

Review Artikel: Validasi Metode Analisis Penetapan Kadar Cemarkan Asam Retinoat Dalam Krim Pemutih Dengan Berbagai Metode

Nanda Putri Utami Aziz¹, Dinda Ayu Lestari², Shafira Kansa Haiba³, Ahmad Hidayaturrohmah⁴, Rizqa Fersiyana Deccati^{5*}

^{1,2,3,4,5}Farmasi/Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

*Email: rizqa.fd@unram.ac.id

Abstract

Retinoic acid is an acidic and active form of vitamin A (retinol) which is usually used topically as an anti-acne in cosmetic products because it can reduce pigmentation. In Indonesia, retinoic acid has been banned by BPOM RI, so it is important to analyze the level of retinoic acid contamination in cosmetics. Therefore, a literature study was conducted with the aim of finding out what methods are used for the analysis of retinoic acid contamination using the Systematic Literature Review (SLR) design. Data is obtained through online databases such as PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar. Based on the inclusion criteria, 10 articles were obtained consisting of 3 studies using Ultra-Violet Spectrophotometry instruments and 7 studies using High Performance Liquid Chromatography (HPLC), Ultra High Performance Liquid Chromatography (UHPLC) & Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography (RP-HPLC) instruments. All of these methods are eligible for validation tests which include LOD, LOQ, Linearity, Precision, and Accuracy tests.

Keywords: Validation, Determination of Contaminations, Retinoic Acid, Tretinoin, Analysis Methode.

Abstrak

Asam retinoat merupakan bentuk asam dan aktif dari vitamin A (retinol) yang biasanya digunakan secara topikal sebagai anti jerawat dalam produk kosmetik karena dapat mengurangi pigmentasi. Di Indonesia, asam retinoat telah dilarang oleh BPOM RI, sehingga penting untuk dilakukan analisis kadar cemarkan asam retinoat pada kosmetik. Oleh karena itu, dilakukan *study literature* dengan tujuan mengetahui metode apa saja yang digunakan untuk analisis cemarkan asam retinoat dengan menggunakan desain *Systematic Literature Review* (SLR). Data diperoleh melalui *database* online seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Berdasarkan kriteria inklusi, didapatkan 10 artikel terdiri dari 3 penelitian yang menggunakan instrumen *Ultra-Violet Spectrophotometry* dan 7 penelitian menggunakan instrumen *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), *Ultra High Performance Liquid Chromatography* (UHPLC) & *Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography* (RP-HPLC). Semua metode tersebut memenuhi syarat dari uji validasi yang meliputi uji LOD, LOQ, Linearitas, Presisi, dan Akurasi.

Kata Kunci: Validasi, Penentuan Kadar Cemarkan, Asam Retinoat, Tretinoin, Metode Analisis.

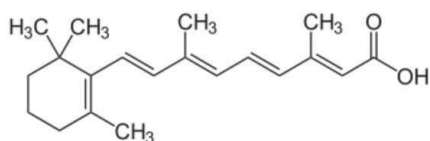
PENDAHULUAN

Kosmetik menjadi kebutuhan penting untuk perawatan kesehatan kulit, memperbaiki ataupun meningkatkan penampilan (Muliyawan dan Suriana, 2013). Setiap tahunnya,

kebutuhan kosmetik semakin meningkat dan semakin bervariasi (Pangaribuan, 2017). Salah satu produk kosmetik yang banyak diminati konsumen adalah krim pemutih. Hal tersebut dimanfaatkan oleh produsen untuk memproduksi kosmetik

ilegal yang tidak memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan BPOM seperti kosmetik yang seharusnya tidak mengandung asam retinoat (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2019).

Asam retinoat, bentuk asam & bentuk aktif dari vitamin A (retinol) biasanya tersedia dalam bentuk sediaan topikal yang seharusnya hanya dapat diperoleh dengan resep dokter (Lestari dan Prasasti, 2018). Asam retinoat (tretinoin) digunakan untuk anti acne pada produk pemutih karena dapat mengurangi pigmentasi (Gabriela, Linden dan Leswana, 2022).



