

Analisis Kandungan Asam Retinoat Pada Krim Pemutih Di Pasar Singosari Kabupaten Malang Dengan Menggunakan Uji Warna $SbCl_3$ Dan Kromatografi Lapis Tipis

Annida Lutfa Mahmudah, Lukky Jayadi, Nurma Sabila*

Prodi D3 Analisis Farmasi dan Makanan, Politeknik Kesehatan Kemenkes Malang, Indonesia

*Corresponding author's e-mail : nurma.sabila@poltekkes-malang.ac.id

e-ISSN: 2985-7996

Article History:

Received: 05-06-2024

Accepted: 26-06-2024

© 2024, The Author(s)

Abstrak : Asam retinoat merupakan bahan yang dilarang dalam kosmetik berdasarkan Peraturan Kepala BPOM No: HK.00.05.42.1018 tentang Bahan Kosmetik. Akan tetapi selama lima tahun terakhir, penambahan asam retinoat masih ditemukan pada berbagai sediaan kosmetik, salah satunya yaitu krim pemutih. Sehingga, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya kandungan asam retinoat pada krim pemutih di Pasar Singosari Kabupaten Malang. Sampel yang diteliti adalah 11 krim pemutih tanpa nomer izin BPOM. Pemeriksaan kualitatif secara bertahap dilakukan dengan uji warna menggunakan pereaksi antimon triklorida ($SbCl_3$) dan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dengan fase diam lempeng KLT silika gel 60F254 dan fase gerak n-heksan – asam asetat glasial 0,33% dalam etanol p.a (9:1) v/v. Hasil uji warna menunjukkan bahwa empat sampel diduga mengandung asam retinoat (sampel D, E, F, dan H) ditandai dengan hasil uji warna yang sama dengan kontrol positif yaitu ungu. Sampel yang diduga positif tersebut dilanjutkan untuk dianalisis dengan KLT dan hasilnya negatif mengandung asam retinoat karena nilai R_f sampel tidak sama dengan larutan standar asam retinoat. Nilai R_f sampel D dan E yaitu 0,013 dan 0,034, sedangkan nilai R_f dari baku asam retinoat yaitu 0,175. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa 11 sampel krim pemutih yang diteliti dinyatakan negatif mengandung asam retinoat.

Kata Kunci : Asam Retinoat, Krim Pemutih, $SbCl_3$, KLT



PENDAHULUAN

Kosmetik adalah setiap bahan atau sediaan yang dimaksudkan untuk digunakan pada seluruh bagian luar tubuh manusia (epidermis, rambut, kuku, bibir dan organ genital bagian luar) atau gigi dan membran mukosa disekitar mulut terutama untuk membersihkan, mewangikan, mengubah penampilan dan atau memperbaiki bau badan dan atau melindungi atau memelihara tubuh pada kondisi baik (BPOM, 2018). Salah satu kosmetik yang digunakan untuk mengubah penampilan yaitu kosmetik yang dapat memberikan tampilan kulit lebih cerah atau putih yang seringkali disebut sebagai kosmetik pemutih. Sediaan kosmetik ini banyak ditemukan dalam bentuk krim karena kemudahannya dalam pengaplikasian pada kulit (Haryanti, 2017).

Pada sediaan krim pemutih, bahan kimia yang digunakan sebagai zat aktif sering menggunakan bahan seperti vitamin C (Kembuan dkk., 2012), niasiamida (Bissett, 2009) dan asam kojat (Lajis dkk., 2012). Terlepas dari bahan-bahan tersebut, ternyata masih banyak kosmetik yang menggunakan bahan-bahan terlarang dalam krim pemutih, salah satunya yaitu asam retinoat. Hal ini telah dilansir dalam artikel BPOM berjudul "BPOM Kembali Tindak Pelanggaran Pabrik Kosmetika Ilegal", BPOM menemukan produk kosmetik seperti lotion dan berbagai macam krim yang menggunakan asam retinoat di pabrik kosmetik ilegal di wilayah Jakarta Utara (BPOM, 2023).

