



PENENTUAN KADAR RETINOID DAN VALIDASI METODE SPEKTROFOTOMETRI UV VIS
DERIVATIF PADA KOSMETIKA

*DETERMINATION RETINOIC AND VALIDATION SPECTROPHOTOMETRY UV VIS DERIVATIVE
IN COSMETIC*

Ika Nuraini ^{1*}, Yulinda Pristi Dwi Hapysari ²

¹ Program Studi S1 Farmasi, STIKes Panti Waluya Malang

² Program Studi S1 Farmasi, STIKes Panti Waluya Malang

*e-mail korespondensi: nurainiika07@gmail.com

ABSTRACT

The use cosmetics in Indonesia currently increasing with a great demand, one of which is cream. The active ingredient that is now widely used in cream cosmetics is carotenoid because carotenoid is effective in treating acne, help collagen production and can also whiten the skin. However, the use carotenoids above 0.05% can cause side effects. In this research, the development and validation of the spectrophotometer UV-Vis derivative method were carried out to analyze carotenoids in cream. This research is experimental laboratory research. In this research, the determination of the derivative absorption of each compound was carried out. The derivative spectrum is a plot $dA/d\lambda$ to λ . To prove the validity of the methods, selectivity, linearity, precision, and accuracy are used. After the method is declared valid, the determination of the levels of carotenoids in the cream was carried out. The research results showed that the derivative wavelength was at 315 nm, the similarity value to selectivity was 0.908. The correlation coefficient (r) obtained was 0.998, the detection limit was 0.972 ppm while the quantitation limit was 2.916 ppm, the deviation in precision was 2.435% and the accuracy was 96.472%. From four sampel that have been analyzed, one sample contained carotenoids with level 0.043%.

Keywords : Derivative, carotenoid, cream, spectrophotometer uv-vis.

ABSTRAK

Kosmetika di Indonesia saat ini penggunaannya sangat meningkat. Kosmetika yang banyak diminati, salah satunya adalah krim. Bahan aktif yang saat ini banyak digunakan dalam kosmetika adalah karotenoid karena karotenoid memiliki fungsi untuk mengobati jerawat, membantu produksi kolagen dan juga dapat memutihkan kulit. Penggunaan karotenoid di atas 0.05% dapat menimbulkan efek samping. Pada penelitian kali ini dilakukan pengembangan dan validasi metode spektrofotometri UV-Vis metode derivatif untuk analisis karotenoid dalam krim. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium. Pada penelitian ini dilakukan penentuan serapan derivatif pada masing-masing senyawa. Spektrum derivatif merupakan plot $dA/d\lambda$ terhadap λ . Untuk membuktikan kevalidan metode, maka digunakan parameter selektivitas, linearitas, presisi, dan akurasi. Setelah metode dinyatakan valid, maka dilakukan penetapan kadar karotenoid dalam krim. Hasil penelitian didapatkan panjang gelombang derivatif di 315 nm, nilai kemiripan pada selektivitas yaitu 0.908. Kemudian nilai koefisien korelasi (r) yang diperoleh yaitu 0.998, batas deteksi yaitu 0.972 ppm sedangkan batas kuantifikasi yaitu 2.916 ppm, penyimpangan pada presisi sebesar 2.435%, dan akurasi sebesar 96.472%. Dari empat sampel yang dianalisis, satu sampel mengandung karotenoid dengan kadar 0.043%

Kata kunci : Derivatif, karotenoid, krim, spektrofotometri uv-vis.

PENDAHULUAN

Kosmetika merupakan suatu hal yang banyak digunakan pada saat ini. Pada survei terakhir yaitu pada tahun 2020 jumlah penduduk di Indonesia menurut Sekretariat Kabinet Republik Indonesia adalah 270.2 juta jiwa dengan 70,72% merupakan usia produktif. Jumlah penduduk yang meningkat tersebut yang menjadikan pasar kosmetik semakin meningkat (Putri, 2017). Kosmetik sangat diminati dikarenakan memiliki fungsi untuk mempercantik diri, membersihkan diri dan masih banyak fungsi lainnya. Pada abad ke-20 kosmetik mengalami kemajuan yang sangat besar sehingga diperlukan verifikasi produk dan fungsi untuk menjamin keselamatan dan perlindungan konsumen (Korichi & Tranchant, 2009).

