 4,769.⁴³

Penelitian Nurdianti, et al menunjukkan bahwa ekstrak astaxanthin memiliki aktivitas antioksidan yang ampuh setara vitamin C. Pada percobaan dengan menambahkan ekstrak astaxanthin konsentrasi 87,571 ppm ke dalam basis krim, didapatkan hasil sediaan krim yang mampu mereduksi seyawa DPPH sehingga dikategorikan sebagai krim antioksidan kuat untuk mereduksi radikal bebas.⁴⁴

Menurut skala Fitzpatrick, untuk orang Indonesia, nilai SPF yang dianjurkan adalah rentang SPF 5-20.⁴⁵ Hal ini sesuai dengan SNI 16-4399-1996 tentang sediaan tabir surya yang harus memiliki nilai SPF minimal 4. Dari penjelasan tersebut, kombinasi ekstrak kayu manis dan mikroalga S1, S2 dan S3 dapat digunakan

orang Indonesia serta sudah memenuhi standar SNI.

Evaluasi sediaan krim

Evaluasi yang dilakukan pertama kali yakni pemeriksaan organoleptik meliputi pengamatan warna, aroma, dan tekstur sediaan krim oleh 25 panelis. Hasilnya terlihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil uji organoleptik

Formulasi	Aspek	Rata-rata penilaian panelis	Skala Hedonik
F0	Warna	4	Suka
	Aroma	3,62	Agak suka
	Tekstur	4,08	Suka
F1	Warna	3,73	Agak suka
	Aroma	3,58	Agak suka
	Tekstur	3,77	Agak suka
F2	Warna	3,31	Agak suka
	Aroma	3,04	Agak suka
	Tekstur	3,42	Agak suka
F3	Warna	3,27	Agak suka
	Aroma	3,04	Agak suka
	Tekstur	3,73	Agak suka
F4	Warna	3,31	Agak suka
	Aroma	2,88	Tidak suka
	Tekstur	3,35	Agak suka

Pada hasil uji organoleptik aspek warna, didapati rata-rata tertinggi nilai 4 pada formulasi F0 dengan skala hedonik suka. Masih dengan formula yang sama, didapati rata-rata tertinggi aspek aroma dan tekstur dengan nilai berturut-turut 3,62 dan 4,08. Nilai yang didapatkan tersebut tak lepas dari kualitas krim yang dihasilkan. Pada F0 dihasilkan warna putih susu dengan tekstur lembut, kental, dan bau khas krim kosmetik. Semakin tinggi konsentrasi bahan aktif yang ditambahkan ke dalam krim dasar membuat sediaan semakin berwarna coklat pekat dengan bau menyengat khas kayu manis yang kurang disukai panelis. Hal tersebut diperkuat dengan nilai rata-rata terendah pada aspek warna, aroma, dan tekstur berturut turut sebesar 3,27 pada F3; 2,88 pada F4; dan 3,35 pada F4.

Setelah dilakukan uji organoleptik sebagai uji awal sediaan krim, pengujian

dilanjutkan evaluasi fisik meliputi pH, viskositas, daya sebar, daya lekat, dan homogenitas. Hasil evaluasi bisa dilihat pada Tabel 5.

Pada uji homogenitas, masing-masing konsentrasi diketahui bahwa sediaan krim yang tidak menimbulkan penggumpalan dan bertekstur rata, dapat dinyatakan homogen sesuai literatur. Hasil uji pH terhadap sediaan krim menunjukkan perubahan pH cenderung menurun seiring dengan bertambahnya konsentrasi bahan aktif di dalamnya. Hal ini dapat terjadi karena kandungan bahan aktif seperti senyawa fenol yang bersifat asam. Namun hasil yang didapatkan masih memenuhi standar SNI 16-4399-996 yakni 4,5-8,0. Apabila pH bernilai di bawah standar akan menyebabkan iritasi kulit sedangkan jika melewati batas dapat menyebabkan kulit bersisik.³⁸