Asam retinoat digunakan sebagai zat aktif dalam produk pemutih karena dapat mengurangi pigmentasi dan penghambatan pembentukan pigmen serta dapat mempercepat pergantian epidermis. Meskipun memiliki etapi asam retinoat memiliki beberapa efek samping pada kulit yaitu rasa kulit terbakar, perih, dan eritema (Arbab dkk., 2010). Efek samping lain dari asam retinoat yaitu dapat menyebabkan kerusakan ginjal (Ma dkk., 2023), cacat pada janin (Dewi, 2022), dan teratogenik (BPOM, 2011). Dari banyaknya bahaya yang ditimbulkan oleh asam retinoat, maka dari itu Pemerintah melarang penggunaan asam retinoat dalam kosmetik pemutih melalui Peraturan Kepala BPOM No: HK.00.05.42.1018 tentang Bahan Kosmetik.

Analisis kualitatif asam retinoat dapat menggunakan beberapa metode. Salah satu metode yang dapat digunakan adalah metode uji warna dengan menggunakan pereaksi antimon (III) klorida ($SbCl_3$) 20% dalam kloroform. $SbCl_3$ merupakan pereaksi yang digunakan untuk mendeteksi vitamin A (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Asam retinoat yang juga sering disebut sebagai tretinoin merupakan senyawa turunan dari vitamin A (retinoid) (Salvador & Chisvert, 2018). Uji warna ini dapat digunakan sebagai uji pendahuluan sebelum melakukan analisis selanjutnya. Pada penelitian ini, sampel yang positif dengan uji warna akan dilanjutkan untuk analisis kualitatif dengan metode KLT. Menurut Peraturan Kepala BPOM RI Nomor HK.03.1.23.08.11.07331 Tahun 2011 Tentang Metode Analisis Kosmetika, asam retinoat dapat diidentifikasi secara KLT dengan 3 macam larutan pengembang. Untuk sampel berupa krim, dapat menggunakan larutan pengembang sistem A yaitu campuran n-heksan dan asam asetat glasial 0,33% dalam etanol mutlak (9:1) v/v (BPOM RI, 2011).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kandungan asam retinoat dalam krim pemutih yang beredar di Pasar Singosari Kabupaten Malang menggunakan uji pendahuluan dengan uji warna dan dilanjutkan dengan analisis kualitatif dengan KLT.

METODE PENELITIAN

Alat

Bejana kromatografi (TLC chamber with stainless steel lid camag), lampu UV 254 nm (Camag UV Cabinet 4), oven (Memmert), timbangan analitik (Ohaus), pipa kapiler (NRIS), gelas ukur (DURAN), gelas piala (DURAN), cawan porselen, pipet tetes (PYREX),

pipet ukur (PYREX), labu takar (DURAN), spatula, batang pengaduk (PYREX), tabung sentrifus bertutup 15 ml (NEST), Sonikator (VGT), lemari es (Kirsch) dan alat tulis.

Bahan

Krim pemutih, asam retinoat (Green & healthy), Antimon (III) klorida (SbCl₃) p.a (Merck ACS), Kloroform p.a (Merck ACS), Aseton p.a (Merck ACS), n-heksan p.a (Merck ACS), Metanol p.a (Merck ACS), Etanol p.a (Merck ACS), kertas saring (Whatman no. 41) dan aluminium foil (Klin pak).

Prosedur Penelitian

Uji Organoleptik

Sejumlah sampel krim pemutih diambil lalu diletakkan pada cawan porselen untuk diamati secara visual dari warna, tekstur, dan bau (Choiril & Maylita, 2019).

Pembuatan larutan sampel

Sebanyak 3 g sampel ditimbang dan dipindahkan ke tabung sentrifus. Sampel ditambahkan 10 ml metanol dan dimasukkan dalam sonikator selama 5 menit. Selanjutnya sampel didinginkan dalam lemari pendingin selama 15 menit lalu disaring.

