

Krim Antioksidan Ekstrak Etanol Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.)

Antioxidant Cream From Ethanolic Extract of Roselle Calyx (*Hibiscus sabdariffa* L.)

ABSTRAK

**Awwalina F.
Rodina, Iskandar
Sobri, Dhadhang
W. Kurniawan**

Jurusan Farmasi,
Universitas Jenderal
Soedirman, Purwokerto
e-mail:
dhadhang_wk@gmail.com

Kata kunci:
Krim, antioxidant,
Hibiscus sabdariffa L.

Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) diketahui memiliki banyak senyawa aktif yang berfungsi sebagai antioksidan seperti flavonoid, polifenol, antosianin, dan vitamin C. Penelitian ini bertujuan untuk membuat krim ekstrak etanol kelopak bunga Rosella yang memenuhi syarat evaluasi fisik dan mengetahui aktivitas antioksidan krim sebelum dan sesudah penyimpanan. Ekstrak etanol kelopak bunga rosella dibuat dengan cara maserasi. Krim dibuat dengan variasi konsentrasi ekstrak rosella sebesar 0,5% (b/b), 1% (b/b), dan 1,5% (b/b). Uji aktivitas antioksidan dilakukan menggunakan metode peredaman DPPH. Analisis hasil untuk uji sifat fisik dan stabilitas bentuk sediaan menggunakan analisis data secara deskriptif dan ANOVA satu arah dengan taraf kepercayaan 95% dan uji aktivitas antioksidan krim sebelum dan sesudah penyimpanan selama 1 bulan dilakukan menggunakan uji-t berpasangan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa krim dari ekstrak etanol kelopak bunga rosella memenuhi syarat sifat fisik dan stabilitas selama penyimpanan. Semua krim memiliki aktivitas antioksidan sebelum dan sesudah penyimpanan. Aktivitas antioksidan tertinggi diperoleh pada Formula 3 yang memiliki nilai persen peredaman DPPH sebelum penyimpanan sebesar 61,35% dan sesudah penyimpanan sebesar 59,43%.

Keywords:
Cream, antioxidant,
Hibiscus sabdariffa L.

Roselle (Hibiscus sabdariffa L.) was known as the flower which many active compounds that act as antioxidants such as flavonoids, poliphenol, anthocyanins, and vitamin C. This study aims were to prepare the cream of ethanolic extract of roselle calyx that qualified in physical properties and stability evaluation. More over, cover the antioxidant activity of cream preparations before and after storage. roselle extract was prepared by maceration. The creams were made with concentration of roselle extract of 0,5% (w/w), 1% (w/w), and 1,5% (w/w). The antioxidant activity was determined by DPPH method. Analysis of test results for physical properties and stability using descriptive analyzed and one way ANOVA with 95% confidence level and the antioxidant activity of the cream before and after storage for 1 month using a paired t- test. The results showed that cream of ethanolic extract of roselle calyx can qualified physical properties and stability during storage. All of cream had antioxidant activity before and after storage. The highest antioxidant activity obtained from Formula 3 which the highest of the percent reduction of 61,35% before storage and after storage i.e 59,43%.

Pendahuluan

Kulit merupakan pelindung utama tubuh dari paparan radikal bebas yang berasal dari luar tubuh. Radikal bebas tersebut dapat berupa sinar UV, polusi udara, debu, dan paparan dengan bahan-bahan kimia eksogen (Wahyuni, 2005). Radikal bebas dapat merusak struktur kolagen dan elastin penyusun kulit sehingga kulit menjadi kurang elastis dan timbul garis-garis kerutan, mengganggu distribusi pigmen melanin dan melanosit sehingga pigmentasi tidak merata, dan merusak molekul makro pembentuk sel, yaitu protein, karbohidrat, lemak, dan DNA yang dapat menyebabkan kanker pada kulit (Jusuf, 2005).

Efek radikal bebas tersebut dapat dicegah dengan penggunaan antioksidan.

Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) merupakan tanaman obat yang memiliki khasiat mencegah penuaan dini (*anti aging*) karena adanya kandungan antioksidan. Senyawa bioaktif utama yang berperan sebagai antioksidan adalah antosianin, flavonoid, polifenol dan asam askorbat. Zat antioksidan dalam rosella dapat menangkap *reactive oxygen species* (ROS) dan radikal bebas, menurunkan O₂ reaktif, metabolisme peroksidasi lemak menjadi produk non radikal, dan mencegah generasi radikal bebas (Sarbin, 2007).

