

AKTIVITAS INHIBISI TIROSINASE EKSTRAK ETANOL RUMPUT LAUT *Ulva lactuca* SECARA IN VITRO

**Mohamad Gazali¹, Mila Novalita Suhardani², Amir Husni^{2*}, Nurjanah³,
Muhammad Nursid⁴, Zuriat⁵, Uswatun Hasanah⁵, Rina Syafitri⁶**

¹Program Studi Ilmu Kelautan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan Universitas Teuku Umar
Jalan Alue Peunyareng, Ujong Tanoh Darat, Meureubo, Kabupaten Aceh Barat, Aceh Indonesia 23681

²Departemen Perikanan, Fakultas Pertanian, Universitas Gadjah Mada,
Jalan Flora, Bulaksumur, Yogyakarta Indonesia 55281

³Departemen Teknologi Hasil Perairan Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, IPB University, Kampus
IPB Darmaga, Jalan Agatis, Bogor Jawa Barat Indonesia 16680

⁴Pusat Riset Bioindustri Laut dan Darat, Badan Riset dan Inovasi, Badan Riset dan Inovasi Nasional
Gedung BJ Habibie, Jalan M.H. Thamrin No.8, Kb. Sirih, Daerah Khusus Ibukota Jakarta Indonesia 10340

⁵Program Studi Perikanan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Universitas Teuku Umar, Jalan Alue
Peunyareng, Ujong Tanoh Darat, Meureubo, Kabupaten Aceh Barat, Aceh Indonesia 23681

⁶Program Studi Agribisnis, Fakultas Pertanian, Universitas Teuku Umar,
Jalan Alue Peunyareng, Ujong Tanoh Darat, Meureubo, Kabupaten Aceh Barat, Aceh Indonesia 23681

Diterima: 28 Januari 2024/Disetujui: 23 Mei 2024

*Korespondensi: a-husni@ugm.ac.id

Cara sitasi (APA Style 7th): Gazali, M., Suhardani, M. N., Husni, A., Nurjanah, Nursid, M., Zuriat, Hasanah, U., & Syafitri, R. (2024). Aktivitas inhibisi tirosinase ekstrak etanol rumput laut *Ulva lactuca* secara in vitro. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 27(7), 564-585. <http://dx.doi.org/10.17844/jphpi.v27i7.53399>

Abstrak

Ulva lactuca kaya senyawa bioaktif yang bermanfaat bagi manusia dan organisme lainnya. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan aktivitas inhibisi tirosinase pada ekstrak etanol rumput laut *U. lactuca* secara in vitro. Penelitian ini dilakukan secara bertahap, yaitu proses maserasi *U. lactuca* dengan pelarut etanol. Ekstrak difraksinasi cair-cair dengan pelarut n-heksana, kloroform, dan air. Ekstrak etanol dan fraksi diuji total fenol, total flavonoid, dan aktivitas inhibisi tirosinase. Nilai total fenol dan flavonoid tertinggi didapatkan dari fraksi n-heksana dengan nilai 9,43±0,27 mgGAE/g dan 9,20±0,49 mgQE/g. Aktivitas inhibisi tirosinase tertinggi diperoleh dari fraksi n-heksana dengan nilai IC₅₀ 127,74±6,47 µg/mL. Senyawa aktif yang berperan penting dalam aktivitas inhibisi tirosinase pada ekstrak etanol dan fraksi n-heksana meliputi kalkon, asam ferulat, asam 4-nitrocinamat, asam 4-aminobenzoat, derivat 2TMS, asam 4-hidroksibenzoat, 4-tert-butylfenol, 1-tetradekanol, ester metil asam n-heksadekanoat, asam palmitat, 2-(2-Aminofenil)-1H-benzimidazol, dan asam 5-metilsalisilat. Fraksi n-heksana *U. lactuca* dapat digunakan sebagai inhibitor tirosinase alami.

Kata kunci: bioaktif, fenolik, flavonoid, GC-MS, n-heksana

In Vitro Tyrosinase Inhibitory Activity of Ethanol Extract of Seaweed *Ulva lactuca*

Abstract

Ulva lactuca is rich in bioactive compounds, which are beneficial to humans and other organisms. This study aimed to determine the tyrosinase inhibitory activity of an ethanol extract of *U. lactuca* seaweed in vitro. This research was carried out in stages, namely, the maceration process of *U. lactuca* with an ethanol solvent. The extract was liquid-liquid fractionated using n-hexane, chloroform, and water as solvents. The ethanol extracts and fractions were tested for total phenol, total flavonoid, and tyrosinase inhibitory activities. The highest total phenol and flavonoid values were obtained from the n-hexane fraction with values of 9.43±0.27 mgGAE/g and 9.20±0.49 mgQE/g. The highest tyrosinase inhibitory activity was obtained from the n-hexane fraction, with an IC₅₀ value of 127.74±6.47 µg/mL. Active compounds that play an important role in tyrosinase inhibitory activity in the ethanol extract and n-hexane fraction include

chalcone, ferulic acid, 4-nitrocinnamic acid, 4-aminobenzoic acid, 2TMS derivatives, 4-hydroxybenzoic acid, 4-tert-butylfenol, 1-tetradecanol, n-hexadecanoic acid methyl ester, palmitic acid, 2-(2-Aminophenyl)-1H-benzimidazole, and 5-methylsalicylic acid. Thus, the n-hexane fraction of *U. lactuca* could be used as a natural tyrosinase inhibitor.

Keywords: bioactive, flavonoid, GC-MS, n-hexane, phenolic

PENDAHULUAN

Indonesia adalah negara tropis yang sepanjang tahun terpapar sinar matahari dengan intensitas tinggi. Kulit yang terpapar radiasi ultraviolet dalam waktu yang lama dapat menyebabkan penuaan (*photoaging*) dan kerusakan kulit (Gromkowska-Kępa *et al.*, 2021). Hiperpigmentasi adalah kerusakan yang ditandai oleh kulit yang terbakar dan munculnya bercak cokelat yang tidak merata. Jenis-jenis hiperpigmentasi meliputi melasma, tahi lalat, lentigo, melanoderma, hiperpigmentasi *post-inflammation* (PIH), dan efelid (Nautiyal & Wairkar, 2021; Rigopoulos, 2018). Hiperpigmentasi merupakan masalah utama dalam bidang kecantikan. Hiperpigmentasi terjadi sebagai hasil dari sintesis pigmen melanin yang berlebihan karena dikatalisis oleh enzim tirosinase. Upaya untuk mencegah hiperpigmentasi dapat dilakukan dengan menghambat aktivitas tirosinase pada kulit (Wang *et al.*, 2023). Aktivitas tirosinase pada kulit dapat dihambat menggunakan produk perawatan kulit yang mengandung inhibitor sintesis dan alami. Hidrokuinon sebagai bahan sintesis digunakan dalam produk perawatan kulit karena memiliki kemampuan untuk menghambat tirosinase (Ko *et al.*, 2023).

Hidrokuinon dalam produk kecantikan telah dilarang berdasarkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nasional (BPOM) Nomor 18 Tahun 2015 karena bersifat karsinogenik dan sitotoksik terhadap sel melanosit (Badan Pengawas Obat dan Makanan Nasional Republik Indonesia [BPOM-RI], 2015). Penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan iritasi kulit, alergi, gangguan sendi, dan akrosianosis (Pangaribuan, 2017). Asam hidrokuinon adalah pengganti alternatif untuk hidrokuinon yang umum digunakan dalam produk perawatan kulit. Asam kojat memiliki kemampuan menghambat tirosinase

secara efektif, sehingga sering digunakan sebagai perbandingan untuk menguji aktivitas penghambatan tirosinase (Dolorosa *et al.*, 2019). Penggunaan asam kojat perlu dibatasi karena penggunaan jangka panjang dapat meningkatkan sensitivitas kulit terhadap sinar matahari dan berpotensi menyebabkan karsinogenik pada kondisi kulit terluka (Phasha *et al.*, 2022).

Bahan alami dari sumberdaya perairan memiliki potensi sebagai inhibitor tirosinase yaitu rumput laut, teripang emas, dan *Spirulina platensis* (Safithri *et al.*, 2018; Pannindriya *et al.*, 2021). Rumput laut memiliki potensi sebagai sumber inhibitor enzim tirosinase karena mengandung berbagai senyawa bioaktif. Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa rumput laut dapat menghambat enzim tirosinase. Arguelles & Sapin (2020) melaporkan bahwa *Turbinaria ornata* memiliki aktivitas penghambatan tirosinase dengan IC_{50} 67,5 $\mu\text{g/mL}$ yang dinilai lebih efektif daripada asam kojat. Sari *et al.* (2019) mendapatkan hasil aktivitas penghambatan enzim tirosinase oleh *T. conoides* dengan IC_{50} 188,85 $\mu\text{g/mL}$. Arguelles (2021) melaporkan *Sargassum ilicifolium* menunjukkan aktivitas anti-tirosinase yang kuat dengan nilai IC_{50} 40,5 $\mu\text{g/mL}$, lebih besar daripada asam kojat dengan IC_{50} 109,8 $\mu\text{g/mL}$.

Rumput laut hijau diketahui memiliki berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai inhibitor tirosinase. Rumput laut hijau yang memiliki senyawa bioaktif yang unik salah satunya adalah *Ulva lactuca*. *U. lactuca* adalah spesies chlorophyta yang dapat tumbuh dan berkembang di Perairan Ulee Lheue Banda Aceh. Rumput laut yang diekstraksi dari perairan Aceh meliputi *Sargassum* sp. dan *Padina australis* (Gazali *et al.*, 2018; Gazali *et al.*, 2022a), *Halimeda* sp (Gazali *et al.*, 2019a; Gazali *et al.*, 2023a; Husni *et al.*, 2024), *Chaetomorpha* sp (Gazali *et al.*, 2019b; Gazali *et al.*, 2020), *Caulerpa racemosa* (Gazali *et*

al., 2022b), *Boergesenia forbesii* (Gazali *et al.*, 2023b) dan *Halimeda tuna* (Gazali *et al.*, 2024). Hal ini menunjukkan bahwa potensi *natural product* rumput laut memiliki peluang yang menjanjikan sebagai sumber bahan fungsional, farmasi, nutrasetikal dan kosmetik. Rumput laut ulva telah dimanfaatkan menjadi berbagai produk di antaranya nori (Sihono *et al.*, 2023; Valentine *et al.*, 2020), serum wajah (Nusaibah *et al.*, 2023), dan garam (Nurjanah *et al.*, 2018; Nurjanah *et al.*, 2020; Seulalae *et al.*, 2023; Nurjanah *et al.*, 2023a; Nurjanah *et al.*, 2023b; Nurjanah *et al.*, 2024). Perbedaan habitat dan siklus hidup rumput laut dapat memengaruhi komponen senyawa bioaktif di dalam rumput laut tersebut. *U. lactuca* mengandung senyawa fitokimia meliputi fenol, flavonoid, alkaloid, triterpenoid, saponin, polisakarida, dan asam lemak (Pappou, 2022). Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan aktivitas inhibisi tirosinase pada ekstrak etanol rumput laut *U. lactuca* secara *in vitro*. Temuan ini diharapkan dapat membantu memberikan informasi ilmiah tentang potensi *U. lactuca* sebagai antihiperpigmentasi sehingga dalam riset pengembangannya dapat membantu dalam bidang kosmetik yang aman.

BAHAN DAN METODE

Identifikasi dan Preparasi Sampel

Rumput laut *U. Lactuca* diperoleh dari Pantai Ulee Lheue, Banda Aceh, Indonesia dengan titik koordinat (5.559671°S, 95.284885°E). Sampel dikeringkan dengan tidak terkena matahari secara langsung dan disimpan dalam *freezer* Departemen Perikanan Fakultas Pertanian Universitas Gadjah Mada. *U. lactuca* yang telah dikeringkan dipilih dengan mencari talus yang utuh untuk diidentifikasi dan ditempatkan dalam wadah yang berisi etanol 70% untuk dibawa ke Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada. Sampel yang teridentifikasi dikeringkan menggunakan oven suhu 40-45°C selama 3-4 hari. Sampel kering dihaluskan menggunakan penggiling, ditimbang, dan dipisahkan untuk tahap ekstraksi dan fraksinasi (Husni *et al.*, 2011).