Pembuatan pereaksi antimon triklorida

Sebanyak 4 g SbCl₃ ditimbang dan dilarutkan dengan kloroform dalam gelas piala. Larutan dipindahkan ke dalam labu takar 20 ml, lalu diencerkan dengan kloroform sampai tanda batas.

Uji Warna

Larutan sampel diambil 1 tetes untuk ditambahkan dengan 10 tetes pereaksi SbCl₃ pada cawan porselen. Selanjutnya campuran tersebut diaduk hingga homogen dan diamati perubahan warna yang terjadi. Hasil positif asam retinoat dari uji warna diatas ditunjukkan dengan timbulnya warna tidak mantap lalu berubah menjadi merah coklat (Fahrunnisa, 2022).

Pembuatan fase gerak

Fase gerak sistem A : campuran n-heksan – asam asetat glasial 0,33% dalam etanol mutlak (9:1) v/v (BPOM RI, 2011).

Pembuatan larutan baku

Sebanyak lebih kurang 0,01 gram asam retinoat ditimbang, dimasukkan dalam gelas piala 50 ml dan dilarutkan dengan sejumlah metanol hingga larut. Larutan dipindahkan ke labu takar 10 ml dan diencerkan dengan metanol sampai tanda batas lalu dimasukkan larutan tersebut dalam vial coklat.

Identifikasi Sampel dengan KLT

Lempeng KLT silika gel 60F254 ukuran 2x10 cm diaktifkan dengan pemanasan dalam oven selama 30 menit dengan suhu 100°C. Selanjutnya dilakukan proses penjenjuran bejana KLT dengan memasukkan kertas saring ke dalam bejana yang berisi fase gerak sistem A yaitu campuran n-heksan – asam asetat glasial 0,33% dalam etanol mutlak (9:1) v/v. Jika bejana KLT telah jenuh (ditandai dengan kertas saring yang sudah terbasahi dengan fase gerak), kertas saring diangkat. Larutan baku dan larutan sampel ditotolkan pada plat KLT. Lempeng KLT selanjutnya dimasukkan kedalam bejana yang sudah dijenuhkan dan fase gerak dibiarkan naik sampai mendekati batas elusi. Kemudian lempeng KLT diangkat dan dibiarkan hingga kering untuk selanjutnya diamati bercak di bawah lampu UV 254 nm. Jika terdapat hasil Rf yang sama, lempeng KLT disemprot dengan larutan penampak bercak asam fosfomolibdat 5% dan akan tampak bercak berwarna biru tua pada nilai Rf yang menunjukkan adanya asam

retinoat. Lempeng kemudian dihembuskan dengan udara panas dan akan tampak bercak berwarna hijau kebiruan. Jika hasil positif menunjukkan adanya asam retinoat, pengujian diulang dengan menggunakan larutan pengembang sistem B (campuran n-heksan - aseton (6:4) v/v).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, analisis asam retinoat pada krim pemutih di Pasar Singosari dengan menggunakan uji pendahuluan uji warna dan dilanjutkan dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Terdapat 11 sampel krim pemutih yang dianalisis, yaitu sampel A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, dan K dengan tiga replikasi. Masing-masing sampel krim pemutih tanpa nomor BPOM diperoleh dari tiga toko yang berbeda di Pasar Singosari Kabupaten Malang.

Dari hasil uji warna sampel yang menunjukkan positif terhadap asam retinoat, dilakukan uji ulang untuk memastikan akurasi hasil sampel yang positif dengan metode KLT. Metode ini dilakukan dalam beberapa tahap, yaitu preparasi sampel, penyiapan lempeng KLT, pembuatan fase gerak, pembuatan larutan standar, dan identifikasi sampel.