Hasil uji daya sebar menunjukkan bahwa daya sebar berkisar antara 4,6-5,3 cm seperti terlihat pada Tabel 5. Krim formula F0-F3 telah memenuhi standar minimal, sedangkan formula F4 belum memenuhi standar karena kurang dari 5 cm. Faktor yang dapat mempengaruhi nilai daya sebar yakni perbedaan konsentrasi ekstrak yang digunakan masing-masing formula,⁴⁶ suhu tempat target, lamanya tekanan, laju penguapan pelarut serta viskositas sediaan.⁴⁷ Viskositas berbanding terbalik pada sediaan semi padat dimana makin tinggi nilai viskositas suatu sediaan, menyebabkan daya sebar makin rendah, begitupun sebaliknya.⁴⁷

Untuk daya lekat sediaan krim, disimpulkan semua formula sudah sesuai

standar daya lekat yakni lebih dari 4 detik.³⁷ Penambahan ekstrak secara bertingkat juga mempengaruhi waktu yang dihasilkan, makin banyak konsentrasi ditambahkan pada sediaan menyebabkan makin lama daya lekat yang dihasilkan.

Hasil pengukuran viskositas sediaan krim menghasilkan nilai viskositas yang tidak sesuai dengan standar SNI16-4399-996 untuk sediaan tabir surya yakni 2000-50000 cps. Hal ini disebabkan karena rendahnya fase lemak padat serta rendahnya konsentrasi agen pengental dalam krim. Setil alkohol sebagai agen pengental berfungsi mengatur kekentalan produk serta menjaga kestabilan dari produk tersebut.⁴⁸ Penggunaan konsentrasi setil alkohol yang baik seharusnya berkisar antara 2-10%.⁴⁸

Tersedianya kandungan air di dalam ekstrak diduga mengakibatkan nilai viskositas menjadi makin menurun setiap kenaikan konsentrasi ekstrak.⁴⁹ Jenis pelarut merupakan salah satu faktor yang bisa memengaruhi volume kadar air dalam suatu ekstrak.⁴⁹ Pelarut yang digunakan pada ekstraksi kayu manis di penelitian ini adalah etanol 96%. Viskositas yang menurun disebabkan oleh peningkatan ukuran globul akibat makin encernya sediaan sehingga fase terdispersi lebih mudah untuk bergerak ke dalam medium pendispersi.⁵⁰ Hal ini menyebabkan kemungkinan timbulnya tumbukkan antar sesama globul semakin tinggi, sehingga cenderung bergabung membentuk partikel yang lebih besar.⁵⁰

Tabel 5. Hasil uji evaluasi fisik sediaan krim

Formula	Homogenitas	pH	Daya Sebar (cm)	Daya Lekat (detik)	Viskositas (cps)
F0	✓	7,6	5	7,54	1000
F1	✓	7,6	5,3	11,76	900
F2	✓	7,4	5,2	18,16	800
F3	✓	7,4	5	20,06	800
F4	✓	7,0	4,6	27,16	700

Keterangan :

✓: homogen; ✕: tidak homogen

Untuk daya lekat sediaan krim, disimpulkan semua formula sudah sesuai standar daya lekat yakni lebih dari 4 detik.³⁷ Penambahan ekstrak secara bertingkat juga mempengaruhi waktu yang dihasilkan, makin banyak konsentrasi ditambahkan pada sediaan menyebabkan makin lama daya lekat yang dihasilkan.