Penggunaan rosella sebagai pelindung kulit masih jarang digunakan oleh masyarakat, sehingga perlu dilakukan pengembangan menjadi suatu bentuk sediaan topikal yaitu krim. Sifat krim yang disenangi adalah mudah dioleskan, mudah dicuci dengan air, tidak lengket, dan dapat memberikan rasa nyaman bagi pemakai karena mengandung kadar air yang cukup tinggi sehingga dapat menjaga kelembaban dan elastisitas kulit (Mitsui, 1997). Berdasarkan uraian tersebut maka dilakukan penelitian untuk mengetahui sifat fisik dan stabilitas sediaan krim ekstrak etanol kelopak bunga Rosella dan aktivitas antioksidan sediaan menggunakan metode DPPH.

Bahan dan Metode

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: simplisia kelopak bunga rosella yang diproduksi dari Salatiga, Jawa Tengah, asam stearat, stearil alkohol, setil alkohol, kalium hidroksida, metil paraben, propil paraben, gliserin, odoris stroberi,

aquades, isopropanol, etanol 70%, etanol 96%, dan pereaksi DPPH.

Pembuatan Ekstrak

Simplisia kelopak bunga Rosella sebanyak 300 gram dimaserasi dalam 1,5 L etanol 70% selama 3 x 24 jam, kemudian disaring menggunakan corong Buchner. Ekstrak tersebut kemudian dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C (Anokwuru *et al.*, 2011 dengan modifikasi).

Pembuatan Krim

Krim dibuat dalam 3 formula dengan variasi kadar ekstrak etanol kelopak bunga Rosella. Masing-masing krim mengandung ekstrak etanol kelopak bunga Rosella sebesar 0,5% b/b, 1% b/b, 1,5% b/b dalam komposisi basis yang sama. Komposisi formula krim dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1 Formula krim

| Komposisi Krim | Formula | | |
|----------------------------|---------|------|------|
| | F1 | F2 | F3 |
| Ekstrak etanol Rosella (%) | 0,5 | 1,0 | 1,5 |
| Asam Stearat (%) | 13,0 | 13,0 | 13,0 |
| Setil alkohol (%) | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Stearil alkohol (%) | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Metil paraben (%) | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| Propil paraben (%) | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| Gliserin (%) | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Kalium Hidroksida (%) | 0,9 | 0,9 | 0,9 |
| Aquades ad | 150 | 150 | 150 |
| Odoris strawberry | Qs | Qs | qs |

(Lachman *et al.*, 1994)

Krim dibuat dengan cara: bahan yang tergolong fase minyak, asam stearat, stearil alkohol, propil paraben dan setil alkohol dipanaskan pada suhu 70°C. Bahan yang tergolong fase air, yaitu kalium hidroksida, aquades, gliserin dan metil paraben dipanaskan pada suhu 70°C, diaduk sampai larut sempurna. Fase air dicampurkan sedikit demi sedikit ke dalam fase minyak di dalam mortir kemudian diaduk dengan kuat selama 10 menit sampai terbentuk basis krim. Setelah basis terbentuk, ekstrak dicampurkan ke dalam basis krim tersebut sedikit demi sedikit, lalu diaduk perlahan, ditambahkan odoris stroberi secukupnya, kemudian didinginkan.

Evaluasi Krim

Evaluasi krim dilakukan selama 4 pekan yang meliputi pengamatan organoleptis, pengukuran pH, pengukuran viskositas, uji homogenitas, uji daya sebar, uji daya lekat, dan uji sentrifugasi.

Pengukuran Aktivitas Antioksidan Krim

Penyiapan sampel

Sampel krim sebanyak 1,0 gram diekstraksi dengan etanol 96% dan isopropanol dalam corong pisah dengan perbandingan 8:2 (v/v) selama 10 menit (Bernatoniene *et al.*, 2011 dengan modifikasi).

Uji kualitatif dengan larutan DPPH 0,2 %

Larutan sampel ditotolkan pada kertas Whatmann kemudian disemprot dengan larutan DPPH 0,2%. Apabila di dalam larutan sampel terdapat senyawa antioksidan maka akan memberikan warna kuning yang intensif.