Gambar 1. Struktur Asam Retinoat

Tretinoin merupakan agen *hipopigmenting* yang mempunyai dua mekanisme yaitu meningkatkan pergantian keratinosit dengan mendorong proliferasi keratinosit sehingga granula melanin pada epidermis terdispersi dan menyebabkan warna kulit menjadi lebih cerah. Namun, penggunaan asam retinoat yang berlebih dapat menimbulkan efek samping seperti kulit bersisik, eritema, bahkan dapat meningkatkan risiko kulit terbakar matahari hingga terkena kanker kulit (Desmedt *et al.*, 2016). Berdasarkan Perka BPOM No. 23 Tahun 2019 tentang Persyaratan Teknis Bahan Kosmetika, kosmetik yang mengandung asam retinoat tidak diizinkan untuk beredar di pasaran Indonesia (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2019).

Di Indonesia, masih banyak beredar kosmetik dengan kandungan asam retinoat yang telah dilarang oleh BPOM RI. Sehingga, penting untuk dilakukan analisis kadar cemaran asam retinoat pada kosmetik. Metode analisa asam retinoat dalam sediaan krim yang direkomendasikan pada Farmakope

Indonesia Edisi IV yaitu dengan menggunakan KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi). Namun, banyak peneliti telah mengembangkan berbagai metode dan instrumen untuk analisis kadar cemaran asam retinoat pada sediaan kosmetik. Hal tersebut dilakukan untuk mendapatkan instrumen dan metode terbaik yang lebih murah dan efisien serta memberikan hasil yang presisi dan akurat. Namun, untuk menjamin akurasi, presisi, dan *reproducible* dari suatu metode yang baru dikembangkan, harus dilakukan validasi metode.

Validasi metode merupakan rangkaian penilaian terhadap parameter - parameter tertentu untuk membuktikan bahwa suatu metode yang digunakan dapat memberikan hasil data yang valid. Suatu metode analisis yang dikembangkan perlu melakukan validasi untuk membuktikan atau menjamin bahwa metode tersebut telah akurat, reliabilitas, dan presisi yang dapat mengatasi *problem* analisis (Gandjar dan Rohman, 2014). Parameter uji validasi ini harus memenuhi ICH Q2 (R1) yaitu spesifisitas, akurasi, presisi, linearitas, selektivitas berdasarkan LOD & LOQ. Oleh karena itu, maka dilakukan *review* jurnal yang berkaitan dengan validasi metode analisis kadar cemaran asam retinoat dalam sediaan kosmetik untuk mengetahui metode valid yang dapat digunakan dalam analisis cemaran asam retinoat dalam sediaan kosmetik.

METODE

Metode yang digunakan untuk menulis *review* ini yaitu *study literature* dari berbagai jurnal nasional dan internasional dengan menggunakan desain *Systematic literature Review* (SLR) yaitu tinjauan pustaka sistematis dengan mengidentifikasi, membandingkan dan menginterpretasi data pada satu topik penelitian dengan menggunakan database *Google Scholar*, *Neliti*, *Science Direct*, *Pubmed*. Kriteria jurnal yang digunakan adalah jurnal

yang diterbitkan selama 10 tahun terakhir dengan periode 2014-2024. Proses review artikel ini dilakukan dengan kata kunci “*Determination*”, “Asam retinoat”, “*Tretinoin*”, “Krim pemutih”, “*Validation*”, “*RP HPLC*”, “*HPLC*”, “*UHPLC*”, dan “*UV-vis*”. Jurnal - jurnal yang telah ditemukan kemudian dilakukan skrining data agar lebih relevan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penggunaan asam retinoat atau tretinoin secara berlebihan dapat menimbulkan berbagai efek samping berbahaya untuk kesehatan seperti kulit menjadi kering, rasa terbakar, menyengat, eritema, dan kemampuan sebagai zat karsinogen serta menyebabkan kecacatan pada janin (Wardhani *et al.*, 2019). Asam retinoat merupakan obat keras yang seharusnya hanya dapat dibeli menggunakan resep dokter. Namun, faktanya banyak kosmetik & skincare dengan kandungan asam retinoat beredar bebas di pasaran (Agustina *et al.*, 2020). Sehingga perlu dilakukan identifikasi asam retinoat pada krim pemutih untuk memastikan keamanan dari konsumen.