Uji Organoleptik

Sebelum dilakukan uji pendahuluan dengan metode uji warna, sampel diuji secara organoleptik. Uji organoleptik berperan penting dalam pendeteksian awal adanya asam retinoat pada sampel. Dalam uji organoleptik peneliti mengamati sampel menggunakan indera penglihatan, penciuman, dan perabaan untuk mengetahui spesifikasi warna, tekstur dan bau sampel krim pemutih yang mengandung asam retinoat. Sedangkan pada uji warna dilakukan dengan menambahkan pereaksi $SbCl_3$ untuk mengidentifikasi perubahan warna sampel krim pemutih. Berikut merupakan hasil uji organoleptik pada 11 sampel dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1: Hasil uji pengamatan organoleptik sampel krim pemutih

Sampel	Warna	Tekstur	Bau
Sampel A	Kuning cerah dan mengilat	Lengket dan elastis	Menyengat
Sampel B	Kuning pucat	Lengket dan elastis	Menyengat
Sampel C	Kuning cerah dan mengilat	Lengket	Menyengat
Sampel D	Kuning pucat dan mengilat	Lengket	Menyengat
Sampel E	Kuning pucat	Lengket	Menyengat
Sampel F	Kuning pucat	Halus dan Padat	Menyengat
Sampel G	Putih pucat dan mengilat	Lengket dan elastis	Menyengat
Sampel H	Kuning cerah	Halus dan padat	Menyengat
Sampel I	Putih pucat dan mengilat	Lengket dan elastis	Menyengat
Sampel J	Putih pucat dan mengilat	Lengket dan elastis	Menyengat
Sampel K	Hijau cerah dan mengilat	Lengket dan elastis	Menyengat

Dari tabel 1 di atas, hasil yang diperoleh dari uji pengamatan organoleptik krim pemutih yaitu bahwa hampir semua sampel mempunyai sebagian karakteristik warna, tekstur dan bau yang teridentifikasi mengandung asam retinoat seperti yang dijelaskan oleh Choiril & Maylita (2019), yaitu krim berwarna kuning cerah hingga pucat, berbau asam dan menyengat dan memiliki tekstur lengket dan mengilat. Akan tetapi tidak ada sampel yang menunjukkan bau asam. Berdasarkan uji pengamatan organoleptik yang tidak menunjukkan karakteristik yang sama dengan literatur, sehingga semua sampel dilanjutkan untuk dilakukan uji pendahuluan uji warna.

Uji warna

Uji warna menggunakan reagen $SbCl_3$ dengan kontrol positif menggunakan larutan baku asam retinoat dan kontrol negatif menggunakan metanol. Uji warna sampai saat ini masih digunakan karena berbagai alasan, diantaranya yaitu mudah dilakukan dengan sedikit reagen, tidak mahal dan memberikan hasil yang dapat dilihat oleh mata telanjang (Moffat dkk., 2011). Hasil uji warna pada sampel dapat dilihat pada tabel 2 berikut ini:

Tabel 2: Hasil pemeriksaan kualitatif asam retinoat pada sampel menggunakan uji warna dengan reagen $SbCl_3$

Pengujian	Hasil warna	Keterangan (+/-)
Kontrol positif (asam retinoat)	Ungu kecoklatan	Positif
Kontrol Negatif (metanol)	Tidak berwarna	Negatif
Sampel A	Tidak berwarna	Negatif
Sampel B	Tidak berwarna	Negatif
Sampel C	Tidak berwarna	Negatif
Sampel D	Ungu pudar	Positif
Sampel E	Ungu pudar	Positif
Sampel F	Ungu pudar	Positif
Sampel G	Tidak berwarna	Negatif
Sampel H	Ungu pudar	Positif
Sampel I	Tidak berwarna	Negatif
Sampel J	Tidak berwarna	Negatif
Sampel K	Tidak berwarna	Negatif