Penentuan aktivitas antioksidan

Penentuan aktivitas antioksidan dilakukan dengan cara 3 mL larutan DPPH 101 µM ditambah dengan

masing-masing 1 mL larutan sampel. Larutan didiamkan di tempat gelap selama 30 menit kemudian didiamkan selama waktu *operating time* larutan sampel yang telah diperoleh. Larutan ini selanjutnya diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Penentuan aktivitas antioksidan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi setiap larutan sampel.

Penentuan persentase peredaman aktivitas antioksidan krim dihitung dengan rumus:

$$\text{Persen peredaman} = \frac{A_1 - A_2}{A_1} \times 100\%$$

A_1 = Absorbansi DPPH; A_2 = Absorbansi sampel

Analisis Data

Hasil evaluasi sifat fisik krim berupa data homogenitas, organoleptis dan sentrifugasi dianalisis secara deskriptif, sedangkan hasil pengukuran pH, viskositas, daya sebar, dan daya lekat, analisis data yang digunakan adalah ANOVA satu arah dengan taraf kepercayaan 95%. Analisis data pengujian aktivitas antioksidan krim dengan membandingkan persen peredaman larutan sampel sebelum dan sesudah penyimpanan selama 1 bulan menggunakan uji-t berpasangan.

Hasil dan Pembahasan

Ekstrak kental rosella yang diperoleh berwarna coklat kemerahan dan berbau manis khas rosella. Berat

ekstrak kental Rosella yang didapatkan sebesar 108,977 gram dari 300 gram simplisia Rosella dengan nilai rendemen sebesar 36,326%.

Pengamatan organoleptis krim rosella meliputi pengamatan terjadinya perubahan warna, bau, dan terjadinya pemisahan fase. Hasil pengamatan organoleptis krim rosella selama 4 pekan penyimpanan secara keseluruhan tidak menunjukkan adanya perubahan baik dari warna, bau dan pemisahan fase (**Tabel 2**). Krim yang dihasilkan berupa krim yang lembut, mudah menyebar, membentuk konsistensi setengah padat, nyaman digunakan, cepat meresap pada kulit, dan tidak lengket. Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan bahwa semakin banyak konsentrasi ekstrak etanol rosella yang terdapat pada sediaan maka warna sediaan akan semakin coklat.

Hasil pengukuran pH sediaan krim selama 4 pekan penyimpanan menunjukkan bahwa sediaan krim memiliki tingkat keasaman antara 6-7. Menurut SNI 16-4399-1996 nilai pH sediaan sebagai syarat mutu pelembab kulit yang baik berkisar antara 4,5-8. Nilai pH krim ekstrak etanol kelopak bunga rosella masih berada dalam kisaran nilai pH yang baik untuk sediaan menurut SNI (**Tabel 3**).

Tabel 2 Hasil pengamatan stabilitas warna dan stabilitas bau sediaan krim ekstrak etanol kelopak bunga rosella

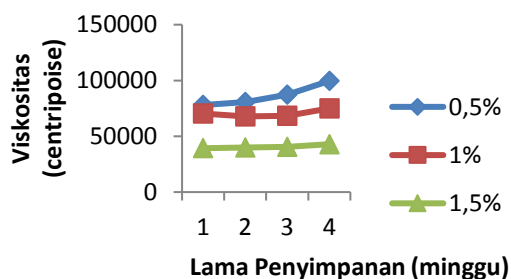
| Lama penyimpanan (hari) | Stabilitas warna | | | Stabilitas bau | | |
|----------------------------|------------------|----|----|----------------|----|----|
| | F1 | F2 | F3 | F1 | F2 | F3 |
| 1 | PK | C | CT | OS | OS | OS |
| 2 | PK | C | CT | OS | OS | OS |
| 3 | PK | C | CT | OS | OS | OS |
| 6 | PK | C | CT | OS | OS | OS |
| 7 | PK | C | CT | OS | OS | OS |
| 14 | PK | C | CT | OS | OS | OS |
| 21 | PK | C | CT | OS | OS | OS |
| 24 | PK | C | CT | OS | OS | OS |

Keterangan: PK (putih kecoklatan), C (coklat), CT (coklat tua), OS (odoris stroberi)