Identifikasi asam retinoat dalam sediaan krim secara kuantitatif dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa instrumen seperti *High Performance Liquid Chromatography*, *Ultra High Performance Liquid Chromatography* & *Ultra-Violet Spectrophotometry*. Namun, untuk mendapatkan hasil analisis yang akurat dalam suatu analisis asam retinoat, perlu dilakukan validasi metode untuk membuktikan kemampuan metode dan instrumen dalam melakukan analisis dan memberikan hasil yang akurat dan konsisten (Mariana *et al.*, 2018; Fatmawati dan Meutia, 2023). Pada review jurnal ini, dilakukan validasi metode yang tersedia untuk melakukan analisis kadar cemaran asam retinoat yang terkandung dalam sediaan kosmetik. Uji validasi yang dilakukan meliputi LOD, LOQ, Linieritas, Presisi, dan Akurasi. Hasil review validasi metode analisis dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Validasi Metode Analisis

No	Metode	LOD	LOQ	Linearitas	Presisi	Akurasi
1.	<i>Ultra-Violet Spectrophotometry</i> - Pelarut = etanol - Panjang gelombang = 352 nm - Konsentrasi larutan baku asam retinoat untuk membuat kurva kalibrasi = 2 - 10 ppm (Deka <i>et al.</i> , 2022)	0,24 ppm	0,727 ppm	0,9994	Interday = 0,12-0,46 Intraday = 0,13-0,44	98,35% - 103,8%
2.	<i>Ultra-Violet Spectroscopy</i> - Pelarut = metanol <i>analytical grade</i>	0,007 ppm	0,021 ppm	0,9999	Intraday = 0,76 Interday 24 jam = 1,07	98,63% - 101,89%

No	Metode	LOD	LOQ	Linearitas	Presisi	Akurasi
	- Panjang gelombang = 253 nm, 245 nm, & 269 nm - Konsentrasi untuk membuat kurva kalibrasi = 0,5 - 5 ppm (Sarkis dan Sawan, 2022)				Interday 48 jam = 1,51 Total repetitions = 1,11	
3.	Spektrofotometri Ultraviolet Metode Dual Wavelength - Pelarut = metanol - Panjang gelombang = 281 nm - Konsentrasi larutan baku asam retinoat untuk membuat kurva kalibrasi = 100 - 300 ppm (Zain <i>et al.</i> , 2024)	31,6 ppm	105,6 ppm	0,9973	RSD = 0,0020% - 0,0353%	-
4.	High Performance Liquid Chromatography - Pelarut = metanol - Fase diam = 4,6 mm x 250 mm, 5 µm, Waters X Bridge C18 - Fase gerak = ACN : 0,1% larutan asam format - Laju alir = 1,2 mL/menit - Konsentrasi larutan baku asam retinoat untuk membuat kurva kalibrasi = 25 - 150 ppm - Panjang gelombang = 321 nm (Rahmayuni <i>et al.</i> , 2018)	1,95 ppm	6,50 ppm	0,9991	C 100 ppm, %RSD = 0,912 Horrat = 0,476 C 150 ppm, %RSD = 0,517 Horrat = 0,287	99,27% - 100,14%
5.	High Performance Liquid	7,384	26,11	0,997	RSD = 4,01%	85,89% - 103,664%

No	Metode	LOD	LOQ	Linearitas	Presisi	Akurasi
	Chromatography					
	- Pelarut = metanol					
	- Fase diam = C18 non-polar					
	- Fase gerak : (WFI : asetonitril : etanol) (10 : 65 : 25)					
	- Laju alir = 1 mL/menit					
	- Panjang gelombang = 227 nm					
	- Konsentrasi larutan baku asam retinoat untuk membuat kurva kalibrasi : 25 - 150 ppm					
	(Nuraini <i>et al.</i> , 2024)					
6.	High Performance Liquid Chromatography	0,0165 ppm	0,0495 ppm	0,9999	Intraday = 1,29% Interday = 0,99%	84,9% - 114,3%
	- Pelarut = Metanol HPLC grade					
	- Fase gerak = metanol : air : asam asetat glasial (85 : 15 : 1)					
	- Fase diam = 150 x 4,6 mm, 5 µm, C19 Phenomenex					
	- Panjang gelombang = 342 nm					
	- Laju alir = 1 mL/menit					
	(de Oliveira <i>et al.</i> , 2020)					
7.	Ultra High Performance Liquid Chromatography	1,02	3,11	0.9998	RSD = ≤0.810%	99.00% – 99.20%
	- Fase diam = 150 mm x 3,9 mm, 10 µm, Phenomenex Luna® C18					
	- Fase gerak = methanol : 0,1% asam asetat (85 : 15)					
	- Pelarut = metanol					
	- Laju alir = 1					