Ekstraksi dan Fraksinasi

Ekstraksi *U. lactuca* dilakukan menggunakan metode maserasi mengacu pada penelitian Arbi *et al.* (2016). Simplisia *U. lactuca* sebanyak 300 g dimaserasi dengan 1,5 L etanol 96%. Wadah maserasi ditutup dengan aluminium foil dan diletakkan pada suhu ruang selama 24 jam. Hasil ekstraksi disaring dengan kertas saring Whatman No. 42 dan filtrat diuapkan dengan *vacuum rotary evaporator* (SCIOLOGEX RE100-PRO). Ekstrak dikeringkan dengan *waterbath* (SIBATA WS-240) pada suhu 40°C untuk mendapatkan ekstrak yang terkonsentrasi. Ekstrak etanol digunakan untuk fraksinasi secara ekstraksi cair-cair (*liquid-liquid extraction*) mengacu pada penelitian Rawa *et al.* (2019) yang dilakukan dengan pelarut yang semakin polar, terdiri atas n-heksana (non-polar), kloroform (semi-polar), dan air (polar). Fraksi n-heksana dan kloroform dipekatkan menggunakan *waterbath* pada suhu 45°C sedangkan fraksi air dipekatkan pada suhu 60°C. Hasil fraksi tersebut dilakukan perhitungan rendemen.

Total Fenol

Uji total fenol dilakukan menggunakan reagen Folin-ciocalteu mengacu pada Alagan *et al.* (2017). Pembuatan baku standar asam galat sebanyak 1 mg asam galat yang dilarutkan dalam 1 mL akuades sebagai larutan induk 100 µg/mL dan seri pengenceran (*serial dilution*) dengan konsentrasi 10, 20, 30, 40, dan 50 µg/mL. Campuran larutan diukur menggunakan Spektrofotometer UV/Vis dengan panjang gelombang 750 nm. Uji total fenol terdiri atas pembuatan kurva standar asam galat dan uji total fenol pada sampel.

Total Flavonoid

Uji total flavonoid dilakukan menggunakan metode kolorimetri aluminium klorida (AlCl₃). Metode ini didasarkan pada prinsip pembentukan kompleks ion aluminium serta gugus karbonil dan hidroksil pada flavanol yang menghasilkan warna kuning yang dapat menunjukkan pita absorpsi ketika diamati pada fotometri spektrofotometer UV-VIS dengan panjang gelombang 750 nm. Uji total flavonoid dengan

modifikasi yang terdiri dari pembuatan kurva standar kuersetin (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) dan penentuan total flavonoid (Alagan *et al.*, 2017).

Uji Aktivitas Inhibisi Tirosinase

Uji aktivitas penghambatan tirosinase dilakukan pada ekstrak etanol, fraksi n-heksana, kloroform, air, dan asam kojat sebagai kontrol positif (Uchida *et al.*, 2014). Uji aktivitas inhibisi tirosinase menggunakan 40 μ L 5 mM L-DOPA (Tokyo Chemical Industry) dicampur dengan 40 μ L sampel (ekstrak etanol *U. lactuca*, fraksi-fraksi *U. lactuca* dan asam kojat) dan *potassium phosphat buffer* (PPB) (pH 6,5) 80 μ L ke dalam 96 *microplate wells* dan ditambahkan 40 μ L *mushroom tyrosinase* (Sigma Aldrich) sebanyak 250 unit/mL dan larutan tersebut dihomogenkan. Uji absorbansi kontrol menggunakan *potassium phosphat buffer* dengan penambahan pada blanko sebanyak 120 μ L sehingga total masing-masing campuran larutan uji sebanyak 200 μ L. Absorbansinya diukur menggunakan ELISA *microplate reader* pada panjang gelombang 490 nm 200 μ L. Campuran larutan dihomogenkan diinkubasi pada suhu 28°C. Hasil absorbansi kontrol, sampel, dan blanko digunakan untuk mengetahui % inhibisi aktivitas tirosinase setiap sampel.

Identifikasi Senyawa Bioaktif dengan Metode *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS)

Pengujian senyawa bioaktif mengacu pada penelitian Alagan *et al.* (2017) dengan sampel dilarutkan menggunakan DMSO (Sigma-Aldrich) hingga konsentrasi mencapai 1.000 μ g/mL. Cairan ekstrak etanol dan fraksi n-heksana diinjeksi sebanyak 10 μ L secara otomatis oleh injektor pada alat. Suhu alat yang diatur mencakup port injeksi 300°C, *interface* 300°C, dan suhu sumber 250°C serta *split ratio* 153,0 dengan injektor mode yaitu *split*. Sampel hasil volatilisasi dibawa oleh gas *helium* (He) dengan kecepatan aliran 0,49 mL per menit melalui kolom GC SH-I-5Sil MS Capillary (30 m \times 0,25 mm \times 0,25 μ m) (Shimazu QP2020). Program temperatur pada kolom diatur suhu saat injeksi 70°C dan dinaikkan 10°C per menit dengan waktu tunggu 5 menit hingga

mencapai suhu akhir 320°C. Komponen yang terpisah akan mengalami ionisasi dan fragmen ion yang ditangkap oleh detektor dan secara otomatis membentuk pola fragmentasi. Komponen massa dibandingkan dengan data referensi standar WILEY dan NIST.

Analisis Data

Desain penelitian menggunakan variabel independen meliputi konsentrasi ekstrak etanol dan fraksi *U. lactuca*, serta variabel dependen berupa aktivitas inhibisi enzim tirosinase dan nilai IC_{50} . Data yang diperoleh dari plot untuk mendapatkan persamaan regresi linear. Persamaan regresi digunakan untuk memperoleh nilai aktivitas IC_{50} dari asam kojat, ekstrak etanol, fraksi n-heksana, fraksi kloroform, dan fraksi air. Nilai IC_{50} diuji secara statistik menggunakan ANOVA. Jika *p-value* <0,05 maka dilakukan uji lanjutan dengan uji HSD-Tukey. Data dianalisis menggunakan program analisis statistik SPSS pada tingkat kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rendemen *U. lactuca*

Rendemen sangat penting ditentukan untuk mengetahui berapa banyak sampel *U. lactuca* yang dihasilkan dari proses ekstraksi dan fraksinasi. Ekstrak etanol *U. lactuca* menghasilkan rendemen 1,38 \pm 0,12% sedangkan fraksi n-heksana 0,43 \pm 0,01% diikuti oleh fraksi kloroform 0,18 \pm 0,02% dan 0,56 \pm 0,03% untuk fraksi air. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa hasil setiap fraksi berbeda secara signifikan (*p*<0,05). Hasil rendemen *U. lactuca* dapat dilihat pada *Table 1*.

Hasil fraksinasi secara berurutan tertinggi adalah fraksi air diikuti oleh fraksi n-heksana dan fraksi kloroform. Hal ini sesuai dengan studi Keintjem *et al.* (2019) melaporkan bahwa fraksi air *U. lactuca* memiliki rendemen tertinggi 1,15%. Ghareeb *et al.* (2019) juga melaporkan bahwa fraksi air *U. lactuca* memiliki rendemen tertinggi 55,36%, diikuti dengan fraksi n-butanol 27,5% dan fraksi etil asetat 0,1%. Cho *et al.* (2010) juga melaporkan bahwa fraksi aquoeus *U. pertusa* memiliki rendemen tertinggi 42,3%, diikuti oleh fraksi n-heksana 22,8% dan fraksi etil asetat 4,0%.

Table 1 Yield, total phenolic, total flavonoid, and IC₅₀ tyrosinase result of *U. lactuca*Tabel 1 Hasil rendemen, total fenolik, total flavonoid, dan IC₅₀ tirosinase *U. lactuca*

Solvent	Yield (%)	Total phenolic (mgGAE/g)	Total flavonoid (mgQE/g)	IC ₅₀ tyrosinase (µg/mL)
Ethanol extract	1.38±0.12	5.48±0.16 ^b	8.84±0.60 ^c	148.19±3.24 ^b
N-hexane fraction	0.43±0.01 ^b	9.43±0.27 ^c	9.20±0.49 ^c	127.74±6.47 ^b
Chloroform fraction	0.18±0.02 ^a	4.80±0.53 ^b	6.60±0.69 ^b	1,632.99±37.07 ^c
Aqueous fraction	0.56±0.03 ^c	1.08±0.15 ^a	1.64±0.19 ^a	4,593.38±76.74 ^d
Kojic acid	-	-	-	11.07±0.86 ^a

Each value is expressed as mean±SD in (n=3). Values with different superscript (a-c) indicate a significant difference at $p<0.05$ according to the HSD-Tukey's posthoc test.

Tamat *et al.* (2007) melaporkan bahwa fraksi air memiliki rendemen tertinggi 1,2%, diikuti oleh n-heksana 0,54% dan kloroform 0,28%.

Fraksi air memiliki rendemen tertinggi karena *U. lactuca* mengandung banyak senyawa metabolit sekunder tipe polar. Hasil rendemen fraksi air yang tinggi disebabkan oleh keberadaan beberapa jenis karbohidrat dan saponin dengan berat molekul tinggi yang larut dalam air dan tertarik oleh air selama proses fraksinasi (Suryanto & Momuat, 2017). Perubahan dalam polaritas pelarut dan bahan ekstraktif menyebabkan perubahan dalam ekstraksi yang dapat memengaruhi hasil rendemen sehingga keduanya berinteraksi dalam kekuatan pelarut (Lalopua, 2020).

Fraksinasi dilakukan dengan melarutkan ekstrak etanol yang terkonsentrasi dengan campuran pelarut n-heksana:air (1:1) dengan rasio ekstrak dan pelarut sebesar 1:5 (Tamat *et al.*, 2007). Fraksinasi dilakukan sebanyak 1 g dari ekstrak etanol pada setiap pengulangan. Hasil fraksinasi terdiri dari tiga komponen fraksi, termasuk fraksi n-heksana, fraksi kloroform, dan fraksi *aqueous*.

Total Fenol

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa setiap perlakuan berbeda secara signifikan ($p<0,05$), dengan nilai total fenol fraksi n-heksana (9,43±0,27 mgGAE/g) memiliki total fenol tertinggi yang diikuti oleh ekstrak etanol (5,48±0,16 mgGAE/g), dan fraksi kloroform (4,80±0,53 mgGAE/g). Data menunjukkan bahwa hasil rendemen tidak memengaruhi total fenol dalam sampel. Total

fenol yang tertinggi dalam fraksi n-heksana menunjukkan bahwa senyawa fenolik dalam *U. lactuca* sebagian besar bersifat nonpolar. El Boukhari *et al.* (2021) melaporkan bahwa total fenol dari fraksi non-polar n-heksana adalah 84,047 mgGAE/g, lebih besar dibandingkan dengan fraksi kloroform sebesar 54,057 mgGAE/g. Total kandungan fenol dari ekstrak etanol dan fraksi dapat dilihat dalam *Table 1*.