Asam retinoat merupakan golongan dari vitamin A (Nursidika dkk., 2018). Karotenoid merupakan prekursor atau provitamin pada vitamin A. Saat ini banyak beredar di pasaran kosmetik dengan bahan aktif vitamin A. Vitamin A berperan penting bagi kesehatan kulit. Vitamin A terdiri atas asam retinoat, retinil ester, retinol, tretinoin dan retinil aldehid merupakan komponen yang ada di dalam kosmetik yang menarik perhatian. Vitamin A yang banyak digunakan dalam kandungan kosmetika adalah retinol, tretinoin, retinaldehid dan retinil ester yang



memiliki turunan: retinil asetat, retinil propionat, retinil palmitat. Asam retinoat banyak digunakan sebagai obat jerawat dan juga digunakan sebagai anti selulit karena asam retinoat dapat meningkatkan produksi kolagen dalam kulit. Asam retinoat juga banyak digunakan sebagai krim pemutih karena memiliki manfaat mengurangi pigmentasi. Pada penggunaan retinoid topikal dapat menyebabkan efek samping seperti rasa terbakar, eritema, kulit kering dan terkelupas (Fauzia, 2017). Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan bahwa asam retinoat memiliki potensi zat teratogenik pada penggunaan krim asam retinoat 0.05% oleh ibu hamil (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2008). Namun pada uji tidak terkontrol dengan plasebo aplikasi 0.05% tretinoin mengalami efek samping yang sering namun efek samping yang ditimbulkan minimal (Korichi & Tranchant, 2009). Banyaknya asam retinoat yang digunakan dalam kosmetika memerlukan validasi agar dapat menjaga keamanan pada produk kosmetika tersebut (Fauzia, 2017).

Metode yang dapat digunakan untuk melakukan analisis krim dalam asam retinoat di antaranya adalah menggunakan kromatografi lapis tipis (KLT) dan juga menggunakan spektrofotometri UV-Vis (Suhartini dkk., 2013). Pada penelitian ini digunakan metode spektrofotometri karena metode spektrofotometri UV-Vis relatif lebih sederhana (Suhartini dkk., 2013). Aplikasi yang digunakan dalam spektrofotometri UV-Vis ini adalah menggunakan metode kurva derivatif karena dapat dilakukan dengan lebih sederhana dengan waktu analisis yang lebih cepat dan biaya yang diperlukan lebih murah

METODE

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian yang bersifat eksperimental laboratorium, yaitu mengembangkan dan melakukan validasi metode spektrofotometri UV-Vis yang digunakan untuk deteksi karotenoid dalam krim.

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer Uv-vis (*Jasco V-760*), kuvet, timbangan analitik OHAUSS, alat-alat gelas, aluminium foil. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah baku pembanding asam retinoat, krim retinoat, metanol p.a, akuades.

Prosedur Kerja

Optimasi

- **Pemilihan Pelarut**
Dilakukan pemilihan pelarut antara akuades dan metanol. Penilaian kelarutan dilakukan secara visual, dan dipilih yang kekeruhannya paling rendah saat diaplikasikan pada sampel.
- **Pemilihan Panjang Gelombang**
Larutan standar dan sampel dengan kadar 1 ppm diukur untuk mencari spektra dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 200-800 nm kemudian dihilangkan panjang gelombang *noise* dan diukur pada spektra derivatif.
- **Pemilihan Panjang Gelombang Derivatif**
Penentuan panjang gelombang derivatif dilakukan dengan menumpang tindihkan spektrum serapan dan dilihat pada sektra normal, derivatif 1, derivatif 2, derivatif 3, dan derivatif 4.