No	Metode	LOD	LOQ	Linearitas	Presisi	Akurasi
	mL/menit					
	- Panjang gelombang = 341 nm					
	- Konsentrasi larutan baku asam retinoat untuk membuat kurva kalibrasi = 75 - 250 ppm (Mazroatul <i>et al.</i> , 2019)					
8.	Reverse Phase - High Performance Liquid Chromatography	0.2866 ppm	0.8686 ppm	0.996	Repeatability Data = 0.9885 Intraday = 0.4982 Interday = 0.5094	99.51% - 100,66%
	- Fase diam = 4,6 mm x 250 mm, 5 µm					
	- Pelarut = asetonitril					
	- Fase gerak = asetonitril : metanol (90:10)					
	- Laju alir = 0,5 mL/menit (Sheliya <i>et al.</i> , 2014)					
9.	Reversed Phase - High Performance Liquid Chromatography	0,867ppm	-	0.9992	Intraday RSD = 0,9% Interday RSD = 1,8%	-
	- Fase diam = 4.6 ×150 mm, 5 µm, C18 Waters					
	- Fase gerak = Metanol : Asetonitril : tetrahidrofuran : asam fosfat (50:30:20:0,2)					
	- Pelarut =					
	- Laju alir = 1 mL/menit (Khairy <i>et al.</i> , 2024).					
10.	Isocratic Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography	0.18	0.61	0,9995	0.23-0.47 % CV	-
	- Pelarut = Asetonitril					

No	Metode	LOD	LOQ	Linearitas	Presisi	Akurasi
-	Fase gerak = asetonitril : metanol (90 : 10)					
-	Fase diam = 250 mm x 4,6 mm x 5 µm					
-	Laju alir = 0,8 mL/menit (Maggadani <i>et al.</i> , 2019).					

Pada *review* jurnal ini, terdapat 3 penelitian yang menggunakan instrumen *Ultra-Violet Spectrophotometry*, 7 penelitian yang menggunakan instrumen *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), *Ultra High Performance Liquid Chromatography* (UHPLC), & *Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography* (RP-HPLC). *Ultra-Violet Spectrophotometry* merupakan instrumen yang mendeteksi senyawa berdasarkan dari absorbansi cahaya pada panjang gelombang analit yang akan dianalisis. Sampel yang akan dideteksi dengan instrumen ini harus diderivatisasi terlebih dahulu (Irawan, 2019). HPLC merupakan teknik kromatografi zat cair yang menggunakan tekanan tinggi untuk menghasilkan pemisahan zat yang lebih cepat dan efisien. Hal tersebut dapat terjadi karena HPLC dilengkapi dengan detektor yang lebih sensitif dan peka. HPLC memisahkan senyawa berdasarkan dengan afinitas selektifnya terhadap fase diam (kolom) dan fase gerak (campuran pelarut) yang digunakan (Moldoveanu dan David, 2022; Nuraini, Iswandi dan Supriyadi, 2024). HPLC dikembangkan menjadi UHPLC yang memberikan hasil pemisahan yang lebih cepat dan lebih efektif. Resolusi yang dihasilkan lebih tinggi karena ukuran partikel kolom yang digunakan kurang dari 2 mikron. Akan tetapi, tekanan pada UHPLC lebih dari

6000 psi karena ukuran partikel kolomnya yang lebih kecil. Penggunaan pelarut dalam UHPLC lebih hemat karena jumlah pelarut yang digunakan sangat kecil (Ahmed *et al.*, 2023). Pada RP-HPLC, pemisahan dilakukan berdasarkan dari hidrofobitas senyawa. Molekul hidrofilik akan terelusi terlebih dahulu dari kolom fase terbalik sedangkan molekul hidrofobik akan tertahan di dalam kolom fase terbalik. RP-HPLC dapat melakukan pemisahan dengan pemisahan yang dapat direproduksi dengan pemulihan tinggi (Schlüter, 2000).