Hasil pengukuran viskositas sediaan krim menghasilkan nilai viskositas yang tidak sesuai dengan standar SNI16-4399-996 untuk sediaan tabir surya yakni 2000-50000 cps. Hal ini disebabkan karena rendahnya fase lemak padat serta rendahnya konsentrasi agen pengental dalam krim. Setil alkohol sebagai agen pengental berfungsi mengatur kekentalan produk serta menjaga kestabilan dari produk tersebut.⁴⁸ Penggunaan konsentrasi setil alkohol yang baik seharusnya berkisar antara 2-10%.⁴⁸

Tersedianya kandungan air di dalam ekstrak diduga mengakibatkan nilai viskositas menjadi makin menurun setiap kenaikan konsentrasi ekstrak.⁴⁹ Jenis pelarut merupakan salah satu faktor yang bisa memengaruhi volume kadar air dalam suatu ekstrak.⁴⁹ Pelarut yang digunakan pada ekstraksi kayu manis di penelitian ini adalah etanol 96%. Viskositas yang menurun disebabkan oleh peningkatan ukuran globul akibat makin encernya sediaan sehingga fase terdispersi lebih mudah untuk bergerak ke dalam medium pendispersi.⁵⁰ Hal ini menyebabkan kemungkinan timbulnya tumbukkan antar sesama globul semakin tinggi, sehingga

cenderung bergabung membentuk partikel yang lebih besar.⁵⁰

Uji in vivo sediaan krim



















Pada uji in vivo, uji iritasi dilakukan selain melihat efek kontak antar sediaan krim dengan kulit, namun juga melihat keefektivitasan sediaan krim untuk melindungi kulit hewan uji dari eritema dan edema yang disebabkan oleh pajanan lampu exoterra sebagai substitusi gelombang UV-B. Hasil uji luas eritema dan edema menunjukkan bahwa adanya kandungan bahan aktif pada sediaan krim dapat menangkal efek paparan sinar UV (Tabel 6). Hal ini dibuktikan dengan munculnya eritema dan edema pada kontrol negatif. Pada 24 jam pertama eritema sudah mulai terlihat dan pada 48 jam masih terlihat eritema namun terjadi pertambahan eritema yang tidak berbeda nyata sebagaimana terlihat pada Gambar 1. Kontrol negatif merupakan krim dasar yang tidak memiliki senyawa tabir surya sehingga sinar UV dapat menembus lapisan dermal kulit.

Sinar UV-B dapat memicu pelepasan mediator inflamasi seperti histamin dan prostaglandin ke area kulit. Histamin menjadi mediator peradangan sesuai perannya dalam destabilisasi sel mast.³⁷ Pelepasan mediator-mediator tersebut menyebabkan vasodilatasi yang merangsang aliran darah serta infiltrasi sel leukosit ke dalam jaringan kulit sehingga timbul eritema pada lapisan dermal kulit.³⁷

Tabel 6. Hasil pengamatan uji in vivo sediaan krim tabir surya

Kelompok uji	Keterangan		Indeks Iritasi
	Eritema	Edema	
F0	✓	✓	0,75
F1	-	-	
F2	-	-	
F3	-	-	0
F4	-	-	
F+	-	-	

Tabel 7. Gambar efektivitas proteksi sediaan krim tabir surya pada permukaan kulit mencit terhadap pajanan lampu exoterra

Kelompok uji	Sebelum pemejanaan	Setelah pemejanaan	
		24 jam	72 jam
F0			
F1			
F2			
F3			
F4			
F+			

Uji iritasi merupakan pengujian yang penting pada sediaan topikal untuk memenuhi syarat standar suatu sediaan topikal agar tidak menimbulkan iritasi pada kulit. Data keamanan diperlukan untuk produk kosmetik yang memanfaatkan bahan baku yang tergolong baru misalnya bahan-bahan alam dari tanaman.⁵¹

Pada Tabel 6 dan 7, terlihat bahwa kontrol negatif yang menggunakan basis krim tanpa penambahan bahan aktif kombinasi ekstrak mikroalga dan kayu manis menimbulkan eritema dan edema, sedangkan pada kontrol positif, F1, F2, F3 dan F4 sama sekali tidak menimbulkan eritema dan edema di kulit mencit. Dengan demikian bisa disimpulkan bahwa penggunaan sediaan tabir surya dengan

konsentrasi 0,5% (sediaan F1) sudah dapat menanggulangi efek radiasi UV berupa eritema dan edema. Nilai skor 0 menunjukkan bahwa sediaan krim kombinasi ekstrak kayu manis dan mikroalga tidak menimbulkan efek iritasi pada kulit dan aman dalam penggunaannya.