Total fenol tertinggi terdapat pada fraksi n-heksana menunjukkan bahwa senyawa fenolik dalam *U. lactuca* sebagian besar bersifat nonpolar (El Boukhari *et al.*, 2021). Kurniasih *et al.* (2014) melaporkan bahwa *U. lactuca* fraksi n-heksana 82,683±0,54 mgGAE/g lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak kasar (17,99±0,06 mgGAE/g). Cho *et al.* (2021) melaporkan bahwa fraksi n-heksana *U. pertusa* memiliki total fenol yang lebih tinggi 11,2±1,1 mgGAE/g dibandingkan dengan ekstrak kasar 9,0±0,6 mgGAE/g. Fraksi n-heksana memiliki total fenol yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak kasar disebabkan karena fraksi tersebut merupakan hasil dari pemurnian ekstrak kasar. Kondisi ini menyebabkan selama fraksinasi terjadi proses pemurnian dan pemisahan secara selektif serta menghilangkan komponen non-fenolik sehingga pada sampel fraksi n-heksana terdapat konsentrasi fenol yang tinggi, sehingga total fenol menjadi tinggi (Martha *et al.*, 2020). Total fenol yang tinggi dari fraksi n-heksana diduga disebabkan oleh keberadaan senyawa fenolik dan derivatifnya yang bersifat non-polar meliputi *chavicol*, *galliccatechol*, *eugenol*, *epicatechin*, dan *catechin*

dalam *U. lactuca* dan berbagai rumput laut hijau lainnya (Kurniasih *et al.*, 2014; Yoga & Komalasari, 2022).

Ekstrak etanol *U. lactuca* memiliki total fenol $5,48 \pm 0,16$ mgGAE/g sesuai dengan studi Prasedya *et al.* (2019) melaporkan bahwa *U. lactuca* memiliki nilai total fenol $5,33 \pm 2,1$ mgGAE/g. Farasat *et al.* (2014) juga melaporkan bahwa total fenol ekstrak etanol *U. clathrata* $5,08 \pm 0,65$ mgGAE/g. Pappou *et al.* (2022) melaporkan bahwa total fenol *U. lactuca* yaitu $1,85$ mgGAE/g lebih kecil dibandingkan dengan hasil penelitian ini. Fathy *et al.* (2019) menyatakan bahwa total fenol fraksi air ($9,5 \pm 0,9$ mgGAE/g) pada *Ulva* sp. memiliki total fenol yang lebih kecil dibandingkan dengan ekstrak kasar ($11,8 \pm 2$ mgGAE/g). Cho *et al.* (2010) melaporkan bahwa fraksi air memiliki total fenol yang kecil $7,5 \pm 0,7$ mgGAE/g dibandingkan dengan fraksi n-heksana dan fraksi kloroform.

Total Flavonoid

Table 1 menunjukkan bahwa total flavonoid memiliki nilai yang konsisten dengan total fenol. Hasil analisis statistik menunjukkan perbedaan dan pengaruh perlakuan pada total flavonoid ($p < 0,05$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa total flavonoid dari yang tertinggi hingga yang terendah secara berurutan adalah fraksi n-heksana ($9,20 \pm 0,49$ mgQE/g), fraksi kloroform ($6,60 \pm 0,69$ mgQE/g) dan fraksi air ($1,64 \pm 0,19$). Data menunjukkan bahwa hasil rendemen tidak memengaruhi total flavonoid, tetapi semakin tinggi total fenol, semakin tinggi pula total flavonoid. Rahayu *et al.* (2023) melaporkan bahwa total flavonoid *U. reticulata* memiliki tren yang sejalan, di antaranya fraksi n-heksana memiliki nilai $14,45 \pm 0,5$ mgQE/g, lebih besar dibandingkan dengan fraksi etil asetat $10,74 \pm 0,27$ mgQE/g. Flavonoid pada *Ulva* sp. sebagian besar bersifat non-polar, didukung studi Cho *et al.* (2010) menunjukkan bahwa fraksi n-heksana *Ulva* sp. memiliki kandungan flavonoid yang lebih besar dibandingkan ekstrak kasar dan fraksi air.

Total flavonoid yang tinggi dari fraksi n-heksana disebabkan oleh sifat non-polar flavonoid yang terdapat dalam *U. lactuca*

(El Boukhari *et al.*, 2021). Cho *et al.* (2010) melaporkan bahwa ekstrak etanol *U. pertusa* memiliki total flavonoid pada fraksi n-heksana $72,1 \pm 0,6$ mgQE/g lebih tinggi dibandingkan dengan fraksi *aquoeus* $9,8 \pm 0,2$ mgQE/g. Hal ini karena senyawa nonpolar saat difraksinasi akan larut dalam pelarut n-heksana dengan polaritas yang sama. Senyawa non-polar dalam *U. lactuca* mengandung senyawa terpenoid (Windyaswari *et al.*, 2019).

Moulazadeh *et al.* (2021) melaporkan bahwa ekstrak *U. lactuca* yang memperoleh total flavonoid $1,43 \pm 17,88$ mgQE/g. Farasat *et al.* (2014) juga melaporkan bahwa ekstrak etanol *U. lactuca* memiliki total flavonoid lebih tinggi dibandingkan dengan *U. intestinalis* $8,048 \pm 1,119$ mgQE/g. Data ini lebih rendah dibandingkan dengan *U. linza* dan *U. flexuosa* dengan nilai berturut-turut $10,431 \pm 2,215$ mgQE/g dan $9,462 \pm 1,558$ mgQE/g. Flavonoid sebagian besar bersifat polar, tetapi pada rumput laut hijau sebagian besar bersifat nonpolar. Kurniasih *et al.* (2014) melaporkan bahwa total flavonoid pada fraksi kloroform dan fraksi *aquoeus* lebih rendah dibandingkan dengan fraksi n-heksana. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa flavonoid yang bersifat polar dalam *U. lactuca* relatif kurang dibandingkan dengan senyawa nonpolar.

Senyawa polifenol dan flavonoid dalam *Ulva* sp. dan rumput laut lainnya bervariasi tergantung pada faktor internal seperti spesies, usia panen, serta faktor eksternal meliputi habitat, dan perlakuan pengujian (Purwaningsih & Deskawati, 2020). Habitat rumput laut memengaruhi kadar flavonoid. Ghulamahdi *et al.* (2008) dan Loho *et al.* (2021) melaporkan bahwa sintesis flavonoid meningkat pada spesies rumput laut yang terpapar langsung oleh sinar matahari. Prasedya *et al.* (2019) melaporkan bahwa tiga ekstrak etanol *U. lactuca* yang diambil dari lokasi yang berbeda dapat memengaruhi kandungan flavonoid. *U. lactuca* yang berasal dari lokasi dengan rentang resesi yang lebih rendah memiliki tingkat flavonoid yang lebih tinggi. Perlakuan suhu tinggi dapat mengurangi kandungan flavonoid dalam sampel, karena senyawa fenol termasuk flavonoid bersifat sensitif terhadap suhu (termosensitif) (Mustarichie *et al.*, 2022).

Komala & Husni (2021) bahwa *Eucheuma spinosum* dengan suhu ekstraksi 55°C memiliki tingkat flavonoid yang lebih tinggi bersamaan dengan peningkatan suhu perlakuan menjadi 65°C dan 75°C. Kandungan flavonoid yang tinggi dalam sampel berpotensi sebagai senyawa antioksidan dan senyawa bioaktif lainnya yang dapat digunakan dalam bidang farmasi, salah satunya sebagai penghambat enzim tirosinase.

Aktivitas Inhibisi Tirosinase

Pengujian aktivitas inhibisi tirosinase dari suatu spesies rumput laut dibandingkan dengan berbagai inhibitor komersial bertujuan untuk menentukan efektivitas spesies tersebut dalam menghambat enzim tirosinase. Aktivitas spesies mendekati atau lebih baik dari inhibitor tirosinase komersial dan berpotensi untuk dikembangkan sebagai produk kosmetik komersial meningkat (Chan *et al.*, 2011; Phasha *et al.*, 2022). Asam kojat digunakan sebagai sampel perbandingan karena sifatnya yang stabil dan merupakan senyawa yang banyak digunakan dalam produk perawatan kulit, karena dapat menghambat pembentukan melanin (Arifianti *et al.*, 2017). Ekstrak etanol, fraksi n-heksana, kloroform, dan air *U. lactuca* diuji dengan konsentrasi perlakuan 156,25; 312,5; 625; 1.250; 2.500; 5.000 dan 10.000 µg/mL dengan merujuk pada Amri *et al.* (2017).

Berdasarkan *Table 1* bahwa asam kojat sebagai kontrol positif memiliki kapasitas inhibisi enzim tirosinase yang sangat kuat dengan nilai IC_{50} 11,07±0,86 µg/mL. Hasil ini sejalan dengan penelitian Coal *et al.* (2010) menunjukkan bahwa asam kojat sebagai kontrol positif memiliki nilai IC_{50} 11,3 µg/mL. Nilai IC_{50} lebih baik dibandingkan dengan penelitian Dolorosa *et al.* (2019), yang mencapai 29,156 µg/mL. Keselarasan nilai asam kojat dari penelitian sebelumnya dan literatur menunjukkan bahwa metode tirosinase yang digunakan akurat untuk menentukan aktivitas inhibisi enzim. Jika dibandingkan dengan sampel ekstrak etanol, fraksi n-heksana, fraksi kloroform, dan fraksi aquoeus, asam kojat diketahui memiliki aktivitas penghambatan terbaik. Kemampuan

asam kojat untuk menghambat enzim tirosinase disebabkan oleh aktivasi situs aktif tirosinase, yang menghambat katalisis enzim. Aktivitas tirosinase dapat dihambat pada 2 fase baik fase monofenolase maupun fase difenolase tergantung pada substrat yang digunakan dalam penelitian. Fase monofenolase, enzim tirosinase mengoksidasi tirosin menjadi DOPA. Penghambat yang bekerja pada fase monofenolase umumnya mengikat pada sisi aktif enzim dan mencegahnya mengikat tirosin sedangkan pada fase difenolase, tirosinase mengoksidasi DOPA menjadi dopaquinone yang dapat dipolimerisasi menjadi melanin (Ashooriha *et al.*, 2020; Chang, 2009).

Fraksi n-heksana memiliki aktivitas inhibisi tirosinase yang jauh lebih baik dibandingkan ekstrak etanol dan fraksi lainnya, karena pada konsentrasi terendah 156,25 µg/mL mampu menunjukkan aktivitas inhibisi tirosinase 51,08±0,59% dan mencapai 64,90±0,91% pada konsentrasi 10.000 µg/mL. Ekstrak etanol pada konsentrasi 156,25 µg/mL dapat menghambat enzim tirosinase 50,37±0,27%, dan aktivitas inhibisi meningkat dengan setiap konsentrasi pengobatan ganda. Inhibisi tirosinase ekstrak etanol paling tinggi pada konsentrasi 10.000 µg/mL dengan nilai persentase inhibisi tirosinase 57,66±0,5%. Nilai aktivitas inhibisi tirosinase lebih rendah dibandingkan hasil studi Choosuwan *et al.* (2023) yang menunjukkan bahwa *U. intestinalis* memiliki aktivitas inhibisi tirosinase 96,04% pada konsentrasi 5000 µg/mL. Ekstrak *U. lactuca* dapat menghambat tirosinase lebih rendah dibandingkan dengan spesies *S. siliquosum* dengan aktivitas inhibisi tirosinase 73,33±0,8%, dan *S. ilicifolium* 89,33±0,0% pada konsentrasi 125 µg/mL. (Arguelles & Sapin, 2020; Arguelles, 2021). Aktivitas inhibisi tirosinase ekstrak *U. lactuca* pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan rumput laut cokelat dengan kandungan senyawa bioaktif meliputi florotanin, fukosantin, dan fukoidan yang dapat menghambat aktivitas tirosinase (Namjoyan *et al.*, 2019; Choosuwan *et al.*, 2023). Habitat rumput laut akan memengaruhi komposisi senyawa bioaktif yang dihasilkan

sehingga memungkinkan spesies yang sama memiliki aktivitas penghambatan yang berbeda (Purwaningsih & Deskawati, 2020).