Validasi

- **Selektivitas**
Dilakukan pembuatan larutan baku dan larutan sampel kemudian diamati spektranya dan dilakukan pengamatan *data comparism* untuk melihat nilai *match factor* yang didapatkan.
- **Linearitas**
Dilakukan pembuatan larutan baku induk asam retinoat 1000 ppm dengan menimbang 10 mg asam retinoat ke dalam labu 10 ml dan dilarutkan dnegan metanol kemudian diencerkan menjadi 10 ppm dengan cara diambil 0,1 ml dari larutan induk kemudian dilarutkan dengan metanol pada labu ukur 10 ml dan kemudian dibuat larutan baku kerja tujuh titik yaitu 0.1 ppm; 0.3 ppm; 0.4 ppm; 0.5 ppm; 0.6 ppm; 0.8 ppm; 1 ppm. Selain itu juga dibuat pembuatan larutan baku induk asam retinoat 1000 ppm dengan menimbang 10 mg asam retinoat ke dalam labu 10 ml dan dilarutkan dnegan metanol kemudian diencerkan menjadi 100 ppm dengan cara diambil 1 ml dari larutan induk kemudian dilarutkan dengan metanol pada labu ukur 10 ml dan kemudian dibuat larutan baku kerja tujuh titik yaitu 1 ppm; 3 ppm; 4 ppm; 5 ppm; 7 ppm; 8 ppm; 10 ppm. Setelah itu diamati absorbansinya pada panjang gelombang yang terpilih dan dihitung linearitasnya menggunakan program validasi *Validation Method Analysis (VMA)* dan *Microsoft Excel*.
- **LOD dan LOQ**
Dilakukan pembuatan larutan baku induk asam retinoat 1000 ppm dengan menimbang 10 mg asam retinoat ke dalam labu 10 ml dan dilarutkan dnegan metanol kemudian diencerkan menjadi 10 ppm dengan cara diambil 0,1 ml dari larutan induk kemudian dilarutkan dengan metanol pada labu ukur 10 ml dan kemudian dibuat larutan baku kerja tujuh titik yaitu 0.1 ppm; 0.3 ppm; 0.4 ppm; 0.5 ppm; 0.6 ppm; 0.8 ppm; 1 ppm. Selain itu juga dibuat pembuatan larutan baku induk asam retinoat 1000 ppm dengan menimbang 10 mg asam retinoat ke



dalam labu 10 ml dan dilarutkan dengan metanol kemudian diencerkan menjadi 100 ppm dengan cara diambil 1 ml dari larutan induk kemudian dilarutkan dengan metanol pada labu ukur 10 ml dan kemudian dibuat larutan baku kerja tujuh titik yaitu 1 ppm; 3 ppm; 4 ppm; 5 ppm; 7 ppm; 8 ppm; 10 ppm. Setelah itu diamati absorbansinya pada panjang gelombang yang terpilih dan dilihat batas deteksi dan batas kualifikasinya menggunakan program validasi *Validation Method Analysis* (VMA).

- Presisi

Pengujian presisi dilakukan dengan cara menimbang 100 mg krim plasebo dan kemudian ditambahkan larutan baku sebesar 5 ppm. Hal tersebut dilakukan sebanyak enam kali replikasi dalam tiga hari yang berbeda. Setelah itu diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometri UV-Vis dan dihitung nilai RSD nya.

- Akurasi

Pengujian akurasi dilakukan dengan metode simulasi yaitu dengan menimbang krim plasebo sebanyak 100 mg dan ditambahkan larutan baku 80%, 100%, 120% dari konsentrasi yang digunakan pada presisi. Campuran krim plasebo dan larutan baku kemudian dipreparasi dan pada masing-masing konsentrasi dilakukan replikasi sebanyak tiga kali dan dilakukan pengukuran absorbansi sehingga dapat ditentukan % *recovery*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Optimasi

Pemilihan Pelarut

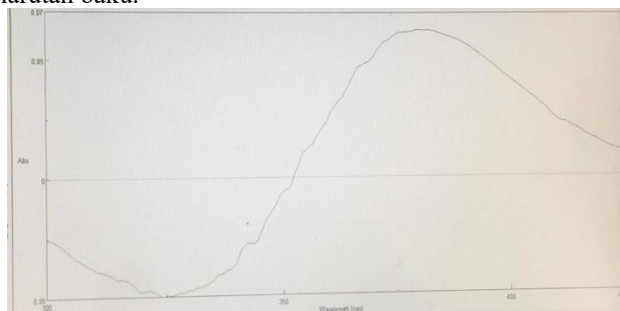
Pemilihan pelarut dilakukan dengan menggunakan larutan standar asam retinoat dan larutan sampel krim dan menunjukkan hasil bahwa pada larutan yang dilarutkan menggunakan metanol lebih larut dan memiliki tingkat kekeruhan yang rendah seperti pada gambar 1. Hal ini sesuai dengan karakteristik *retinoic acid* yaitu Dalam bentuk cair tidak larut dalam air dan gliserin, sangat larut dalam kloroform dan eter, larut dalam etanol mutlak dan dalam minyak nabati (DepKes, 2014).