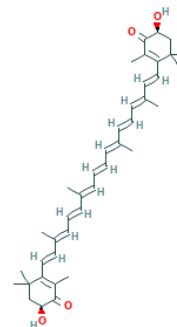
Kemampuan sediaan krim kombinasi dalam menghambat kejadian eritema dan edema akibat pemaparan sinar UV disebabkan karena bahan aktif yang terdapat pada ekstrak kayu manis²⁶ dan mikroalga *Haematococcus pluvialis*.⁵² Salah satu senyawa yang umum digunakan untuk penyerapan dan penyaringan sinar UV serta antioksidan adalah berbagai turunan asam sinamat.⁵³ Sinamaldehyd merupakan turunan sinamat dan merupakan komponen utama dari minyak kayu manis.²⁶ Sinamaldehyd mampu menyerap radiasi sinar UV karena mempunyai gugus kromofor dari struktur inti aromatisnya yang terkonjugasi pada gugus karbonil.²⁷

Umumnya semua jenis senyawa fenol dan flavonoid dapat berfungsi sebagai fotoproteksi dari radiasi sinar UV.³⁷ *Cinnamomum burmanii* dilaporkan mengandung gugus flavonoid seperti quercetin dalam jumlah yang sangat tinggi.⁵⁴ Flavonoid golongan quercetin dilaporkan dapat mencegah pembentukan ROS dengan cara menghambat kerja sejumlah enzim seperti Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH), NADPH oksidase dan xantin oksidase, serta mengkelat logam (Cu^{2+} dan Fe^{2+}) sehingga menangkal terjadinya reaksi redoks penyebab radikal bebas.⁵⁵

Flavonoid juga dilaporkan dapat menjadi kromofor dikarenakan strukturnya yang berupa ikatan rangkap terkonjugasi.³⁷ Flavonoid mampu mengabsorpsi sinar UV-B yang dipajan ke permukaan kulit menceit yang kemudian menyebabkan proses eksitasi elektron dari keadaan dasar menuju orbital dengan energi yang jauh lebih tinggi.³⁷ Apabila elektron telah kembali ke *original state*, sinar UV yang terabsorpsi tadi akan diemisikan menjadi

energi yang lebih kecil, sehingga meminimalkan terbentuknya eritema di lapisan dermal kulit.³⁷

Sementara itu, astaxanthin yang merupakan bahan aktif dari ekstrak *Haematococcus pluvialis* berpotensi sebagai antioksidan.^{33,29} Senyawa ini memiliki ikatan rangkap konjugasi di pusat senyawa yang bekerja sebagai antioksidan kuat⁵⁶ bahkan aktivitas antioksidannya lebih kuat 10 kali dibandingkan β -karoten serta 100 kali dari α -tokoferol.²⁹ Astaxanthin memberi perlindungan tubuh akibat kerusakan oksidatif dengan cara mengikat singlet oksigen lewat mekanisme fisik yakni mengirim energi yang berlebihan dari singlet oksigen menuju struktur karotenoid yang memiliki elektron melimpah, kemudian mengubah energi tersebut menjadi panas sehingga tidak lagi berbentuk singlet oksigen serta bereaksi dengan radikal lain sehingga reaksi rantai dapat ditangkal dan dihentikan.⁵⁷