Dari tabel 2 diatas, larutan sampel yang bereaksi dengan $SbCl_3$ dengan hasil berwarna ungu atau mirip dengan kontrol positif terlihat pada sampel D, E, F, dan H. Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi VI tahun 2020, reaksi yang terjadi antara $SbCl_3$ dan asam retinoat akan menimbulkan warna biru tidak stabil (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Reaksi yang terjadi antara $SbCl_3$ dan asam retinoat menimbulkan kompleks berwarna biru yang terbentuk pada asam retinoat posisi C-4 dan C-15. Kompleks biru dapat diukur dengan kolorimetri (uji Carr-Price). Namun warna biru kompleks hanya bertahan selama 5-10 detik (Kumar dkk., 2021).

Hal ini sejalan dengan hasil pada beberapa penelitian bahwa warna biru tersebut segera berubah menjadi warna lain. Pada penelitian Fahrunnisa (2022), hasil positif asam retinoat dari uji warna ditunjukkan dengan timbulnya warna tidak mantap lalu berubah menjadi merah coklat (Fahrunnisa, 2022). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Blake & Moran (1976), ketika satu ml larutan sampel vitamin A ditambahkan larutan $SbCl_3$ 20-25% dalam kloroform, akan menghasilkan warna biru sementara pada larutan sampel, tetapi setelah 5 sampai 10 detik, warna biru akan berganti menjadi warna merah muda.

Pada penelitian ini, warna biru tidak terlihat dan langsung terlihat warna ungu baik pada kontrol positif maupun sampel D, E, F, dan H. Hal ini dapat terjadi karena beberapa faktor. Seperti pengaruh uap air, dan kotoran pada peralatan gelas menyebabkan warna biru yang tidak stabil dan langsung berubah menjadi warna ungu. Kendala ini dapat diatasi dengan mengganti pereaksi $SbCl_3$ dengan asam lewis lain, seperti asam trifluorasetat dan asam triklorasetat yang tidak terpengaruh kelembapan. Larutan sampel dalam kloroform jika ditambahkan asam trifluorasetat akan menghasilkan kompleks biru yang stabil (Kumar dkk., 2021).

Berdasarkan hasil yang diperoleh, meskipun warna biru tidak dapat diamati, hasil uji warna yang sama antara kontrol positif dan empat sampel dapat menunjukkan bahwa sampel D, E, F, dan H diduga mengandung asam retinoat. Untuk memastikan hasil positif ini, sampel D, E, F, dan H dilakukan uji lanjutan menggunakan metode KLT.

Uji KLT

Pada analisis asam retinoat menggunakan KLT, sampel yang diujikan yaitu sampel D, E, F, dan H. Pada lempeng KLT dilakukan 4 (empat) penotolan yaitu untuk larutan standar asam retinoat dan 3 (tiga) replikasi dari sampel. Berikut hasil pengamatan kromatografi lapis tipis pada 4 sampel:

Tabel 3: Hasil pemeriksaan kualitatif asam retinoat pada sampel menggunakan KLT

No	Pengujian	Replikasi	Jarak elusi	Jarak bercak	Nilai R_f	Selisih nilai R_f	Warna bercak	Keterangan (+/-)
1	Asam retinoat Sampel D	1	8 cm	1,4 cm	0,18	-	Gelap	-
2		2	8 cm	0,1 cm	0,01	0,17	Biru terang	Negatif
3		3	8 cm	0,1 cm	0,01	0,17	Biru terang	Negatif
3	Sampel E	1	8 cm	0,3 cm	0,04	0,14	Biru terang	Negatif
2		2	8 cm	0,1 cm	0,01	0,17	Biru terang	Negatif
3		3	8 cm	0,4 cm	0,05	0,13	Biru terang	Negatif
4	Sampel F	1	8 cm	-	-	-	-	Negatif
2		2	8 cm	-	-	-	-	Negatif
3		3	8 cm	-	-	-	-	Negatif
5	Sampel H	1	8 cm	-	-	-	-	Negatif
2		2	8 cm	-	-	-	-	Negatif
3		3	8 cm	-	-	-	-	Negatif