Respon bermakna analit pada sampel dibandingkan dengan blanko yang dapat dideteksi dengan tetap pada jumlah terkecil oleh suatu instrumen disebut juga LOD (*Limit of Detection*). Sementara LOQ (*Limit of Quantitation*) bermakna konsentrasi analit terendah yang secara akurat & teliti dapat dikuantitasikan oleh suatu instrumen. LOD & LOQ dapat menunjukkan sensitivitas dari suatu instrumen analisis (Harmono, 2020). LOD & LOQ dapat dihitung secara statistik menggunakan persamaan garis regresi linier yang diperoleh dari kurva kalibrasi (Trisnawati dan Dewi, 2021). Batas LOD & LOQ terendah didapatkan dari penelitian Sarkis & Sawan tahun (2022) dengan instrumen Spektrofotometri UV yang berarti instrumen tersebut memiliki sensitivitas yang tinggi.

Kemampuan instrumen dalam analisis dan menghasilkan respon sebanding dengan konsentrasi analit dalam sampel disebut linearitas. Uji ini perlu dilakukan agar mengetahui kemampuan suatu instrumen analisis untuk memberikan hasil yang sesuai dengan konsentrasi analit dalam sampel. Pada uji ini, didapatkan koefisien korelasi (r) yang didapatkan dari kurva kalibrasi (Trisnawati dan Dewi, 2021). Menurut (Eurachem tahun (1998), metode analisis harus memenuhi syarat linieritas yang baik yaitu nilai determinasi (r^2) lebih besar dari 0,995. Semua instrumen yang ditemukan telah memenuhi syarat linieritas yang berarti seluruh instrumen memberikan kurva kalibrasi yang linier dalam rentang konsentrasi yang digunakan.

Upaya yang dapat dilakukan untuk mengetahui keselarasan hasil pengujian individu dengan penyebaran hasil pengujian individu terhadap rata-rata jika dilakukan pengulangan analisis dengan metode & instrumen yang sama pada sampel yang homogen dilakukan dengan uji presisi. Simpangan baku atau simpangan baku relatif memaknai presisi suatu instrumen. Uji presisi dilakukan untuk menilai ketelitian hasil analisis yang didapatkan bahkan jika dilakukan pengukuran berulang dengan metode & instrumen yang sama (Trisnawati dan Dewi, 2021). Oleh karena itu, perlu dilakukan uji ini untuk mengetahui apakah suatu instrumen dapat mengukur analit dengan tetap dari waktu ke waktu (Harmono, 2020). Uji presisi memenuhi standar apabila memenuhi syarat nilai standar deviasi relatif (%RSD) kurang dari 4% (Nuraini *et al.*, 2024). Semua instrumen telah memenuhi parameter presisi yang dapat diterima dan menunjukkan bahwa instrumen memberikan hasil pengukuran yang konsisten sehingga dapat dilakukan untuk

analisis kadar cemaran asam retinoat dalam sediaan kosmetik.

Parameter yang menyatakan kedekatan hasil analisis dengan kadar analit sebenarnya adalah uji akurasi yang dimaknai dengan persen perolehan kembali. Suatu instrumen analisis perlu memenuhi rentang syarat yang baik dari akurasi metode yaitu nilai persen perolehan kembalinya 98-102% (Harmono, 2020; Muryanto, 2020). Semua instrumen telah memenuhi persyaratan akurasi yang berarti semua instrumen memberikan hasil analisis yang mirip dengan kadar analit sebenarnya dan dapat digunakan untuk analisis kadar cemaran asam retinoat dalam sebuah kosmetik.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil *review* jurnal, dapat diketahui bahwa instrumen yang dapat digunakan untuk analisis kadar cemaran asam retinoat pada sediaan krim kosmetik dapat dilakukan menggunakan *Ultra-Violet Spectrophotometry*, *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), *Ultra High Performance Liquid Chromatography* (UHPLC), & *Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography* (RP-HPLC). Semua metode tersebut telah memenuhi syarat dari uji validasi metode yang meliputi uji LOD, LOQ, Linieritas, Presisi, dan Akurasi.