Di Petrillo *et al.* (2016) melaporkan bahwa keberadaan kandungan fenolik dan flavonoid dalam ekstrak memiliki korelasi positif dengan kontribusinya dalam menghambat enzim tirosinase dengan parameter nilai IC_{50} . Semakin tinggi kandungan fenolik dan flavonoid dalam sampel, semakin baik aktivitas penghambatan enzim tirosinase (Baek *et al.*, 2021). Hasil *U. lactuca* pada *Table 1* menunjukkan bahwa perlakuan yang memiliki kemampuan inhibisi terbaik secara berurutan adalah fraksi n-heksana, fraksi kloroform, dan fraksi air.

Prasetyo (2021) menyatakan bahwa nilai $IC_{50} < 1.000 \mu\text{g/mL}$ menunjukkan senyawa tersebut memiliki aktivitas penghambatan yang aktif, dan aktivitas penghambatan tidak aktif jika nilai $IC_{50} > 1.000 \mu\text{g/mL}$. Prasetyo *et al.* (2021) melaporkan bahwa fraksi n-heksana dan ekstrak etanol memiliki aktivitas inhibisi yang aktif. *Table 1* menunjukkan bahwa aktivitas inhibisi tirosinase asam kojat sangat kuat, fraksi n-heksana dan ekstrak etanol menghambat enzim tirosinase dengan kategori sedang, serta fraksi kloroform dan fraksi air menghambat aktivitas tirosinase dengan kategori sangat lemah. Aktivitas inhibisi tirosinase dengan kategori sedang sangat potensial dikembangkan sebagai inhibitor tirosinase (Dolorosa *et al.*, 2019).

Ekstrak etanol *U. lactuca* dalam penelitian ini memiliki nilai $IC_{50} 148,19 \pm 3,24 \mu\text{g/mL}$ yang menunjukkan kemampuan inhibisi yang aktif. Hoang *et al.* (2022) melaporkan bahwa *U. lactuca* dari Nha Trang, Vietnam, memiliki nilai $IC_{50} 377,43 \mu\text{g/mL}$ atau kurang dari $1.000 \mu\text{g/mL}$ dan termasuk dalam kelompok inhibitor dengan kapasitas aktif. Ekstrak etanol *U. lactuca* memiliki aktivitas inhibisi yang lebih baik dibandingkan dengan *U. rigida* dengan nilai $IC_{50} 3,35 \pm 0,2 \text{ mg/mL}$ atau $3.350 \mu\text{g/mL}$ (Choosuwan *et al.* 2023). Kang *et al.* (2004) melaporkan bahwa *U. pertusa* memiliki nilai IC_{50} lebih dari $500 \mu\text{g/mL}$. Arguelles (2021) juga melaporkan bahwa *S. ilicifolium* memiliki nilai $IC_{50} 40,50 \mu\text{g/mL}$, dan Chan *et al.* (2011) juga melaporkan bahwa ekstrak etanol *S. polycystum* dengan nilai

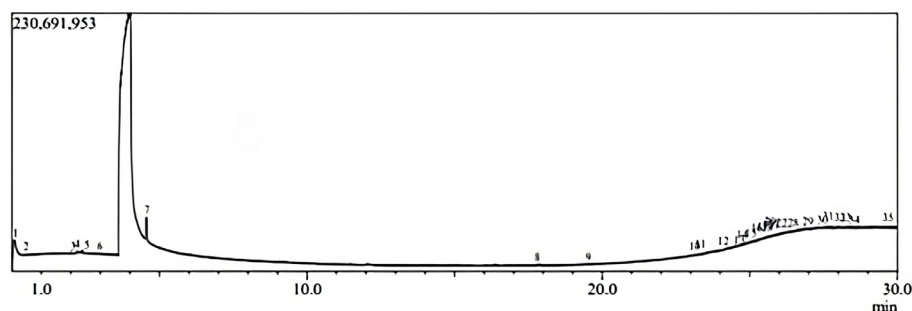
$IC_{50} 97,78 \pm 0,55 \mu\text{g/mL}$. Hasil kedua spesies tersebut memiliki aktivitas inhibisi tirosinase yang kuat dan lebih baik daripada ekstrak etanol *U. lactuca*.

Identifikasi Senyawa aktif dengan Gas Chromatography-Mass Spectrum (GC-MS)

Identifikasi senyawa dilakukan pada sampel ekstrak etanol dari *U. lactuca* dan fraksi n-heksana yang memiliki aktivitas inhibisi enzim tirosinase terbaik berdasarkan nilai IC_{50} . Identifikasi pada kedua sampel ini yaitu untuk menentukan senyawa potensial yang berperan sebagai inhibitor tirosinase. Hasil puncak (*peak*) GC-MS menunjukkan jumlah puncak yang terdeteksi. Waktu retensi (RT) adalah waktu yang diperlukan suatu komponen atau senyawa untuk mencapai detektor kolom. Nilai % area adalah data yang menunjukkan besar senyawa berdasarkan puncak yang diukur. Nilai % area tidak menunjukkan nilai kuantitatif dari kandungan senyawa (Fitri & Proborini, 2018). Hasil kromatogram ekstrak etanol dapat dilihat pada *Figure 1* dan hasil identifikasi senyawa ekstrak etanol pada *Table 2*.

Rumput laut *U. lactuca* memiliki prospek yang menjanjikan untuk dikembangkan dalam bidang bioteknologi. Penemuan senyawa bioaktif fraksi n-heksana *U. lactuca* dapat memberikan informasi-informasi senyawa derivatif yang memainkan peranan penting dalam aktivitas inhibisi tirosinase. Kromatogram fraksi n-heksana *U. lactuca* dapat dilihat pada *Figure 2* dan hasil identifikasi senyawa fraksi n-heksana pada *Table 3*.

Ekstrak etanol dan fraksi n-heksana, uji GC-MS mengidentifikasi keberadaan senyawa yang berasal dari asam sinamat, antara lain asam ferulat dan asam 4-nitrosinamat. Asam ferulat adalah senyawa fenolik yang berasal dari asam sinamat yang berfungsi sebagai inhibitor tirosinase. Uji GC-MS dalam penelitian ini mendeteksi keberadaan asam ferulat dalam ekstrak etanol *U. lactuca* didukung oleh penelitian Hassan & Ghareib (2009) dan Aslan *et al.* (2019) mendeteksi komponen fenolik asam ferulat dalam ekstrak *U. lactuca*. Girsang *et al.* (2020) melaporkan bahwa asam ferulat

Figure 1 Chromatogram analysis GC ethanol extract *U. lactuca*Gambar 1 Analisis kromatogram GC ekstrak etanol *U. lactuca*Table 2 The result of compound identification of *U. lactuca* ethanol extractTabel 2 Hasil identifikasi senyawa ekstrak etanol *U. lactuca*

Peak#	RT	%Area	Component Name	Molecule Formula	MW
1	0.091	19.28	2,5-Cyclohexadien-1-one, 4-diazo-	$C_6H_4N_2O$	120
			S-Methyl methanethiosulfinate	$C_2H_6OS_2$	110
			2-Chloroethyl carbonate	$C_5H_8Cl_2O_3$	186
			Prenyl benzoate	$C_{12}H_{14}O_2$	190
2	0.35	2.3	1,5-Pentanediol dimethanesulphonate	$C_7H_{16}O_6S_2$	260
			Cyclopentanemethanol	$C_6H_{12}O$	100
			Propanoic acid, 2-chloro-	$C_3H_5ClO_2$	108
3	2.226	1.41	Aminomethanesulfonic acid	CH_5NO_3S	111
			Methyl methanethiosulphonate	$C_2H_6O_2S_2$	126
4	2.383	2.08	Dimethyl sulfide	C_2H_6S	62
			6-Chlorotetrazolo[1,5-b]pyridazine	$C_4H_2ClN_5$	155
5	2.709	1.67	S-Methyl methanethiosulfinate	$C_2H_6OS_2$	110
			Azidobenzene	$C_6H_5N_3$	119
			Ethyl Chloride	C_2H_5Cl	64
6	3.342	2.03	Aminomethanesulfonic acid	CH_5NO_3S	111
			6-Chlorotetrazolo[1,5-b]pyridazine	$C_4H_2ClN_5$	155
7	4.562	10.07	Methylsulfonylmethane (MSM)	$C_2H_6O_2S$	94
8	17.83	1.33	n-Hexadecanoic acid methyl ester	$C_{17}H_{34}O_2$	270
			Pentadecanoic acid, 14-methyl-, methyl ester	$C_{17}H_{34}O_2$	270
			Cyclopropane, 1,1-dichloro-2,2,3,3-tetramethyl-	$C_7H_{12}Cl_2$	166
9	19.507	1.42	Ethinamate	$C_9H_{13}NO_2$	167
			Arachidonic acid methyl ester	$C_{21}H_{34}O_2$	318
8	17.83	1.33	n-Hexadecanoic acid methyl ester	$C_{17}H_{34}O_2$	270
			Pentadecanoic acid, 14-methyl-, methyl ester	$C_{17}H_{34}O_2$	270

Table 2 (continued)
Tabel 2 (lanjutan)

Peak#	RT	%Area	Component Name	Molecule Formula	MW
9	19.507	1.42	Cyclopropane, 1,1-dichloro-2,2,3,3-tetramethyl-	$C_7H_{12}Cl_2$	166
			Ethinamate	$C_9H_{13}NO_2$	167
			Arachidonic acid methyl ester	$C_{21}H_{34}O_2$	318
10	23.425	1.48	Phenol, 2-cyclohexyl-4,6-dinitro-	$C_{12}H_{14}N_2O_5$	266
			Altenuene	$C_{15}H_{16}O_6$	292
			1,12-Dibromododecane	$C_{12}H_{24}Br_2$	326
11	23.600	1.22	1,4-Benzenediol, 2,5-bis(1,1-dimethylethyl)-	$C_{14}H_{22}O_2$	222
			3,5-di-tert-Butylcatechol	$C_{14}H_{22}O_2$	222
			1,12-Dibromododecane	$C_{12}H_{24}Br_2$	326
			(Z)-4-Chloro-N-[1-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]-2-piperidinylidene]-benzenesulfonamide	$C_{19}H_{20}ClN_3O_4S$	421
12	24.258	1.40	1-(4-Chlorophenoxy)-1-(1H-imidazol-1-yl)-3,3-dimethylbutan-2-one	$C_{15}H_{17}ClN_2O_2$	292
			Cyclotrisiloxane, hexamethyl-	$C_6H_{18}O_3Si_3$	222
			4-tert-Butylphenol, TMS derivative	$C_{13}H_{22}OSi$	222
13	24.859	1.27	Trimethyl[4-(1,1,3,3,-tetramethylbutyl)phenoxy]silane	$C_{17}H_{30}OSi$	278
			4-tert-Butylphenol, TMS derivative	$C_{13}H_{22}OSi$	222
14	24.925	1.88	Trimethyl[4-(1,1,3,3,-tetramethylbutyl)phenoxy]silane	$C_{17}H_{30}OSi$	278
			Thymol, TMS derivativene	$C_{13}H_{22}OSi$	222
			Cyclotrisiloxane, hexamethyl-	$C_6H_{18}O_3Si_3$	222
15	25.133	1.59	Quinoline, 4-chloro-6-methoxy-2-methyl-	$C_{11}H_{10}ClNO$	207
			1,2-Bis(trimethylsilyl)benzene	$C_{12}H_{22}Si_2$	222
16	25.311	2.95	Plumbane, triethylmethyl-	$C_7H_{18}Pb$	310
			Chalcone	$C_{15}H_{12}O$	208
			Cyclotetrasiloxane, octamethyl-	$C^8H_{24}O_4Si_4$	296
17	25.442	2.80	Anthranilic acid, 2TMS derivative	$C_{13}H_{23}NO_2Si_2$	281
			4-Aminobenzoic acid, 2TMS derivative	$C_{13}H_{23}NO_2Si_2$	281
18	25.483	2.28	1,2-Bis(trimethylsilyl)benzene	$C_{12}H_{22}Si_2$	222
			Decamethyltetrasiloxane	$C_{10}H_{30}O_3Si_4$	310