Tabel 3 Data pengukuran pH sediaan krim ekstrak etanol kelopak bunga Rosella

| Lama penyimpanan (hari) | pH* | | |
|----------------------------|-----|----|----|
| | F1 | F2 | F3 |
| 1 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | 6 | 6 | 6 |
| 3 | 6 | 6 | 6 |
| 6 | 6 | 6 | 6 |
| 7 | 6 | 6 | 6 |
| 14 | 6 | 6 | 6 |
| 21 | 6 | 6 | 6 |

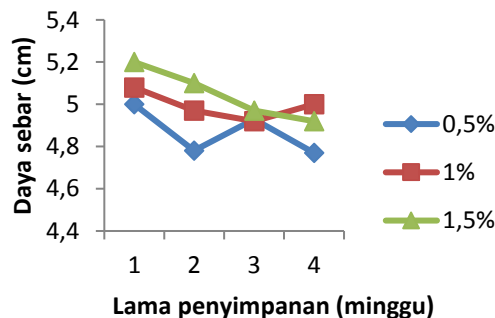
Viskositas krim ekstrak etanol kelopak bunga rosella diuji menggunakan viskosimeter Brookfield pada spindle 64s dengan kecepatan 1-2 rpm. Variasi konsentrasi ekstrak etanol rosella dapat mempengaruhi viskositas sediaan krim. Selama 4 pekan penyimpanan krim ekstrak etanol rosella menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan viskositas krim (**Gambar 1**). Hasil analisis ANOVA pada minggu keempat menunjukkan bahwa nilai F hitung (155,165) lebih besar dibandingkan dengan F tabel (19,330) yang berarti adanya perbedaan yang signifikan. Hasil uji lanjut BNT menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar masing-masing formula. Hasil ini menunjukkan bahwa adanya variasi konsentrasi ekstrak etanol kelopak bunga rosella dalam krim berpengaruh terhadap viskositas krim selama penyimpanan. Hasil pengamatan homogenitas krim ekstrak etanol kelopak bunga rosella selama 4 pekan penyimpanan, menunjukkan semua formula tidak mengalami perubahan dalam hal homogenitasnya. Krim ekstrak etanol kelopak bunga rosella apabila dioleskan pada plat kaca menunjukkan susunan yang homogen, tidak terasa adanya butir-butir kasar pada plat kaca.



Gambar 1 Hubungan antara lama penyimpanan dengan viskositas

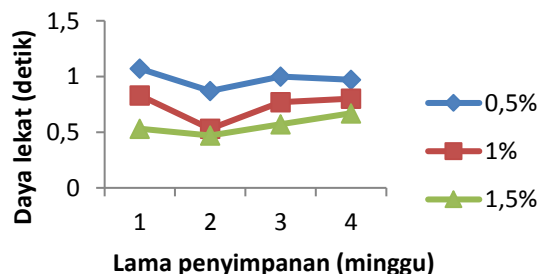
Daya sebar sediaan krim ekstrak etanol kelopak bunga rosella berkisar 4,33- 5,73 cm. Menurut Garg *et al* (2002), daya sebar yang baik yaitu 5-7 cm, hal ini menunjukkan konsistensi semisolid yang sangat nyaman dalam penggunaan. Hasil pengukuran daya sebar sediaan krim ekstrak etanol rosella menunjukkan hasil yang tidak teratur selama penyimpanan (**Gambar 2**). Berdasarkan analisis statistik menggunakan ANOVA pada minggu keempat didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan secara signifikan pada keseluruhan formula karena F hitung (0,205) lebih kecil dari F tabel (99330). Hal ini menunjukkan bahwa adanya perbedaan konsentrasi ekstrak etanol kelopak bunga rosella tidak mempengaruhi daya sebar krim selama penyimpanan.

Hasil uji daya lekat krim menunjukkan peningkatan konsentrasi ekstrak etanol kelopak bunga rosella menyebabkan daya lekat krim semakin rendah dan selama waktu penyimpanan krim selama 4 minggu ada kecenderungan daya lekat krim semakin meningkat (**Gambar 3**).



Gambar 2 Grafik uji daya sebar sediaan krim ekstrak etanol kelopak bunga Rosella

Daya lekat sediaan semipadat yang baik adalah lebih dari 1 detik, karena pada waktu tersebut, sediaan semipadat efektif melekat pada kulit sehingga absorpsi zat aktif ke dalam kulit menjadi optimal (Zats dan Gregory, 1996). Hasil analisis ANOVA menunjukkan bahwa F hitung (30.500) lebih besar dari pada F tabel (19.330) yang berarti bahwa adanya variasi ekstrak etanol kelopak bunga rosella pada sediaan krim menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Hasil uji lanjut BNT menunjukkan bahwa adanya perbedaan yang signifikan diantara masing-masing formula. Hal ini menunjukkan bahwa adanya perbedaan konsentrasi ekstrak etanol kelopak bunga rosella mempengaruhi daya lekat krim selama penyimpanan.