REFERENSI

- Agustina, A., H, M. Choiril dan E.D. Maylita, 2020. Analisa Kualitatif Asam Retinoat pada Sediaan Krim Malam di Pasar Klaten dengan Metode Kromatografi Lapis. *Motorik Journal Kesehatan*, 09(03), pp.82–90.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2019. *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 23 Tahun 2019 Tentang Persyaratan Teknis*

- Bahan Kosmetik*. [online] Jakarta. Available at: peraturan.bpk.go.id.
- Deka, S., Komu, L.T., Lahlennawia, H., Laldinchhana dan Hussain, S., 2022. Development And Validation Of Uv-Spectrophotometric Method For The Determination Of Tretinoin. *Journal of Xi'an Shiyou University*, 18(9), pp.553–547.
- Desmedt, B., Courselle, P., De Beer, J.O., Rogiers, V., Grosber, M., Deconinck, E. dan Paepe, K.D., 2016. Overview of Skin Whitening Agents with an Insight into the Illegal Cosmetic Market in Europe. *Journal Of The European Academy of Dermatology & Venereology*, 30(6), pp.943–950.
- Eurachem, 1998. *The Fitness for Purpose of Analytical Method: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics*. [online] Available at: <http://www.eurachem.org/guides/pdf/valid.pdf>
- Fatmawati, S.R. dan Meutia, F., 2023. Validation Of Water Content Testing Method With Analysis Of Accuracy And Precision Comparison. *Serambi Journal of Agricultural Technology*, [online] 5(1), pp.59–3.
- Feruz, Ahmed, Eticha, Tadele, Hymete, Ariaya dan Ashenef Ayenew, 2023. Principles and Applications of Ultra-High-Performance Liquid Chromatography. In High Performance Liquid Chromatography. *IntechOpen*, [online] pp.1–222. <https://doi.org/10.5772/intechopen.110540>
- Gabriela, C.M., Linden, S. dan Leswana, N.F., 2022. Analisis Kadar Asam Retinoat dalam Krim Pemutih di Pasar Pagi Kota Samarinda dengan Spektrofotometri UV-Visible. *Jurnal Farmasi Etam; Jurnal Farmasi Etam*, [online] pp.158–166. Available at: <https://doi.org/10.52841/jfe.v2i>
- Gandjar, I.G. dan Rohman, A., 2014. *Kimia Farmasi Analisis*. XII ed. Yogyakarta: PUSTAKA BELAJAR
- Harmono, H.D., 2020. Validasi Metode Analisis Logam Merkuri (Hg) Terlarut pada Air Permukaan dengan Automatic Mercury Analyzer. *Indonesian Journal Of Laboratory*, [online] 2(3), pp.11–16.
- Irawan, A., 2019. Kalibrasi Spektrofotometer Sebagai Penjaminan Mutu Hasil Pengukuran dalam Kegiatan Penelitian dan Pengujian. *Indonesian Journal Of Laboratory*, 1(2), pp.1–9.
- Khairy, M.A., Hamad, A., Hamed, M., Locatelli, M. dan Mansour, F.R., 2024. A stability indicating RP-HPLC-UV assay method for the simultaneous determination of hydroquinone, tretinoin, hydrocortisone, butylated hydroxytoluene and parabens in pharmaceutical creams. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 242. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116021>
- Lestari, W.R. dan Prasasti, D., 2018. Analisis Hidrokuinon Pada Bleaching Cream Yang Dijual Secara Online dan Tidak Memiliki Izin Edar Dari BPOM. *Jurnal Ilmu Farmasi*, [online] 15(1), pp.43–51.
- Maggadani, B.P., Harmita, Harahap, Y. dan Hutabalian, H.L.N., 2019. Simultaneous identification and quantification of hydroquinone, tretinoin and betamethasone in cosmetic products by isocratic reversed phase high performance liquid chromatography. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(3), pp.181–185.
- Mariana, E., Cahyono, E., Rahayu, E.F. dan Nurcahyo, B., 2018. Validasi Metode Penetapan Kuantitatif Metanol dalam Urin Menggunakan Gas Chromatography-Flame Ionization Detector. *Indonesian Journal of Chemical Science*, [online] 7(3). Available at:

- <https://garuda.kemdikbud.go.id/documents/detail/819634>
- Mazroatul, L., Ananda Ulya, A. dan Mansur, U., 2019. Analytical Methods Validation of Retinoic Acid and Hydroquinone Using Ultra High Performance Liquid Chromatography in Medicinal Cream. *Pharmaceutical and Biomedical Science Journal*, 1, pp.7–12.
- Moldoveanu, S. dan David, V., 2022. *Essentials in Modern HPLC Separations*. Elsevier. Elsevier.
- Muliyawan, D. dan Suriana, N., 2013. *A-Z Tentang Kosmetik*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.
- Muryanto, 2020. Validasi Metode Analisa Amonia pada Air Tanah Menggunakan Metode Spektrofotometri. *Indonesian Journal Of Laboratory*, 2(2), pp.40–44.
- Nuraini, I., Iswandi dan Supriyadi, 2024. Development and Validation of Analysis Methods for Retinoids, Arbutin, Nicotinamide in HPLC Cosmetics. *Jurnal Multidisiplin Madani*, 4(7), pp.939–948. <https://doi.org/10.55927/mudim.a.v4i7.10170>
- de Oliveira, D., de Andrade, D.F., de Oliveira, E.G. dan Beck, R.C.R., 2020. Liquid chromatography method to assay tretinoin in skin layers: validation and application in skin penetration/retention studies. *Heliyon*, 6(1), pp.1–7. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e03098>
- Pangaribuan, L., 2017. Efek Samping Kosmetik Dan Penanganannya Bagi Kaum Perempuan. *Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera*, 15(2), pp.20–28.
- Rahmayuni, E., Harmita, H. dan Suryadi, H., 2018. Development and validation method for simultaneous analysis of retinoic acid, hydroquinone and corticosteroid in cream formula by high-performance liquid chromatography. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(9), pp.87–92. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8913>
- Sarkis, N. dan Sawan, A., 2022. Development and validation of derivative UV spectroscopic method for simultaneous estimation of nicotinamide and tretinoin in their binary mixtures and pharmaceutical preparations. *BMC Chemistry*, 16(1), p.1. <https://doi.org/10.1186/s13065-022-00809-x>
- Schlüter, H., 2000. *Reversed-Phase Chromatography*. ScienceDirect.
- Sheliya, K., Shah, K. dan Kapupara, P., 2014. Development and validation of analytical method for simultaneous estimation of mometasone furoate, hydroquinone and tretinoin in topical formulation by RP-HPLC. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(4), pp.934–940.
- Trisnawati, N.N. dan Dewi, I.G.A.K.S.P., 2021. Validasi Metode Uji Merkuri Menggunakan Inductively Coupled Plasma Emission Spectrometry (ICPE) 9000. *Cakra Kimia (Indonesian E-Journal of Applied Chemistry)*, 9(1).
- Wardhani, K.Y., Styawan, A.A. dan Mustofa, C.H., 2019. Analisis Kandungan Asam Retinoat Pada Sediaan Krim Malam Yang Beredar Di Toko X Kota Klaten Dengan Spektrofotometri UV-Vis. *CERATA Jurnal Ilmu Farmasi*, 10(2).
- Zain, F., Pertiwi, N.N., Lubis, M.S. dan Yuniarti, R., 2024. Penentuan Kadar Hidrokuinon dan Asam Retinoat Pada Krim Malam Yang Dijual Di kota Medan Secara Spektrofotometri Ultraviolet Metode Dual Wavelength. *Bulletin of Community Engagement*, [online] 4(3), pp.35–45. Available at: <https://attractivejournal.com/index.php/bce/>