Gambar 1. Struktur astaxanthin⁵⁸

Astaxanthin dilaporkan mempunyai lebih banyak gugus hidroksil dari pada xantofil lainnya, hal ini memungkinkan untuk lebih banyak melakukan aktivitas antioksidan dalam tubuh manusia.⁵⁶ Astaxanthin memiliki struktur yang diujung molekulnya terdapat gugus hidroksil “O” juga “OH” (Gambar. 1) yang menambah kemampuan fungsional seperti menangkap radikal untuk menangkal reaksi berantai, menyingkirkan oksigen tunggal, serta melindungi struktur membran dengan menahan terjadinya proses peroksidasi lipid.⁵⁶ Untuk melindungi kulit dari timbulnya eritema,

astaxanthin memiliki mekanisme antiinflamasi dengan cara menghambat sintesis mediator inflamasi seperti prostaglandin, interleukin, leukotriene, tumor necrosis factor (TNF α), nitrit oksida, serta cyclooxygenase-1 dan -2 (COX-1 dan COX-2).⁵⁶

KESIMPULAN

Formula sediaan krim tabir surya dengan bahan aktif kombinasi ekstrak kulit kayu manis dan mikroalga secara fisik telah memenuhi standar SNI16-4399-996 untuk sediaan tabir surya. Kandungan SPF tertinggi pada bahan aktif mencapai 12,753 untuk formula S2. Pada uji in vivo, seluruh formula sediaan krim dapat memberi proteksi pada kulit mencit dari paparan sinar UV-B dengan tidak timbulnya eritema dan edema.

DAFTAR RUJUKAN

1. Dzulfikar D, Broto W. Optimalisasi pemanfaatan energi listrik tenaga surya skala rumah tangga. In: Prosiding seminar nasional fisika 2016 [Internet]. Jakarta; 2016. p. 73–6. Available from: <http://journal.unj.ac.id/unj/index.php/prosidingnsnf/article/view/4619>
2. Yosephin B, Riyadi H, Anwar F, Khomsan A, Elly N, Diana R. Is vitamin D deficiency associated with using veil in female garment workers?. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2016 Jun;6(6):481–5.
3. Boo YC. Emerging strategies to protect the skin from ultraviolet rays using plant-derived materials. *Antioxidants*. 2020 Jul 18;9(7):1–23.
4. Hart PH, Norval M. Ultraviolet radiation-induced immunosuppression and its relevance for skin carcinogenesis. *Photochemical & Photobiological Science*. 2018;17(12):1872–84.
5. Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D status and sun exposure in southeast Asia. *Dermatoendocrinol*. 2013 Jan 27;5(1):34–7.
6. Veronikis AJ, Cevik MB, Allen RH, Shirvani A, Sun A, Persons KS, et al. Evaluation of a ultraviolet B light emitting diode (LED) for producing vitamin D3 in human skin. *Anticancer Research*. 2020 Feb 3;40(2):719–22.
7. Jose J, Netto G. Role of solid lipid nanoparticles as photoprotective agents in cosmetics. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019 Feb 13;18(1):315–21.
8. Maeda K. Analysis of ultraviolet radiation wavelengths causing hardening and reduced elasticity of collagen gels in vitro. *Cosmetics*. 2018 Jan 22;5(1):1–14.
9. Carlsson A, Falk M. Melanoma risk estimation based on objective measures as a complement to self-assessment. *Anticancer Research*. 2020 Jun 2;40(6):3325–31.
10. Donglikar MM, Deore SL. Development and evaluation of herbal sunscreen. *Pharmacognosy Journal*. 2016 Nov 20;9(1):83–97.
11. Solano F. Photoprotection and skin pigmentation: Melanin-related molecules and some other new agents obtained from natural sources. *Molecules*. 2020 Mar 27;25(7):1537.
12. Sinala S, Salasa AM. Penentuan nilai SPF (sun protection factor) dari ekstrak etanol propolis secara in vitro untuk penggunaan sebagai tabir surya pada wanita. *Media Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar*. 2019 Jun 30;14(1):81–5.
13. Latha MS, Martis J, Shobha V, Shinde RS, Bangera S, Krishnankutty B, et al. Sunscreening agents: A review. *Journal of Clinical Aesthetic Dermatology*. 2013;6(1):16–26.
14. Savira D, Iskandar D. Pemanfaatan ekstrak daun kitolod (*hippobroma longiflora* (L) g.don) sebagai bahan aktif sediaan tabir surya. *Jurnal Riset Kimia*. 2020 Aug 31;5(1):44–8.
15. Muhammad DRA, Praseptiangga D, Van de Walle D, Dewettinck K. Interaction between natural antioxidants derived from cinnamon and cocoa in binary and complex mixtures. *Food Chemistry*. 2017 Sep;231:356–64.
16. Tisnadjaja D, Irawan H, Ekawati N, Bustanussalam B, Simanjuntak P. Potency of cinnamomum burmannii as antioxidant and α glucosidase inhibitor and their relation to trans-cinamaldehyde and coumarin contents. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 2020 Sep 1;7(3):20–5.
17. Muhammad DRA, Tuenter E, Patria GD, Foubert K, Pieters L, Dewettinck K. Phytochemical composition and