Gambar 3 Grafik uji daya lekat sediaan krim ekstrak etanol kelopak bunga rosella

Uji sentrifugasi dilakukan pada kecepatan 2500 rpm selama 15 menit tiap minggu. Cara ini dilakukan dengan tujuan kontrol kualitas sistem emulsi dari sediaan krim tersebut (Syukri *et al.*, 2008). Hasil pengamatan uji sentrifugasi selama 4 minggu

penyimpanan menunjukkan bahwa sediaan stabil selama 3 minggu pertama. Sedangkan pada minggu keempat, Formula 1 dan Formula 2 menunjukkan adanya pemisahan warna berupa bagian yang

berwarna coklat di atas dan bagian yang berwarna putih di bawah sedangkan Formula 3 menunjukkan susunan yang homogen (**Tabel 4**).

Tabel 4 Data pengamatan uji sentrifugasi sediaan krim ekstrak etanol kelopak bunga rosella

| Lama penyimpanan (hari) | Hasil sentrifugasi | | |
|----------------------------|--------------------|-------------------|---------|
| | F1 | F2 | F3 |
| 7 | Homogen | Homogen | Homogen |
| 14 | Homogen | Homogen | Homogen |
| 21 | Homogen | Homogen | Homogen |
| 28 | Terbentuk 2 warna | Terbentuk 2 warna | Homogen |

Pemisahan warna yang terjadi pada F1 dan F2 kemungkinan disebabkan ekstrak rosella yang tidak terikat secara kuat dengan basis krim pada saat pembuatan krim sehingga selama penyimpanan stabilitasnya berkurang. Adanya gaya sentrifugal pada uji sentrifugasi menyebabkan bagian yang memiliki berat jenis yang lebih besar akan berada di bawah (mengendap) dan bagian yang memiliki berat jenis yang lebih kecil akan berada di atas (Anggraeni, 2008). Sediaan krim yang dibuat masih memenuhi syarat stabilitas secara fisik, hal tersebut karena sediaan krim tersebut masih dalam konsistensi suatu krim artinya tidak terjadi pemisahan fase minyak dan fase air. Sediaan tersebut apabila diaduk kembali maka akan menjadi suatu susunan yang homogen lagi.

Uji kualitatif aktivitas antioksidan dilakukan dengan tujuan mengetahui adanya perubahan warna yang terjadi apabila suatu sampel yang diperkirakan mengandung senyawa antioksidan direaksikan dengan radikal bebas DPPH. Uji kualitatif dilakukan pada larutan ekstrak 1% b/v dan filtrat hasil ekstraksi krim. Hasil uji kualitatif menunjukkan bahwa terdapat senyawa antioksidan pada larutan ekstrak 1% b/v dan filtrat hasil ekstraksi krim karena warna ungu tua DPPH telah tereduksi yang menyebabkan intensitas warnanya menjadi berkurang dan warnanya berubah menjadi kuning (Vankar *et al.*, 2006).

Uji kuantitatif aktivitas antioksidan krim dilakukan sebelum dan sesudah penyimpanan selama 4 minggu. Hasil uji kuantitatif menunjukkan bahwa sediaan krim sebelum dan sesudah penyimpanan mempunyai aktivitas antioksidan (**Tabel 5**). Semakin banyak konsentrasi ekstrak yang terdapat dalam sediaan krim maka kemampuan krim dalam meredam radikal bebas DPPH semakin besar yang ditunjukkan dengan makin besarnya nilai persen peredaman oleh karena itu semakin besar aktivitas antioksidan yang terdapat pada krim.

Hasil uji T berpasangan menunjukkan bahwa pada F1 dan F3 menunjukkan tidak adanya perbedaan aktivitas antioksidan sebelum dan sesudah

penyimpanan. Sedangkan pada F2 menunjukkan adanya perbedaan aktivitas antioksidan sebelum dan sesudah penyimpanan.