Table 2 (continued)
Tabel 2 (lanjutan)

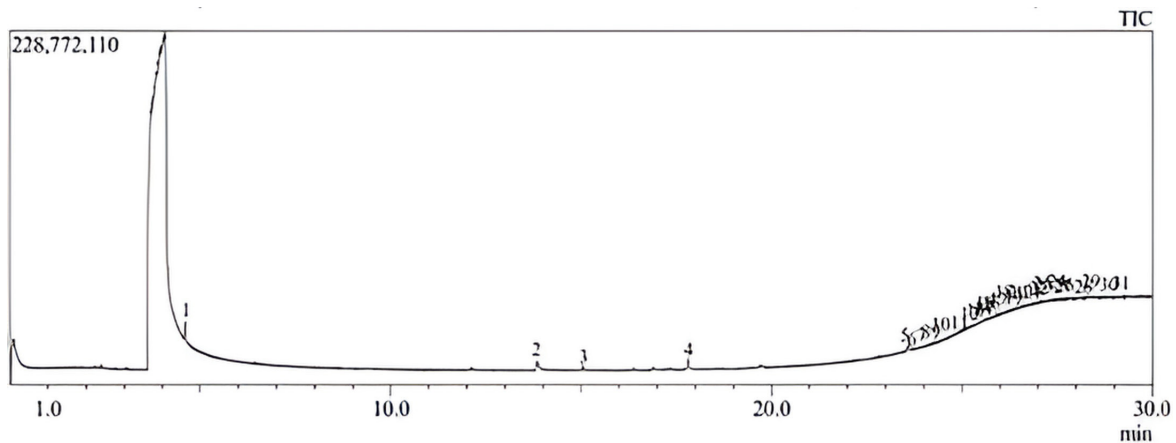
Peak#	RT	%Area	Component Name	Molecule Formula	MW
19	25.667	4.56	Trisiloxane, 1,1,3,3,5,5-hexamethyl-	$C_6H_{20}O_2Si_3$	208
			5-Methylsalicylic acid, 2TMS derivative	$C_{14}H_{24}O_3Si_2$	296
			Benzoic acid, 4-methyl-2-trimethylsilyloxy-	$C_{14}H_{24}O_3Si_2$	296
			3-Methylsalicylic acid, 2TMS derivative	$C_{14}H_{24}O_3Si_2$	296
			1,2-Bis(trimethylsilyl)benzene	$C_{12}H_{22}Si_2$	222
20	25.758	3.16	6,6,8,8-Tetramethyl-2,5,7,9,12-pentaoxa-6,8-disilatridecane	$C_{10}H_{26}O_5Si_2$	282
			3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)propionic acid, 2TMS derivative	$C_{16}H_{28}O_4Si_2$	340
			Indeno[2,1-c]pyridine, 1,4,6-trimethyl-	$C_{15}H_{15}N$	209
21	25.917	1.27	4-Bromo-2,6-difluoroaniline	$C_6H_4BrF_2N$	207
			2-(2-Aminophenyl)benzimidazole	$C_{13}H_{11}N_3$	209
			Disiloxane, 1,3-diethoxy-1,1,3,3-tetramethyl-	$C_8H_{22}O_3Si_2$	292
22	25.95	1.64	Quinoline, 4-chloro-6-methoxy-2-methyl-	$C_{11}H_{10}ClNO$	222
			Anthranilic acid, TMS derivative	$C_{10}H_{15}NO_2Si$	222
			1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylic acid, 7-amino-, ethyl ester	$C_8H_9N_5O_2$	278
23	26.008	4.05	Benzeneacetonitrile, 3,4,5-trimethoxy-	$C_{11}H_{13}NO_3$	222
			1,2-Benzenediol, 3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-	$C_{14}H_{22}O_2$	278
24	26.15	4.55	Cyclotetrasiloxane, octamethyl-	$C_8H_{24}O_4Si_4$	222
			Pentasiloxane, dodecamethyl-	$C_{12}H_{36}O_4Si_5$	222
			Cyclotrisiloxane, hexamethyl-	$C_6H_{18}O_3Si_3$	207
			Disiloxane, 1,3-diethoxy-1,1,3,3-tetramethyl-	$C_8H_{22}O_3Si_2$	222
25	26.292	3.48	Cyclotrisiloxane, hexamethyl-	$C_6H_{18}O_3Si_3$	310
			1H-Dibenzo[a,i]fluorene, 13-(decahydro-1-naphthalenyl)eicosahydro-	$C_{31}H_5O$	208
26	26.525	3.07	Tetraethyl silicate	$C_8H_{20}O_4Si$	208
			Asarone	$C_{12}H_{16}O_3$	208
			6.beta.-Hydroxymethandienone, 2TMS derivative	$C_{26}H_{44}O_3Si_2$	460
27	26.692	2.68	Heptasiloxane, hexadecamethyl-	$C_{16}H_{48}O_6Si_7$	532
			Isoproterenol, 3TMS derivative	$C_{20}H_{41}NO_3Si_3$	427
			4-Deoxypyridoxine, 2TMS derivative	$C_{14}H_{27}NO_2Si_2$	297
28	26.85	2.85	Trimethyl(4-tert-butylphenoxy)silane	$C_{13}H_{22}OSi$	222
			Decamethyltetrasiloxane	$C_{10}H_{30}O_3Si_4$	310

Table 2 (continued)
Tabel 2 (lanjutan)

Peak#	RT	%Area	Component Name	Molecule Formula	MW
			1,2-Bis(trimethylsilyl)benzene	C ₁₂ H ₂₂ Si ₂	222
29	27.033	1.78	Cycloheptasiloxane, tetradecamethyl-	C ₁₄ H ₄₂ O ₇ Si ₇	518
			Cyclotetrasiloxane, octamethyl-	C ₈ H ₂₄ O ₄ Si ₄	296
			Pentasiloxane, dodecamethyl-	C ₁₂ H ₃₆ O ₄ Si ₅	384
30	27.55	1.45	Cycloheptasiloxane, tetradecamethyl-	C ₁₄ H ₄₂ O ₇ Si ₇	518
			2,5-Dimethoxy-.beta.-nitrostyrene	C ₁₀ H ₁₁ NO ₄	209
			2H-3,9a-Methano-1-benzoxepin, octahydro- 2,2,5a,9-tetramethyl-, [3R-(3.alpha.,5a. alpha.,9.alpha.,9a.alpha.)]	C ₁₅ H ₂₆ O	222
31	27.984	1.22	Cyclotrisiloxane, hexamethyl-	C ₆ H ₁₈ O ₃ Si ₃	222
			2-(2,5-Dimethylbenzoyl)benzoic acid	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	254
			Phenol, p-1-indanyl-	C ₁₅ H ₁₄ O	210
			5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ol, 10,11-dihydro-	C ₁₅ H ₁₄ O	210
32	28.11	1.54	10,11-Dihydro-10-hydroxycarbamazepine, N-trimethylsilyl-, trimethylsilyl ether	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂ Si ₂	398
			Pentasiloxane, dodecamethyl-	C ₁₂ H ₃₆ O ₄ Si ₅	384
33	28.244	1.18	Cyclotetrasiloxane, octamethyl-	C ₈ H ₂₄ O ₄ Si ₄	296
			Tripolidine	C ₁₉ H ₂₂ N ₂	278
			Trimethylsilyl-di(trimethylsiloxy)-silane	C ⁹ H ₂₈ O ₂ Si ₄	280
			Ferulic Acid/ 2-Propenoic acid, 3-[4-(acetyloxy)-3-methoxyphenyl]-, methyl ester	C ₁₃ H ₁₄ O ₅	250
34	28.45	1.53	Isoproterenol, 3TMS derivative	C ₂₀ H ₄₁ NO ₃ Si ₃	427
			Cyclononasiloxane, octadecamethyl-	C ₁₈ H ₅₄ O ₉ Si ₉	666
35	29.525	1.51	Cyclohexasiloxane, dodecamethyl-	C ₁₂ H ₃₆ O ₆ Si ₆	444

memiliki kemampuan untuk menghambat tirosinase dengan nilai IC₅₀ 253,58 µg/mL. Yu & Fan (2021) melaporkan bahwa asam ferulat memiliki kapasitas inhibisi terhadap enzim tirosinase yang mencapai 22,17% dan lebih baik daripada asam 4-hidroksisinat. Maruyama *et al.* (2018) menyatakan bahwa asam ferulat dalam sampel mampu menekan produksi melanin melalui inhibisi sintesis L-DOPA dengan tirosinase dan memiliki rasio

inhibisi 8,2±0,7%, yang lebih baik daripada asam kafeat dengan nilai persentase inhibisi sebesar 15,7±3,5%. Asam ferulat menghambat tirosinase secara kompetitif dengan mengikat langsung enzim tirosinase. Asam ferulat dikenal berinteraksi dan mengikat atom tembaga (Cu) pada enzim yang terlibat langsung dalam hidroksilasi monofenol dan difenol, sehingga memicu aktivitas tirosinase. (Yu *et al.*, 2022). Asam ferulat memiliki

Figure 2 Chromatogram analysis GC fraction n-hexane *U. lactuca*Gambar 2 Analisis kromatogram GC fraksi n-heksana *U. lactuca*Table 3 The result of compound identification of *U. lactuca* n-hexane fractionTabel 3 Hasil identifikasi senyawa fraksi n-heksana *U. lactuca*

Peak#	RT	%Area	Component Name	Molecule Formula	MW
1	4.605	5.66	Methylsulfonylmethane (MSM)	C ₂ H ₆ O ₂ S	94
2	13.854	4.59	Diethyltoluamide	C ₁₂ H ₁₇ NO	191
			8-Heptadecene	C ₁₇ H ₃₄	238
3	15.045	1.74	1-Tetradecanol	C ₁₄ H ₃₀ O	214
			n-Pentadecanol	C ₁₅ H ₃₂ O	228
4	17.811	3.23	n-Hexadecanoic acid methyl ester	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	270
5	23.582	3.41	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	290
			Benzenamine, N-[[2-(1-methylethyl)phenyl]phenylmethylene]-	C ₂₂ H ₂₁ N	299
6	23.767	1.57	Heptasiloxane, hexadecamethyl-	C ₁₆ H ₄₈ O ₆ Si ₇	532
			Hexa(methoxymethyl)melamine	C ₁₅ H ₃₀ N ₆ O ₆	390
7	24.059	1.22	Cyclotrisiloxane, hexamethyl-	C ₆ H ₁₈ O ₃ Si ₃	222
			1H-Indole, 1-methyl-2-phenyl-	C ₁₅ H ₁₃ N	207
			Methyl salicylate, TMS derivative	C ₁₁ H ₁₆ O ₃ Si	224
8	24.283	1.1	2,5-Dimethylbenzophenone	C ₁₅ H ₁₄ O	210
			2,4-Dimethylbenzophenone	C ₁₅ H ₁₄ O	210
			1,2-Bis(trimethylsilyl)benzene	C ₁₂ H ₂₂ Si ₂	222
9	24.625	1.92	4-Hydroxybenzoic acid, 2TMS derivative	C ₁₃ H ₂₂ O ₃ Si ₂	282
			1,4-Benzenediol, 2,5-bis(1,1-dimethylethyl)-	C ₁₄ H ₂₂ O ₂	222
			4-[5-(Trifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine	C ₅ H ₂ F ₃ N ₅ O ₂	221
10	24.817	1.72	Benzenamine, N,N-diethyl-4-[2-(4-nitrophenyl)ethenyl]-	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	296
			Cyclotetrasiloxane, octamethyl-	C ₈ H ₂₄ O ₄ Si ₄	296

Table 3 (continued)

Tabel 3 (lanjutan)