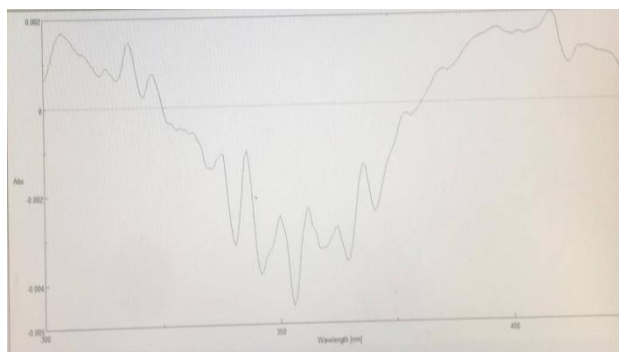
Gambar 1. Hasil Pengamatan Kelarutan Secara Visual

Pemilihan Panjang Gelombang Derivatif Karotenoid

Sampel dibuat menjadi dua macam yaitu larutan standar dan larutan sampel. Kemudian diamati pada panjang gelombang 200 nm-800 nm dan dihilangkan panjang gelombang *noise* nya kemudian diamati pada spektrum normal dan spektrum derivatif dan dilanjutkan dengan mengamati *match factor* kemudian dipilih yang memiliki kemiripan dengan spektra larutan baku.



Gambar 2. Gambar Spektrum *Retinoic Acid* Normal

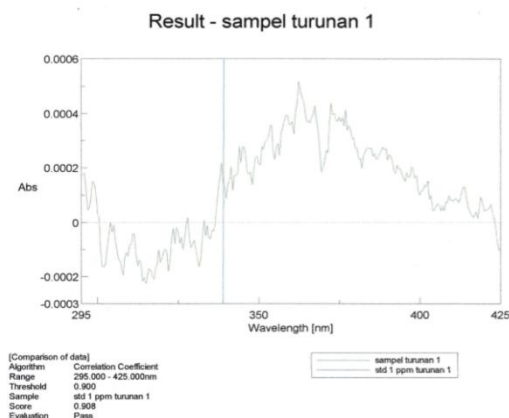


Gambar 3. Gambar Spektrum *Retinoic Acid* Derivatif 1

Validasi Metode

Selektivitas

Selektivitas merupakan metode yang digunakan untuk mengukur kadar analit secara seksama dan cermat di dalam suatu sampel yang mengandung komponen lain yang dilakukan dengan cara membandingkan larutan baku dengan larutan sampel untuk mengetahui apakah di dalam sampel tersebut memiliki kandungan yang sama seperti pada larutan baku. Pada penelitian ini dilakukan dengan membandingkan larutan baku asam retinoat dengan larutan sampel krim dan dilihat nilai *match factor* nya. Pada penelitian ini pada pengukuran menggunakan derivatif 1 menghasilkan nilai *match factor* 0,908 seperti pada gambar 4 yang artinya spektra larutan sampel memiliki kemiripan dengan larutan baku dan juga dapat diartikan bahwa sampel tersebut memiliki kandungan asam retinoat.



Gambar 4. Hasil Pengujian *Match Factor* Spektrum *Retinoic Acid* Derivatif 1

Linearitas

Linearitas merupakan salah satu metode analisis yang dapat menunjukkan bahwa area analit dalam larutan sampel berada dalam rentang konsentrasi tertentu. Respon yang diberikan dalam linearitas adalah sebanding dan proporsional dengan konsentrasi analit. Larutan baku kerja yang sudah dibuat sesuai dengan prosedur kemudian diukur absorbansinya kemudian dihitung nilai koefisien relasi (r) nya menggunakan *Microsoft Excel* dan pada pengujian 0.1-1 ppm pada λ 315 nm derivatif 1 menghasilkan koefisien relasi (r) 0.995 dan pada λ 425 nm derivatif 1 menghasilkan koefisien relasi (r) 0.797. Sedangkan pada pengujian 1-10 ppm pada λ 315 nm derivatif 1 menghasilkan koefisien relasi (r) 0.998 dan pada λ 425 nm derivatif 1 menghasilkan koefisien relasi (r) 0,986. Hal ini menunjukkan bahwa pengamatan yang linier adalah pada panjang gelombang 315 nm derivatif 1 karena nilai (r) mendekati 1/-1. Kemudian untuk mendukung data linearitas maka dilakukan uji anova dengan level kepercayaan 99%. Hasil linearitas dengan uji anova yaitu p -value pada pengujian 0.1-1 ppm adalah 2.64×10^{-6} dan pada pengujian 1-10 pm yaitu 1.99×10^{-7} yang artinya pada uji p -value memenuhi syarat karena kurang dari 0,05 seperti pada tabel 1 dan 2.