Tabel 5. Hasil perhitungan persen peredaman sediaan krim ekstrak etanol kelopak bunga rosella sebelum dan sesudah penyimpanan

| Formula | Persen peredaman * | |
|---------|--------------------|----------------|
| | Sebelum | Sesudah |
| F1 | 14,96 % ± 2,58 | 28,87 % ± 5,57 |
| F2 | 37,27 % ± 5,19 | 43,85 % ± 3,44 |
| F3 | 61,35 % ± 1,50 | 59,43 % ± 1,44 |

* hasil rata-rata ± standar deviasi 3 kali replikasi

Simpulan

Sediaan krim ekstrak etanol kelopak bunga rosella memenuhi syarat uji sifat fisik dan stabilitas selama penyimpanan. Sediaan krim ekstrak etanol kelopak bunga rosella memiliki aktivitas antioksidan sebelum dan sesudah penyimpanan selama 4 minggu. Semakin banyak konsentrasi ekstrak yang terdapat dalam sediaan krim maka aktivitas antioksidan sediaan krim tersebut semakin meningkat.

Daftar Pustaka

- Agnessya, R., 2008, Kajian Pengaruh Penggunaan Natrium Alginat dalam Formulasi Skin Lotion, *Skripsi*, Program Studi Teknologi Hasil Perikanan, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Institut Pertanian Bogor.
- Anonim, 1996, *Standar Mutu Sediaan Tabir Surya*, SNI.16.4399.1996, Badan Standarisasi Nasional, Jakarta.
- Anggraeni, C. A., 2008, Pengaruh Bentuk Sediaan Krim, Gel, dan Salep Terhadap Penetrasi Aminofilin Sebagai Antiselulit Secara In Vitro Menggunakan Sel Difusi Franz, *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Departemen Farmasi, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Bernatoniene, J., Masteikova, R., Davalgienne, J., Peciura, R., Gauryliene, R., Bernatoniene, R., Majiena, D., Lazauskas, R., Civinskiene, G.,

- Velziene, S., Muselik, J., dan Chalupova, Z., 2011, Topikal Application of Calendula officinalis (L.) : Formulation and Evaluaton of Hydrophilic Cream With Antioxidant Activity, *Journal of Medical Plants Research*, Vol. 5 (6) pp, 868-877.
- Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S., dan Sigla, A.K., 2002, Spreading of Semisolid Formulation: An Update, *Pharmaceutical Technology*, 84-102.
- Jusuf, N.K., 2005, Kulit Menua, *Majalah Kedokteran Nusantara*, Vol, 38, No.2, 184-188.
- Lachman, L., Lieberman, H., dan Kanig, J., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*, Edisi ke Tiga, UI Press, Jakarta.
- Mitsui, W., 1997, *New Cosmetic Science*, Elsevier Science, B.V., Amsterdam.
- Molyneux, P., 2003, The Use of The Stable Free Radical Diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity, *J. Sci. Technol.*, 211-219.
- Sarbini, D., 2007, Optimalisasi Dosis Ekstrak Bunga Rosella Merah (*Hibiscus sabdariffa* Linn) Sebagai Anti Aterosklerosis Untuk Menghambat Aktifasi NF- κ β , TNF- α dan ICAM-1 Pada Kultur Sel Endothel Yang Dipapar Low Density Lipoprotein Teroksidasi, *Jurnal Penelitian Sains dan Teknologi*, Vol.8, No.2, 99-109.
- Syukri, Y., Zahliyatu, S., dan Ulfa, M., 2008, Formulasi Emulsi Ganda *Virgin Coconut Oil* (VCO) dengan Emulgator Span 80 dan Tween 60, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, Vol. 5, No.1, 25-35.
- Vankar, P. S., Tiwari, V., Singh, L. W., dan Swapana, N., 2006, Antioxidant Properties of Some Exclusive Species of Zingiberaceae Family of Manipur, *Electronic Journal of Agriculture*, 5 (2), 1-6.
- Voight, R., 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Edisi V, diterjemahkan oleh Soewandhi, S.N., Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Wahyuni, T., 2005, *Cara Rasional Peremajaan Kulit*, Health Today, Jakarta.
- Zats, J.L. dan Gregory P.K., 1996, Gel, in Liebermann, H.A., Rieger, M.M., Banker, G.S., *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Vol. II, 401-403, 413-414, Marcell Dekker Inc., New York.