- antioxidant activity of cinnamomum burmannii blume extracts and their potential application in white chocolate. *Food Chemistry*. 2021 Mar;340:1–8.
18. Budiastuti, Andini YW, Cahyasari IA, Primaharinastiti R, S S. Standardization Bark of *Cinnamomum burmannii* Nees Ex Bl. from Five Areas of Indonesia. *Pharmacognosy Journal*. 2020 May 5;12(3):578–88.
 19. Widiyanto I, Anandito BK, Khasanah LU. Ekstraksi oleoresin kayu manis (*Cinnamomum burmannii*): optimasi rendemen dan pengujian karakteristik mutu. *Jurnal Teknologi Hasil Pertanian*. 2018 Apr 28;6(1):7–15.
 20. Lin RJ, Kao CL, Liu SL, Yeh HC, Song PL, Li HT, et al. A new apocarotenoid of *Cinnamomum burmannii*. *Chemistry of Natural Compound*. 2020 Jul 26;56(4):604–6.
 21. Ribeiro-Santos R, Andrade M, Madella D, Martinazzo AP, de Aquino Garcia Moura L, de Melo NR, et al. Revisiting an ancient spice with medicinal purposes: Cinnamon. *Trends in Food Science Technology*. 2017 Apr;62:154–69.
 22. Ju J, Xu X, Xie Y, Guo Y, Cheng Y, Qian H, et al. Inhibitory effects of cinnamon and clove essential oils on mold growth on baked foods. *Food Chemistry*. 2018 Feb;240:850–5.
 23. Sun Q, Yang H, Tang P, Liu J, Wang W, Li H. Interactions of cinnamaldehyde and its metabolite cinnamic acid with human serum albumin and interference of other food additives. *Food Chemistry*. 2018 Mar;243:74–81.
 24. Muhammad DRA, Lemarcq V, Alderweireldt E, Vanoverberghe P, Praseptianga D, Juvinal JG, et al. Antioxidant activity and quality attributes of white chocolate incorporated with cinnamomum burmannii blume essential oil. *Journal of Food Science and Technology*. 2020 May 14;57(5):1731–9.
 25. Parisa N, Islami RN, Amalia E, Mariana M, Rasyid RSP. Antibacterial activity of cinnamon extract (*Cinnamomum burmannii*) against *staphylococcus aureus* and *escherichia coli* in vitro. *Journal of Biomedical and Translational Research*. 2019 May 30;3(2):19–28.
 26. Ngadiwiyana N, Ismiyanto I, Anam K. Pemanjangan sistem terkonjugasi sinamaldehyd dan uji aktivitas sebagai bahan aktif tabir surya. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. 2004 Apr 1;7(1):22–7.
 27. Priastuti N, Ngadiwiyana N, Ismiyanto I. Sintesis heksil sinamat dari sinamaldehyd dan uji aktivitas sebagai bahan aktif tabir surya. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. 2012 Aug 1;15(2):39–43.
 28. Zhao X, Zhang X, Fu L, Zhu H, Zhang B. Effect of extraction and drying methods on antioxidant activity of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis*. *Food and Bioproduct Processing*. 2016 Jul;99:197–203.
 29. Mularczyk M, Michalak I, Marycz K. Astaxanthin and other Nutrients from *haematococcus pluvialis*—multifunctional applications. *Marine Drugs*. 2020 Sep 7;18(9):1–22.
 30. Reyes FA, Mendiola JA, Ibañez E, del Valle JM. Astaxanthin extraction from *Haematococcus pluvialis* using CO₂-expanded ethanol. *Journal of Supercritical Fluids*. 2014 Aug;92:75–83.
 31. Martínez JM, Gojkovic Z, Ferro L, Maza M, Álvarez I, Raso J, et al. Use of pulsed electric field permeabilization to extract astaxanthin from the Nordic microalga *Haematococcus pluvialis*. *Bioresource Technology*. 2019 Oct;289:1–9.
 32. Yuniastuti A. Dasar molekuler glutation dan perannya sebagai antioksidan [Internet]. Iswari RS, editor. Semarang: FMIPA Press Universitas Negeri Semarang; 2016 [cited 2021 Nov 12]. Available from: <http://lib.unnes.ac.id/id/eprint/27043>
 33. Singh KN, Patil S, Barkate H. Protective effects of astaxanthin on skin: Recent scientific evidence, possible mechanisms, and potential indications. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020 Jan 29;19(1):22–7.
 34. Wulandari SS, Runtuwene MRJ, Wewengkang DS. Aktivitas perlindungan tabir surya secara in vitro dan in vivo dari krim ekstrak etanol daun soyogik (*Saurauia bracteosa* Dc). *Pharmacon UNSRAT*. 2017;6(3):147–56.
 35. Damogalad V, Edy HJ, Supriati HS. Formulasi krim tabir surya ekstrak kulit nanas (*Ananas comosus* L merr) dan uji in vitro nilai sun protecting factor (SPF). *Pharmacon UNSRAT*. 2013;2(2):39–44.
 36. Puspitasari AD, Mulangsri DAK, Herlina H. Formulasi krim tabir surya ekstrak