Tabel 1. Pengujian Anova 0.1-1 ppm

	Coefficients	Standard Error	t Stat	P-value
Intercept	-0.00224	0.00024	-9.34807	0.000236
konsentrasi	-0.00938	0.0004	-23.4311	2.64E-06



Tabel 2. Pengujian Anova 1-10 ppm

	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>
Intercept	-0.01941	0.000823	-23.5796	2.55E-06
konsentrasi	-0.00528	0.000134	-39.3843	1.99E-07

LOD dan LOQ

LOD dan LOQ dilakukan untuk mengetahui batas konsentrasi analit yang dapat dideteksi dan untuk mengetahui batas konsentrasi analit yang dapat terkuantifikasi oleh alat. Untuk mengetahui batas deteksi dan batas kuantifikasi dibuat larutan dengan 7 konsentrasi yang berbeda yaitu 0.1 ppm; 0.3 ppm; 0.4 ppm; 0.5 ppm; 0.6 ppm; 0.8 ppm; 1 ppm dan larutan dengan konsentrasi berbeda yaitu 1 ppm; 3 ppm; 4 ppm; 5 ppm; 7 ppm; 8 ppm; 10 ppm. Kemudian dilakukan pengukuran absorbansi pada panjang gelombang derivatif. Kemudian dilihat hubungan linier antara konsentrasi dan absorbansi yang dilanjutkan dengan pengukuran batas deteksi dan batas kuantifikasi menggunakan program *Validation Method Analysis*. Pada pengujian 0.1 ppm-1 ppm memiliki batas deteksi 0.298 ppm dan batas kuantifikasi 0.894 ppm. Sedangkan pada pengujian 1 ppm-10 ppm memiliki batas deteksi 0.972 ppm dan batas kuantifikasi 2.916 ppm.

Presisi

Presisi dilakukan untuk mengukur derajat kesesuaian di antara hasil pada masing-masing uji. Pada penelitian ini metode yang digunakan adalah metode simulasi. Untuk menguji presisi dilakukan menggunakan enam kali replikasi dan dilakukan sebanyak tiga kali pada hari yang berbeda. Pada penelitian ini uji presisi dilakukan pada konsentrasi 5 ppm yang ditambahkan dengan 100 mg krim. Kemudian larutan dianalisis menggunakan spektrofotometri UV-Vis sehingga didapatkan nilai absorbansi sampel yang diukur dan kemudian dihitung RSD (standar deviasi relatif) dan memberikan hasil seperti pada tabel 3. Hal ini menunjukkan bahwa pengujian presisi memenuhi syarat karena kurang dari 8% (Huber, 2007)

Tabel 3. Data Presisi

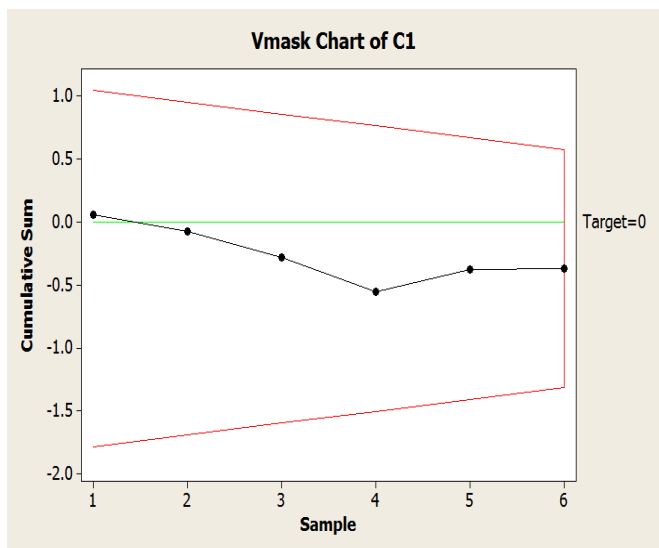
Hari	RSD (%)
1	3.830
2	1.090
3	2.386
Rata-rata	2.435

Selain itu, untuk mendukung data presisi maka digunakan perhitungan interval kepercayaan 99% dengan menghitung t hitung. T hitung tidak boleh melebihi t tabel yaitu 4.0321. Perhitungan t tabel ditunjukkan pada tabel 4.