Peak#	RT	%Area	Component Name	Molecule Formula	MW
11	25.042	4.02	4-Deoxy pyridoxine, 2TMS derivative	$C_{14}H_{27}NO_2Si_2$	297
			2'-Deoxyadenosine, 3TMS derivative	$C_{19}H_{37}N_5O_3Si_3$	467
			Decamethyltetrasiloxane	$C_{10}H_{30}O_3Si_4$	310
12	25.267	2.53	4-tert-Octylphenol, TMS derivative	$C_{17}H_{30}OSi$	278
			Decamethyltetrasiloxane	$C_{10}H_{30}O_3Si_4$	310
13	25.5	1.39	Dodecamethylpentasiloxane	$C_{12}H_{36}O_4Si_5$	384
			Cyclotetrasiloxane, octamethyl-	$C_8H_{24}O_4Si_4$	296
			3,4-Dihydroxymandelic acid, 4TMS derivative	$C_{20}H_{40}O_5Si_4$	472
14	25.558	1.87	3-(4-Hydroxyphenyl)-1-propanol, 2TMS derivative	$C_{15}H_{28}O_2Si_2$	296
15	25.625	2.23	Epinephrine, (.beta.)-, 3TMS derivative	$C_{18}H_{37}NO_3Si_3$	399
			Hexasiloxane, tetradecamethyl-	$C_{14}H_{42}O_5Si_6$	458
			Dodecamethylpentasiloxane	$C_{12}H_{36}O_4Si_5$	384
16	25.892	4.41	1,2-Bis(trimethylsilyl)benzene	$C_{12}H_{22}Si_2$	222
			Methyltris(trimethylsiloxy)silane (MTMS)	$C_{10}H_{30}O_3Si_4$	310
			Tris(trimethylsilyl) phosphite	$C_9H_{27}O_3PSi_3$	298
17	26.317	1.67	Heptasiloxane, hexadecamethyl-	$C_{16}H_{48}O_6Si_7$	532
			Mandelic acid, 2TBDMS derivative	$C_{20}H_{36}O_3Si_2$	380
			Methacrifos	$C_7H_{13}O_5PS$	240
18	26.467	4.74	Nortrimipramine	$C_{19}H_{24}N_2$	280
			5,6-Dimethyl-1,10-phenanthroline	$C_{14}H_{12}N_2$	208
			Phosphonoacetic Acid, 3TMS derivative	$C_{11}H_{29}O_5PSi_3$	356
19	26.742	3.58	5,6-Dimethyl-1,10-phenanthroline	$C_{14}H_{12}N_2$	208
			2-Acetylthiophene, 5-(2-thienyl)-	$C_{10}H_8OS_2$	208
			Cyclotrisiloxane, hexamethyl-	$C_6H_{18}O_3Si_3$	222
20	26.908	5.23	2,4,6-Trichlorobenzonitrile	$C_7H_2Cl_3N$	205
			Silane, triethyl(2-phenylethoxy)-	$C_{14}H_{24}OSi$	236
			Cycloheptasiloxane, tetradecamethyl-	$C_{14}H_{42}O_7Si_7$	518
21	27.017	3.18	Ethyl gallate, 3TMS derivative	$C_{18}H_{34}O_5Si_3$	414
			Homovanillic Acid, 2TMS derivative	$C_{15}H_{26}O_4Si_2$	326
22	27.050	2.97	6.beta.-Hydroxymethandienone, 2TMS derivative	$C_{26}H_{44}O_3Si_2$	460
			Cyclotetrasiloxane, octamethyl-	$C_8H_{24}O_4Si_4$	296
			Cycloheptasiloxane, tetradecamethyl-	$C_{14}H_{42}O_7Si_7$	518

Table 3 (continued)

Tabel 3 (lanjutan)

Peak#	RT	%Area	Component Name	Molecule Formula	MW
23	27.142	2.33	Cycloheptasiloxane, tetradecamethyl-	$C_{14}H_{42}O_7Si_7$	518
			3-Methylsalicylic acid, 2TMS derivative	$C_{14}H_{24}O_3Si_2$	296
			5-Methylsalicylic acid, 2TMS derivative	$C_{14}H_{24}O_3Si_2$	296
			Trimethylsilyl-di(trimethylsiloxy)-silane	$C_9H_{28}O_2Si_4$	280
24	27.35	12.34	Chalcone	$C_{15}H_{12}O$	208
			Decamethyltetrasiloxane	$C_{10}H_{30}O_3Si_4$	310
25	27.558	2.87	1,2-Bis(trimethylsilyl)benzene	$C_{12}H_{22}Si_2$	222
			Hexasiloxane, tetradecamethyl-	$C_{14}H_{42}O_5Si_6$	458
26	27.708	2.96	3-(4-Hydroxyphenyl)-1-propanol, 2TMS derivative	$C_{15}H_{28}O_2Si_2$	296
			Demosan	$C_8H_8Cl_2O_2$	206
			5H-Dibenzo(a,d)cyclohepten-5-ol	$C_{15}H_{12}O$	208
27	27.902	6.48	3,5-Dichloro-4-hydroxybenzoic acid	$C_7H_4Cl_2O_3$	206
			5,6-Dimethyl-1,10-phenanthroline	$C_{14}H_{12}N_2$	208
			4-Nitrocinnamic acid	$C_9H_7NO_4$	193
28	28.725	1.93	Benzene, 1,2,3-trimethoxy-5-(2-propenyl)-	$C_{12}H_{16}O_3$	208
			Benzyl cinnamate	$C_{16}H_{14}O_2$	238
			2-Propenoic acid, 3-phenyl-, phenylmethyl ester,	$C_{16}H_{14}O_2$	238
29	28.85	3.27	Dodecamethylpentasiloxane	$C_{12}H_{36}O_4Si_5$	384
			Cyclotetrasiloxane, octamethyl-	$C_8H_{24}O_4Si_4$	296
30	29.001	0.97	3,6-Dimethylphthalic anhydride	$C_{10}H_8O_3$	176
			Ethyl 3-hydroxybutyrate, TMS derivative	$C_9H_{20}O_3Si$	204
31	29.173	2.91	1-Phenyl-1-(trimethylsilyloxy)ethylene xy	$C_{11}H_{16}OSi$	192
			Dodecamethylpentasiloxane	$C_{12}H_{36}O_4Si_5$	384
			Hexasiloxane, tetradecamethyl-	$C_{14}H_{42}O_5Si_6$	458

aktivitas biologis sebagai *anti-aging* sehingga penggunaannya dalam produk kosmetik dapat memberikan manfaat yang besar (Girsang *et al.*, 2020).

Derivat asam sinamat dalam fraksi n-heksana yang dikenal terdeteksi asam 4-nitrosinamat (4-NCA) yang ditemukan pada puncak ke-28 fraksi n-heksana. Keberadaan kelompok asam sinamat dalam *Ulva* sp. didukung oleh penelitian Fathy *et al.* (2019) menunjukkan bahwa asam sinamat

ditemukan dalam hasil GC-MS *U. fasciata*. Cui *et al.* (2017) melaporkan bahwa 4-NCA memiliki kemampuan untuk bertindak sebagai inhibitor tirosinase yang baik dengan menghambat enzim tirosinase secara kompetitif dan non-kompetitif.

Ekstrak etanol dan fraksi n-heksana *U. lactuca* memiliki kandungan derivatif asam salisilat, yaitu asam 5-metilsalisilat dan asam 3-metilsalisilat. Hasil GC-MS *U. fasciata* yang diketahui mengandung

komponen fenolik asam salisilat dan turunannya (Fathy *et al.*, 2019). Asam salisilat dan derivatifnya berpotensi untuk menghambat aktivitas tirosinase. Zhang *et al.* (2006) menunjukkan bahwa asam 5-metilsalisilat memiliki aktivitas inhibisi yang signifikan terhadap enzim tirosinase, sedangkan asam 3-metilsalisilat memiliki aktivitas inhibisi yang sangat rendah. Pada fase difenolase, asam 5-metilsalisilat memiliki aktivitas inhibisi terbaik kedua dengan nilai IC_{50} 2,15 mM setelah asam salisilat. Uji GC-MS menunjukkan bahwa 1-tetradekanol terdeteksi dalam fraksi n-heksana *U. lactuca*. Kesesuaian hasil identifikasi senyawa dengan GC-MS menunjukkan adanya kelompok tetradekanol dalam ekstrak etanol *U. lactuca* (Johnson *et al.*, 2013) dan *U. fasciata* (Saeed *et al.*, 2020). Lee *et al.* (2015) mengisolasi 1-tetradekanol dari fraksi n-heksana yang menunjukkan bahwa 1-tetradekanol bersifat non-polar. Senyawa 1-tetradekanol pada konsentrasi yang lebih tinggi mampu menghambat enzim tirosinase lebih baik dibandingkan dengan 4-etilresorsinol dan 4-etilfenol (Lam *et al.*, 2014).

Ekstrak etanol dan fraksi n-heksana *U. lactuca* terdeteksi mengandung 4-tert-butylphenol (TBP) dan 4-tert-octylphenol. Kedua senyawa tersebut telah diketahui memiliki aktivitas penghambatan enzim tirosinase secara *in vitro* dan *in vivo*. 4-tert-butylphenol merupakan derivatif fenol yang bekerja untuk menghambat enzim tirosinase secara kompetitif (Manga *et al.*, 2006). Garcia-Molina *et al.* (2022) yang menyatakan bahwa 4-TBF berfungsi sebagai substrat yang dapat mencegah pembentukan o-difenol di dalam medium sehingga tirosinase katalitik terhambat. Hasil uji GC-MS menunjukkan deteksi senyawa 2-(2-aminofenil)-1H-benzimidazol dalam ekstrak etanol *U. lactuca*. Wen *et al.* (2023) melaporkan bahwa 2-(2-aminofenil)-1H-benzimidazol adalah inhibitor tirosinase yang efektif dengan nilai IC_{50} $128 \pm 1,3 \mu\text{mol/L}$. Kemampuan senyawa 2-(2-aminofenil)-1H-benzimidazol untuk menghambat enzim tirosinase secara kompetitif dan memiliki afinitas ikatan yang kuat dengan enzim. Secara khusus, mekanisme inhibisi dan peran 2-(2-aminofenil)-1H-

benzimidazol sebagai inhibitor tirosinase belum banyak dilaporkan.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol *U. lactuca* dengan aktivitas inhibisi tirosinase terbaik terdapat pada fraksi n-heksana dengan nilai IC_{50} $127,74 \pm 6,47 \mu\text{g/mL}$. Ekstrak etanol dan fraksi n-heksana *U. lactuca* mengandung senyawa aktif yang mampu menghambat enzim tirosinase meliputi kalkon, asam ferulat, asam 4-aminobenzoat, 2TMS derivat, asam 4-hidroksibenzoat, asam 5-metilsalisilik, 4-tert-butylfenol, ester metil asam n-heksadekanat, dan 2-(2-Aminofenil)-1H-benzimidazol.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih setinggi-tingginya kepada DRTPM Dikti Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia atas pendanaan Penelitian Kerjasama Antar Perguruan Tinggi (PKPT) tahun 2022 dengan Nomor Kontrak: 064/E5/PG.02.00.PT/2022;037/UN59.7/PG.02.00.PT/2022 atas Nama Mohamad Gazali (*Principal investigator*).