- etanol daun kersen (Muntingia calabura l.) untuk kesehatan kulit. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2018 Dec 31;28(4):263–70.
37. Amini A, Hamdin CD, Muliastuti H, Subaidah WA. Efektivitas formula krim tabir surya berbahan aktif ekstrak etanol biji wali (*Brucea javanica* l. Merr.). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2020 Feb 24;10(1):50–8.
 38. Noviarda H, Ratnasari D, Fermadianto M. Formulasi sediaan krim tabir surya dari ekstrak etanol buah bisbul (*Diospyros blancoi*). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2019;17(2):262–71.
 39. Badan POM Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia No. 7 Tahun 2014 tentang pedoman uji toksisitas non klinik in secara vivo. Indonesia; 2014. p. 15–6.
 40. Tahir I, Jumina, Yuliasanti I. Analisis aktivitas perlindungan sinar uv secara in vitro dan in vivo dari beberapa senyawa ester sinamat produk reaksi kondensasi benzaldehid tersubstitusi dan alkil asetat. In: *Seminar Nasional Kimia XI Jurusan Kimia FMIPA UGM*. Yogyakarta; 2002. p. 9.
 41. Draize JH. Dermal Toxicity. In: *Assoc. Food and drug officials. U.S. appraisal of the safety of chemicals in food, drugs and cosmetics*. Texas Department of State Health. Austin, Texas. 1959. p. 46–59.
 42. Huang S, Pan Y, Gan D, Ouyang X, Tang S, Ekunwe SIN, et al. Antioxidant activities and uv-protective properties of melanin from the berry of *Cinnamomum burmannii* and *osmanthus fragrans*. *Medicinal Chemistry Research*. 2011 May 21;20(4):475–81.
 43. Yuliana Purwaningsih, Syukur M, Purwanto URE. Sonochemical synthesis of ethyl cinnamate. *JKPK (Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia)*. 2020;5(1):1-7
 44. Nurdianti L, Sari DA, Yulianti R. Formulation and evaluation of astaxanthin lotions as natural antioxidants for the skin. In: *International Conference on Pharmaceutical Research and Practice [Internet]*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia, Department of Pharmacy; 2018. p. 108–15. Available from: <https://dspace.uui.ac.id/handle/123456789/12326>
 45. Juanita RA, Juliadi D. Penetapan potensi tabir surya krim ekstrak etanol daun ceremai (*Phyllanthus acidus* l.) dengan spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Farmagazine*. 2020 Feb 25;7(1):51–7.
 46. Dominica D, Handayani D. Formulasi dan evaluasi sediaan lotion dari ekstrak daun lengkung (*Dimocarpus longan*) sebagai antioksidan. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2019;6(1):1–7.