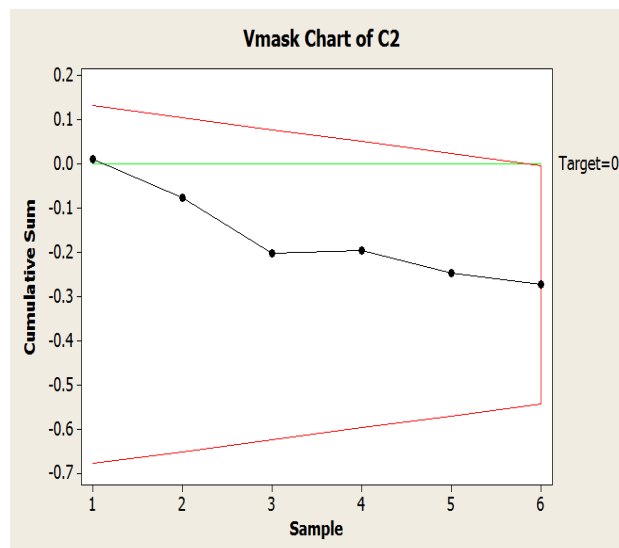
Tabel 4. Perhitungan t hitung dengan CI 99%

Replikasi	Hari ke 1	Hari ke 2	Hari ke 3
1	1.924	2.551	3.716
2	-0.832	-1.866	1.959
3	-1.815	-3.680	-2.287
4	-2.865	2.358	-0.044
5	3.588	-0.274	-2.546
6	1.215	0.911	-0.797

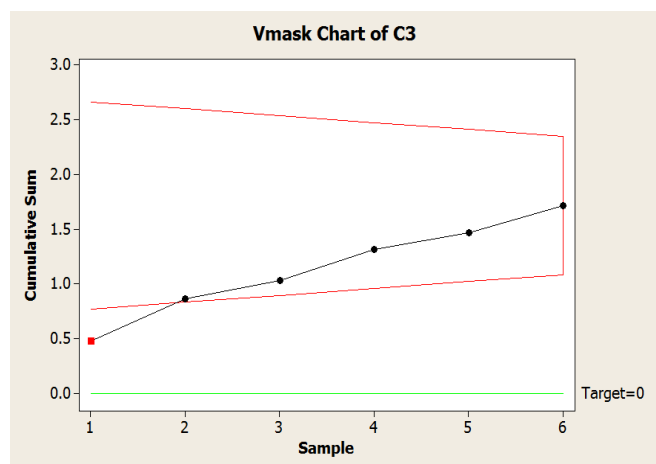
Seperti pada tabel 4 bahwa t hitung tidak melebihi t tabel yang artinya memenuhi persyaratan presisi. Selain itu juga dilakukan pengujian Cusum seperti pada gambar 5, gambar 6, dan gambar 7.



Gambar 5. Pengujian Cusum pada Presisi Hari ke-1



Gambar 6. Pengujian Cusum pada Presisi Hari ke-2



Gambar 7. Pengujian Cusum pada Presisi Hari ke-3

Pengujian Cusum (*Cumulative Sum*) digunakan untuk mendeteksi pergeseran kecil pada *mean* atau *varians* dalam proses yang disebabkan oleh adanya penyebab khusus. Pada penelitian ini diagram Cusum dibuat dengan menggunakan *software* minitab dengan menggunakan desain *V-mask*. Pada pengujian Cusum atau seperti pada gambar 6, gambar 7, dan gambar 8 sampel berada pada batas yang ditentukan atau *in-control* yang artinya pergeseran pada kadar dalam presisi ini masih berada di dalam batas kecuali satu sampel pada gambar 8 namun tidak melebihi 5% sehingga tidak perlu dilakukan tindakan korektif (AOAC, 2012)

Akurasi

Akurasi merupakan metode yang digunakan untuk mengetahui kedekatan nilai konsentrasi hasil uji pada percobaan yang telah dilakukan dengan konsentrasi yang sebenarnya. Akurasi pada penelitian ini menggunakan metode simulasi yang merupakan metode penambahan baku standar *retinoic acid* sebesar 80%, 100%, dan 120% dari konsentrasi 5 ppm dalam sampel krim plasebo. Penggunaan metode simulasi dikarenakan sampel yang digunakan tidak mengandung *retinoic acid*. Hasil pengujian perolehan kembali (% *Recovery*) ditunjukkan pada tabel 5. Hal tersebut menunjukkan bahwa (% *Recovery*) memenuhi syarat karena berada dalam batas yaitu 90-107% (Ermer, 2015).