DAFTAR PUSTAKA

- Alagan, V., Valsala, R., & Rajesh, K. (2017). Bioactive chemical constituent analysis, *in vitro* antioxidant and antimicrobial activity of whole plant methanol extracts of *Ulva Lactuca* Linn. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 15(1), 1–14.
- Amri, E., Dharmasari, A., Armaini, & Tjong, D. H. (2017). Potency of microalgae as tyrosinase inhibitor. *Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*, 8(4), 577–581.
- Arbi, B., Ma'ruf, W. F., & Romadhon, R. (2016). Aktivitas senyawa bioaktif selada laut (*Ulva lactuca*) sebagai antioksidan pada minyak ikan. *Indonesian Journal of Fisheries Science and Technology (IJFST) Saintek Perikanan*, 12(1), 12–18.
- Arguelles, D. E., & Sapin, A. B. (2020). Bioactive properties of *Sargassum siliquosum* j. Agardh (fucales, ochrophyta) and its potential as source

- of skin-lightening active ingredient for cosmetic application. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(7), 51–58.
- Arguelles, E. D. L. R. (2021). Evaluation of antioxidant capacity, tyrosinase inhibition, and antibacterial activities of brown seaweed, *Sargassum ilicifolium* (Turner) C. Agardh 1820 for cosmeceutical application. *Journal of Fisheries and Environment*, 45(1), 64–77.
- Arifianti, A. E., Anwar, E., & Nurjanah. (2017). Aktivitas penghambatan tirosinase dan antioksidan serbuk rumput laut dari *Sargassum plagiophyllum* segar dan kering. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 20(3), 488–493.
- Ashooriha, M., Khoshneviszadeh, M., Rafiei, A., Kardan, M., Yazdian-Robati, R., & Emami, S. (2020). Kojic acid–natural product conjugates as mushroom tyrosinase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 201(1), 1–13
- Aslan, E., Aksu, A., Korkmaz, N. E., Taskin, O. S., & Caglar, N. B. (2019). Monitoring the antioxidant activities by extracting the polyphenolic contents of algae collected from the bosphorus. *Marine Pollution Bulletin*, 141, 313–317.
- Baek, S. H., Cao, L., Jeong, S. J., Kim, H. R., Nam, T. J., & Lee, S.G. (2021). The comparison of total phenolics, total antioxidant, and anti-tyrosinase activities of korean *Sargassum* species. *Journal of Food Quality*, 2012: 1–7
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM-RI). 2015. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 18 Tahun 2015. Diakses pada Tanggal 12 Februari 2024 pada link: <https://standar-otskk.pom.go.id/storage/uploads/9e774c2d-b936-4643-9ecf-30f9370d3f13/Perka-BPOM-No.-18-tahun-2015.pdf>
- Chan, Y. Y., Kim, K. H., & Cheah, S. H. (2011). Inhibitory effects of *Sargassum polycystum* on tyrosinase activity and melanin formation in b16f10 murine melanoma cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(3), 1183–1188.
- Chang, C., Yang, M.H., Wen, H. M., & Chern, J. C. (2002). Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10(3), 178–182.
- Cho, M. (2010). The antioxidant properties of ethanol extracts and their solvent-partitioned fractions from various green seaweeds. *Journal of Medicinal Food*, 13(5), 1232–1239.
- Choosuwat, P., Praiboon, J., Boonpisuttinant, K., Klomjit, A., Muangmai, Ruangchuy, N., & Chirapart, A. (2023). Inhibitory Effects of *Caulerpa racemosa*, *Ulva intestinalis*, and *Lobophora challengeriae* on Tyrosinase Activity and α -MSH-Induced Melanogenesis in B16F10 Melanoma Cells. *Life*, 13(4), 3–16. <https://doi.org/10.3390/LIFE13040934>
- Cui, Y., Hu, Y. H., Yu, F., Zheng, L. S., Chen, Q., Chen, X., & Q, Wang. (2017). Inhibition kinetics and molecular simulation of p-substituted cinnamic acid derivatives on tyrosinase. *International Journal of Biological Macromolecules*, 95: 1289–1297.
- Di Petrillo, A., González-Paramás, A. M., Era, B. R., Medda, F., Pintus, C., Santos-Buelga., & Fais, A. (2016). Tyrosinase inhibition and antioxidant properties of *asphodelus microcarpus* extracts. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 1–9
- Dolorosa, M. T. (2019). Tyrosinase inhibitory activity of *Sargassum plagiophyllum* and *Eucheuma cottonii* methanol extracts. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, 278(1), 1–7.
- Farasat, M., Khavari-Nejad, R. A., Nabavi, S. M. B., & Namjooyan, F. (2014). Antioxidant activity, total phenolics and flavonoid contents of some edible green seaweeds from Northern Coasts of The Persian Gulf. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*; 13(1): 163–170
- Fathy, S. A., Mohamed, M. R., Emam, M. A., Mohamed, S. S., Ghareeb, D. A., Elgohary, S. A., & Abd-El Megeed, D. F. (2019). Therapeutic efficacy of seaweed extract (*Ulva fasciata delile*) against invasive candidiasis in mice. *Tropical*

- Biomedicine*, 36(4): 972-986.
- Fitri, A. C. K., & Proborini, W. D. (2018). Analisa komposisi minyak atsiri kulit jeruk manis hasil ekstraksi metode microwave hydrodiffusion and gravity dengan GC-MS. *Jurnal Reka Buana*, 3(1), 53-58.
- Furi, M., Alfatma, A., Dona, R., Fernando, A., Aryani, F., Utami, R., & Octaviani, M. (2022). Uji inhibitor enzim tirosinase ekstrak dan fraksi daun kedabu (*Sonneratia ovata* backer) secara in vitro. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 8(2), 201-214.
- Gazali, M., Nurjanah., & Zamani, N. P. (2018). Eksplorasi senyawa bioaktif alga cokelat Sargassum sp. Agardh sebagai antioxidant dari Pesisir Barat Aceh. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 21(1), 167-178.
- Gazali, M., Nurjanah, & Zamani, N. P. (2019a). The screening of bioactive compound of the green algae *Halimeda macroloba* (Decaisne, 1841) as an antioxidant agent from Banyak Island Aceh Singkil. IOP Conference. Series.: Earth Environmental. Science. 348 012043.
- Gazali, M., Nurjanah, & Zamani, N. P. (2019b). The potency of green algae *Chaetomorpha crassa* Agardh as antioxidant agent from the coastal of Lhok Bubon, West Aceh IOP Conference. Series.: Earth Environmental. Science. 278 012029
- Gazali, M., Nurjanah., Zamani, N.P., Zuriat., & Nasution, M. A. (2020). A study on a potential bioactive compound in green seaweed *Chaetomorpha antennina* Kützing (1847) extract as antioxidant from the Gosong Telaga Coast, Aceh Singkil. IOP Conference. Series.: Earth Environmental. Science. 564 012058
- Gazali, M., N.P. Zamani., M. Suriani., Alfitrah, R., Syafitri., R., Hanum, Z., Zurba, N., Febrina, C.D., & Chermahini, S. H. (2020). Antioxidant activity of green seaweed *Caulerpa racemosa* (Försskal) J. Agardh from Balai Island Water, Aceh. IOP Conference. Series.: Earth Environmental. Science. IOP Conference. Series.: Earth Environmental. Science. 564 012058
- Gazali, M., Nursid, M., Husni, A., Nurjanah., Zamani, N. P., Zuriat, Febrina, C. D., Zurba, N., Husin, H., & Hidayat. (2022). The effect of different drying methods on antioxidant compounds and fucoxanthin content of brown seaweed from the intertidal zone of West Aceh, Indonesia. *AACL Bioflux*. 15(6), 3212-3219.
- Gazali, M., Jolanda, O., Husni, A., Nurjanah., Majid F.A.A., Zuriat., & Syafitri, R. (2023a). In Vitro α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitory Activity of Green Seaweed *Halimeda tuna* Extract from the Coast of Lhok Bubon, Aceh. *Plants*, 12(2), 393. <https://doi.org/10.3390/plants1202039>
- Gazali, M., A. Husni, Majid. F.A.A., Syafitri, R., Wahyuni, S., & Hidayat, D. (2023b). The evaluation of antioxidant action of green seaweed *Boergesenia forbesii* extracts. *IOP Conference. Series.: Earth Environmental. Science. IOP Conference. Series.: Earth Environmental. Science.* 1137 012044.
- Gazali, M., Fatimah, A.N., Husni, A., Nurjanah, Zuriat, & Syafitri, R. (2024). Antioxidant and anti-arthritis activities of green seaweed *Halimeda tuna* methanolic extract. *Squalen Bulletin Marine and Fisheries Postharvest Biotechnology*. (2024) 19(1): 45-54.
- Ghareeb, D. A., H. Zaatout, A. Abd-Elgwad., & Ismael, A. (2019). Phytochemical, antioxidant and anti-inflammatory screening of the egyptian *Ulva lactuca* methanolic extract. *Pharmaceutical and Biomedical Science*, 3(2), 33-38.
- Ghulamahdi, M., Aziz, S. A., & Nirwan, N. (2008). Peningkatan laju pertumbuhan dan kandungan flavonoid klon daun dewa (*Gynura pseudochina* (L.) Dc) melalui periode pencahayaan. *Indonesian Journal of Agronomy*: 36(1), 40-48.
- Girsang, E., Lister, I. N. E., Ginting, C. N., Bethasari, M., Amalia, A., & Widowati, W. (2020). Comparison of antiaging and antioxidant activities of protocathechuic and ferulic acids. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*, 4(2): 68-75.
- Gromkowska-Kępką, K. J., Puścion-Jakubik,

- A., Markiewicz-Żukowska, R., & Socha, K. (2021). The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging - review of in vitro studies. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(11), 3427–3431. <https://doi.org/10.1111/JOCD.14033>
- Hassan, S. M., & Ghareib, H. R. (2009). Bioactivity of *Ulva lactuca* L. acetone extract on germination and growth of lettuce and tomato plants. *African Journal of Biotechnology*, 8(16), 3832–3838.
- Hoang, K. C., Tran, T. H. H., Truong, N. H., Tran, T. N. H., Le, M. H., & Le, H. C. (2022). Screening of algae collected from Nha Trang Bay, Vietnam, for potential cosmeceutical bioproducts. *Vietnam Journal of Marine Science and Technology*, 22(4), 415–422
- Husni, A., Jeon, J. S., Um, B. H., Han, N. S., & Chung, D. (2011). Tyrosinase inhibition by water and ethanol extracts of a Far Eastern sea cucumber, *Stichopus japonicus*. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(9), 1541–1547. <https://doi.org/10.1002/JSEFA.4335>
- Husni, A., Gazali, M., Nurjanah, N., Syafitri, R., Matin, A. and Zuriat, Z. (2024) Cytotoxic Activity of Green Seaweed *Halimeda tuna* Methanolic Extract Against Lung Cancer Cells, *Journal of Multidisciplinary Applied Natural Science*. 4(1), 16-29. <https://doi.org/10.47352/jmans.2774-3047.172>.
- Johnson, O. O., G. A. Ayoola, G., & Adenipekun, T. (2013). Antimicrobial activity and the chemical composition of the volatile oil blend from *Allium sativum* (garlic clove) and *Citrus reticulata* (tangerine fruit). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 5(4), 187–193.
- Kang, H. S., Kim, H. R., Byun, D. S., Son, B. W., Nam, T. J., & Choi, J. S. (2004). Tyrosinase inhibitors isolated from the edible brown alga *Ecklonia stolonifera*. *Pharmaceutical Research*, 27(12), 1226–1232.
- Keintjem, B. S., Wewengkang, D. S., & Fatimawali. (2019). Aktivitas penghambatan pertumbuhan mikroorganisme dari ekstrak dan fraksi alga *Ulva lactuca* terhadap *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, dan *Candida albicans*. *Pharmakon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 8(2), 397–405.
- Ko, D., Wang, R. F., Ozog, D., Lim, H. W., & Mohammad, T. F. (2023). Disorders of hyperpigmentation. Part II. Review of management and treatment options for hyperpigmentation. *Journal of The American Academy of Dermatology*, 88(2), 291–320.
- Komala, P. T. H., & Husni, A. (2021). Pengaruh suhu ekstraksi, terhadap aktivitas antioksidan ekstrak metanolik *Euclima spinosum*. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 24(1), 1–10.
- Kurniasih, S. D., Pramesti, R., & Ridlo, A. (2014). Penentuan aktivitas antioksidan ekstrak rumput laut *Ulva* sp. dari Pantai Krakal Yogyakarta. *Journal of Marine Research*, 3(4): 617–626.
- Ko, D., Wang, R. F., Ozog, D., Lim, H. W., & Mohammad, T. F. (2023). Disorders of hyperpigmentation. Part II. Review of management and treatment options for hyperpigmentation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 88(2), 291–320. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2021.12.065>
- Lalopua, V. M. N. (2020). The yield of crude extract and fraction solvent of red algae (*Kappaphycus alvarezii* Doty). *Jurnal Kementerian Perindustrian Republik Indonesia*, 16(1), 1–5.
- Lee, S. Y., Choi, E. J., Bae, D. H., Lee, D. W., & Kim, S. (2015). Effects of 1-tetradecanol and β -sitosterol isolated from *Dendropanax morbifera* Lev. on skin whitening, moisturizing and preventing hair loss. *Journal of The Society of Cosmetic Scientists of Korea*, 41(1), 73–83.
- Loho, R. E. M., Tiho, M., & Assa, Y. A. (2021). Kandungan dan aktivitas antioksidan pada rumput laut merah. *Medical Scope Journal*, 3(1), 113–120.
- Manga, P., D. Sheyn, F., Yang, Sarangarajan, R., & Boissy, R. E. (2006). A role for tyrosinase-related protein 1 in 4-tert-butylphenol-induced toxicity in melanocytes: Implications for vitiligo.