 47. Masruriati E. Pengaruh konsentrasi tween 80 sebagai emulgator pada karakteristik krim minyak atsiri daun cengkeh. *Jurnal Farmasetis*. 2014;3(1):11–9.
 48. Unique IGANP. Optimasi konsentrasi setil alkohol sebagai agen pengental pada formula krim ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma domestica*). *Jurnal Farmasi Udayana*. 2018;7(2):40–4.
 49. Puspita G, Sugihartini N, Wahyuningsih I. Formulasi sediaan krim A/M dengan variasi konsentrasi ekstrak etanol daging buah pepaya (*Carica papaya*) menggunakan emulgator tween 80 dan span 80. *Media Farmasi*. 2020 April;16(1):33-41.
 50. Rahmatika A. Formulasi dan uji aktivitas antioksidan sediaan krim ekstrak etanol 70% daun ashitaba (*Angelica keiskei* Koidz) dengan setil alkohol sebagai stiffening agent [skripsi]. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah; 2017.
 51. A Wallace H, Claire L K. Hayes' *Principles and methods of toxicology*, 6th ed. Boca Raton: CRC Press; 2014.
 52. Zakaria NNA, Zamzurie NA, Harith ZT. Evaluation of sunscreen cream incorporated with astaxanthin from *Haematococcus pluvialis* in different storage conditions. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2021. p. 1-7.
 53. Gunia-Krzyżak A, Słoczyńska K, Popiół J, Koczurkiewicz P, Marona H, Pękala E. Cinnamic acid derivatives in cosmetics: current use and future prospects. *International Journal of Cosmetic Science*. 2018 Aug;40(4):356–66.
 54. Prasad KN, Yang B, Dong X, Jiang G, Zhang H, Xie H, et al. Flavonoid contents and antioxidant activities from *Cinnamomum* species. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 2009;10(4):627–32.
 55. Veronica E, Chrismayanti NKS, Dampati PS. Potensi ekstrak kastuba (*Euphorbia*

- pulcherrima) sebagai tabir surya terhadap paparan sinar UV. *Journal of Medicine and Health*. 2021 Feb 27;3(1):83-92
56. Ekasari DP, Nugraha RH. Tinjauan literatur: Efek astaxanthin pada angiogenesis dan jaringan granulasi luka bakar. *Majalah Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya*. 2020 Jun 30;7(2):137-48.
57. Tinkler JH, Böhm F, Schalch W, Truscott TG. Dietary carotenoids protect human cells from damage. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*. 1994;26(3):283-5.
58. National Library of Medicine. Astaxanthin | C₄₀H₅₂O₄ [internet]. PubChem. [cited 2021 Nov 12]. Available from:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Astaxanthin>