Tabel 5. Data Akurasi

Simulasi	Konsentrasi (ppm)		Recovery (%)	Rata-rata (%)
	Teoritis	Percobaan		
80%	4	3.758	93.943	93.295
	4	3.639	90.982	
	4	3.798	94.961	
100%	5	4.871	97.419	97.663



Simulasi	Konsentrasi (ppm)		Recovery (%)	Rata-rata (%)
	Teoritis	Percobaan		
120%	5	4.919	98.387	98.457
	5	4.859	97.183	
	6	5.782	96.373	
	6	5.994	99.895	
	6	5.946	99.104	
Rata-rata			96.472	

Penetapan Kadar

Pada tahap terakhir yaitu dilakukan penetapan kadar pada empat sampel yang berbeda. Penetapan kadar dilakukan setelah metode-metode yang dilakukan tervalidasi. Penetapan kadar karotenoid dalam krim dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis dengan metode kurva derivatif. Dari hasil pengujian terhadap empat sampel yang berbeda, didapatkan hasil bahwa sampel berkode B yang mengandung karotenoid dengan kadar 0.0434% seperti pada tabel 6. Pada hal ini artinya sampel berkode B aman digunakan karena pada umumnya yang menimbulkan efek samping adalah penggunaan *retinoic acid* di atas 0.05% (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2008).

Tabel 6. Hasil Penetapan Kadar

Sampel	Kadar (%)
A	-0.017
B*	0.043
C	-0.042
D	-0.030

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa kondisi optimum untuk analisis karotenoid menggunakan spektrofotometri UV-Vis dengan metode derivatif yaitu diamati pada panjang gelombang 315 nm dan menggunakan pelarut metanol. Metode spektrofotometri UV-Vis dengan metode derivatif memberikan hasil yang selektif yaitu 0.908, linier dengan nilai koefisien korelasi (r) 0.998 dan p -value <0.05 , peka dengan batas deteksi 0.97212 ppm dan batas kuantifikasi 2.916 ppm, seksama dengan penyimpangan 2.435% dan akurat dengan % perolehan kembali 96.472%. Metode spektrofotometri UV-Vis yang digunakan untuk analisis karotenoid dalam krim menggunakan metode derivatif dapat diterapkan pada sediaan krim yang beredar di pasaran.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pengawas Obat dan Makanan. Artikel Waspada Asam Retinoat Dalam Kosmetik. 2008.
- AOAC Internasional. Guideline for Dietary Supplements and Botanical (Appendix K): AOAC Official Method Analysis; 2012.
- DepKes, R. Farmakope Indonesia (5Th Ed): Jakarta; 2014.
- Ermer, J. Method Validation in Pharmaceutical Analysis: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany; 2015.
- Fauzia, D. Aspek Farmakologi Retinoid pada Kosmesetikal. Jurnal Kesehatan Melayu. 2011;1(1):35. doi:10.26891/jkm.v1i1.24.35-40.
- Huber, L. Validation and Qualification in Analytical Laboratories 2nd edition: Informa Healthcare USA, New York; 2007.
- Korichi, R., & Tranchant, J. F. Decorative products Handbook of Cosmetic Science and Technology, Third Edition: Informa Healthcare USA, New York; 2009.
- Nursidika, P., Sugihartina, G., & Fransiska, I. (2018). Asam retinoat dalam krim pemutih yang dijual secara online. Prosiding Pertemuan Ilmiah Nasional Penelitian & Pengabdian Masyarakat (PINLITAMAS 1). 2018; 1(1):622–627.
- Putri, A. Perkembangan Penggunaan Produk Kosmetik Di Indonesia. Jurnal Ekonomi Dan Bisnis, 2017;21(2):59–64. doi:10.24123/jeb.v21i2.1637.
- Siti Suhartini, Fatimawali, G. C. (2013). Analisis asam retinoat pada kosmetik krim pemutih yang beredar di pasaran kota Manado. Jurnal Ilmiah Farmasi. 2013; 2(01):2.