- The American journal of pathology*, 169(5), 1652-1662.
- Maruyama, H., Kawakami, F., Lwin, T. T., Imai, M., & Shamsa, F. (2018). Biochemical characterization of ferulic acid and caffeic acid which effectively inhibit melanin synthesis via different mechanisms in B16 melanoma cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 41(5), 806-810
- Moulazadeh, A., Ranjbar, R., Hekmat, M., Sedaghat, F., Yousefzadi, M., & Najafipour, S. (2021). Comparison the cytotoxic effects of *Ulva fasciata* and *Ulva lactuca* on the MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines. *Physiology and Pharmacology (Iran) Journal*, 25(4), 373-383.
- Mustarichie, R., Iskandar, Y., & Saptarini, N. M., (2022). *Coleus atropurpureus* (L) benth. leaves as a new promising drug for abscesses caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus aureus*. *Pharmacognosy Journal*, 14(2), 439-443.
- Namjoyan, F., Farasat, M., Alishahi, M., Jahangiri, A., & Mousavi, H. (2019). The anti-melanogenesis activities of some selected red macroalgae from northern coasts of the Persian Gulf. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 18(1), 383-390.
- Nautiyal, A., & Wairkar, S. (2021). Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 34(6), 1000-1014. <https://doi.org/10.1111/PCMR.12986>
- Nurjanah, Abdullah. A., & Nufus, C. (2018). Karakteristik sediaan garam *Ulva lactuca* dari perairan sekotong Nusa Tenggara Barat bagi pasien hipertensi. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 21(1), 109-117.
- Nurjanah, Jacob, A.M., Ramlan, & Abdullah, A. (2020). Penambahan genjer (*Limnocharis flava*) pada pembuatan garam rumput laut hijau untuk penderita hipertensi. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 23(3), 459-469.
- Nurjanah, Ramlan, Jacob, A. M., & Seulalae, A.V. (2023). Komposisi kimia tepung dan aktivitas antioksidan ekstrak *Ulva lactuca* dan genjer (*Limnocharis flava*) sebagai bahan baku pembuatan garam rumput laut. *Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan*, 18(1), 63-74. <http://dx.doi.org/10.15578/jpbkp.v18i1.931>
- Nurjanah, Jacob, A. M., Abdullah, A., Priyanto, J. A., Nurdin, N. M., & Seulalae, A. V. (2023). Study of *Actinotrichia fragilis* Indonesian red seaweed as raw material for healthy salt. *Squalen Bulletin of Marine and Fisheries Postharvest and Biotechnology*, 18(1), 1-8. <https://doi.org/10.15578/squalen.753>
- Nurjanah, Nurilmala, M., Alfarizi, S., Rochima, E., Wahyuni, D. S., & Seulalae, A. V. (2024, June 6). Characterization of seaweed healthy salt from Indonesian *Ulva lactuca* and *Chaetomorpha* sp. flour [Conference session]. 6th EMBRIO International Symposium: "Ocean for Prosperity: Sustainably Use of the Ocean Resources for Economic Growth, Improvement of Livelihoods, and Preserve its Ocean Ecosystem Health" (EIS 2023). <https://doi.org/10.1051/bioconf/202411209002>
- Nusaibah, Muhammad, T., Pangestika, W., Siregar, A.N., & Utami, K.D. (2023). Karakteristik serum wajah dari sediaan filtrat rumput laut *Eucheuma cottonii* dan *Ulva lactuca*. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 26(3), 545-559. <http://dx.doi.org/10.17844/jphpi.v26i3.46874>
- Pangaribuan, L. (2017). Efek samping kosmetik dan penanganannya bagi kaum perempuan. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, 15(2), 20-28.
- Pannindriya, P., Safithri, M., & Tarman, K. (2021). Analisis in silico senyawa aktif *Spirulina platensis* sebagai inhibitor tirosinase. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 24(1), 70-77. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v24i1.33122>
- Pappou, S., Dardavila, M. M., Savvidou, M. G.V, Louli, K., Magoulas, & Voutsas, E. (2022). Extraction of bioactive

- compounds from *Ulva lactuca*. *Applied Sciences*, 12(4), 1-17.
- Phasha, V., Senabe, J., Ndzotoyi, P., Okole, B., Fouche, G., & Chuturgoon, A. (2022). Review on the use of kojic acid – a skin-lightening ingredient. *Cosmetics*, 9(64), 1-11
- Prasedya, E. S., Martyasari, N. W., Apriani, R., Mayshara, S., Fanani, R. A., & Sunarpi, H. (2019). Antioxidant activity of *Ulva lactuca* L. from different coastal locations of Lombok Island, Indonesia. *AIP Conference Proceedings*, 2199, 1-8
- Prasetyo, B. F. (2021). Uji aktivitas antioksidan dan daya hambat enzim tirosinase ekstrak etanol *Azolla filiculoides* Lam. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(1), 53-59.
- Purwaningsih, S., & Deskawati, E. (2020). Karakteristik dan aktivitas antioksidan rumput laut *Gracilaria* sp. asal Banten. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 23(3), 503–512.
- Rahayu, S. T., Sari, R. Y., Mahayasih, M. W., Utami, T. P., & Eden, Y. (2023). Penentuan sun protection factor dan antioksidan ekstrak alga hijau (*Ulva reticulata* forsskal) sebagai tabir surya dengan spektrofotometer UV-VIS. *Archives Pharmacia*, 5(1), 50–62.
- Rawa, A., M. S., Hassan, Z., Murugaiyah, V., Nogawa, T., & Wahab, H. A. (2019). Anti-cholinesterase potential of diverse botanical families from Malaysia: Evaluation of crude extracts and fractions from liquid-liquid extraction and acid-base fractionation. *Journal of Ethnopharmacology*, 245, 112160. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2019.112160>
- Saeed, A. M., Abotaleb, S., Alam, N., El-Mehalawy, A., & Gheda, S. (2020). In vitro assessment of antimicrobial, antioxidant and anticancer activities of some marine macroalgae. *Egyptian Journal of Botany*, 60(1), 81–96.
- Safithri, M., Setyaningsih, I., Tarman, K., Suptijah, P., Yuhendri, V. M., & Meydia. (2018). Potensi kolagen teripang emas sebagai inhibitor tirosinase. *Jurnal Pengolahan Hasil Perairan Indonesia*. 21(2): 295-303. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v21i2.23085>
- Sari, D. M., Anwar, E., & Arifianti, A. E. (2019). Antioxidant and tyrosinase inhibitor activities of ethanol extracts of brown seaweed (*Turbinaria conoides*) as lightening ingredient. *Pharmacognosy Journal*, 11(2), 379–382.
- Seulalae, A. V., Prangdimurti, E., Adawiyah, D. R., & Nurjanah, N. (2023). Evaluasi tingkat keasinan relatif dan profil sensori garam rumput laut menggunakan metode *magnitude estimation* dan *rate-all-that-apply* (RATA). *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 26(1), 54–66. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v26i1.44466>
- Sihono, Sinurat, E., Fateha, Supriyanto, A., Suryaningrum, T. D., Nurhayati, Fransiska, D., Utomo, B. S. B., Subaryono, Sedayu, B.B., Waryanto, Nurjanah, Ramadhan, W., Fadillah, H.M., & Muzayyanah, A. L. (2023). Optimasi formula nori-like product dari *Ulva* spp., *Gracilaria* sp., dan gliserol menggunakan metode *mixture design*. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 26(3), 433-447. <http://dx.doi.org/10.17844/jphpi.v26i3.48337>
- Suryanto, E., & Momuat, L. I. (2017). Isolasi dan aktivitas antioksidan fraksi dari ekstrak tongkol jagung. *Agritech*, 37(2), 139–147
- Tamat, S. R., Wikanta, T., & Maulina, L. S. (2007). Aktivitas antioksidan dan toksisitas senyawa bioaktif dari ekstrak rumput laut hijau *Ulva reticulata* Forsskal. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 5(1), 31–36.
- Uchida, R., Ishikawa, S., & Tomoda, H. (2014). Inhibition of tyrosinase activity and melanine pigmentation by 2-hydroxytyrosol. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(2), 141–145. <https://doi.org/10.1016/J.APSB.2013.12.008>
- Valentine, G., Sumardianto, & Wijayanti, I. (2020). Karakteristik nori dari rumput laut *Ulva lactuca* dan *Gelidium* sp. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 23(2), 295-302. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v23i2.32340>
- Wang, R. F., Ko, D., Friedman, B. J., Lim,

- H. W., & Mohammad, T. F. (2023). Disorders of hyperpigmentation. Part I. Pathogenesis and clinical features of common pigmentary disorders. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 88(2), 271–288. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2022.01.051>
- Wen, Y., Zhang, Y., Zhang, X., Wang, L., Pan, Q., Bai, Q., & Chai, W. (2023). Inhibition of albendazole and 2-(2-aminophenyl)-1H-benzimidazole against tyrosinase: mechanism, structure-activity relationship, and anti-browning effect. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 103(2), 2824
- Windyaswari, A. S., Elfahmi, F., Faramayuda, S., Riyanti, O. M., Luthfi, I. P., Ayu, N. T. Pratiwi, M., Husna, K. H. N., & Maghfira, R. (2019). Profil fitokimia selada laut (*Ulva lactuca*) dan mikro alga filamen (*Spirogyra* sp) sebagai bahan alam bahari potensial dari perairan indonesia. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(2), 88-101
- Yoga, W. K., & Komalasari, H. (2022). Potensi alga hijau (*Caulerpa racemosa*) sebagai sumber antioksidan alami. *Jurnal Teknologi dan Mutu Pangan*, 1(1), 15–18.
- Yu, Q., & Fan, L. (2021). Understanding the combined effect and inhibition mechanism of 4-hydroxycinnamic acid and ferulic acid as tyrosinase inhibitors. *Food Chemistry*, 352, 1-11
- Yu, Q., Fan, L. & Ding, Z. (2022). The inhibition mechanisms between asparagus polyphenols after hydrothermal treatment and tyrosinase: A circular dichroism spectrum, fluorescence, and molecular docking. *Food Bioscience*, 48, 1-11
- Zhang, J. P., Chen, Q. X., Song, K. K., & Xie, J. J. (2006). Inhibitory effects of salicylic acid family compounds on the diphenolase activity of mushroom tyrosinase. *Food Chemistry*, 95(4), 579-584