Dari tabel 3 diatas, nilai R_f larutan baku asam retinoat yaitu 0,18. Jika dibandingkan dengan nilai R_f sampel, nilai R_f pada sampel lebih kecil daripada nilai R_f baku asam retinoat yaitu sampel D pada replikasi pertama, kedua, dan ketiga didapatkan nilai R_f 0,01, 0,01, dan 0,04. Sedangkan sampel E pada replikasi pertama, kedua, dan ketiga didapatkan nilai R_f 0,04, 0,01, dan 0,05. Dari hasil nilai R_f tersebut, untuk mengetahui sampel krim pemutih positif atau negatif asam retinoat dapat ditentukan dengan melihat selisih dari nilai R_f baku asam retinoat dan nilai R_f sampel. Hasil selisih R_f dinyatakan positif jika $\leq 0,05$ (Indrayanto, 2011). Dari tabel diatas, diketahui selisih

nilai Rf sampel D dan E dengan Rf baku asam retinoat memiliki selisih nilai Rf $R_f > 0,05$. Sehingga, sampel D dan E dapat dikatakan negatif mengandung asam retinoat. Selain itu, warna bercak pada lempeng KLT sampel D dan E yang diamati dibawah penyinaran sinar UV 254 nm yaitu bercak berwarna biru terang sedangkan warna bercak baku asam retinoat berwarna gelap (BPOM RI, 2011). Dari penjelasan tersebut, dari 11 sampel krim pemutih yang diuji menggunakan uji warna dan hanya 4 (empat) sampel dari hasil uji warna yang dilanjutkan dengan uji KLT dan didapatkan hasil negatif tidak mengandung asam retinoat.

Pengujian dengan metode uji warna dan uji KLT menunjukkan hasil yang tidak sejalan. Hal ini disebabkan oleh kelemahan dari uji warna tersebut. Seperti yang diketahui bahwa untuk beberapa senyawa, reaksi warna dengan reagen kimia tertentu mungkin cukup spesifik, tetapi warna tersebut juga dapat dihasilkan oleh senyawa dalam golongan yang sama. Apalagi terkadang senyawa yang tidak masuk golongan yang sama juga bisa memberi warna yang sama. Oleh karena itu, tes warna hanyalah sebuah indikasi adanya suatu senyawa atau golongan senyawa dan bahwa semua pengujian harus dikonfirmasi dengan metode yang lebih spesifik (Moffat dkk., 2011).

Sehingga dalam penelitian ini, meskipun uji warna tidak menunjukkan hasil yang sejalan dengan hasil KLT, uji warna membantu peneliti dalam melakukan skrining awal sebelum dilakukan uji lanjutan KLT. Selain menggunakan $SbCl_3$, dapat juga digunakan reagen lain baik untuk analisis kualitatif maupun analisis kuantitatif asam retinoat. Reagen yang dapat digunakan yaitu asam trifloroasetat, asam trikloroasetat, asam perklorat, larutan $SbCl_3$ dan katekol dalam kloroform, iodin, dan beberapa reagen lain yang telah dirangkum oleh Kumar dkk. (2021).

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak ada kandungan asam retinoat pada krim pemutih di Pasar Singosari Kabupaten Malang dengan uji pendahuluan reaksi warna dan dilanjutkan dengan KLT. Skrining awal dengan menggunakan uji warna dapat membantu peneliti untuk menyeleksi sampel yang diduga mengandung asam retinoat. Sampel yang diduga positif mengandung asam retinoat dilanjutkan dengan KLT. Hasil KLT menunjukkan sampel negatif mengandung asam retinoat berdasarkan nilai Rf sampel krim pemutih yang tidak sama dengan nilai Rf baku asam retinoat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini dapat dilaksanakan dengan baik berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, peneliti mengucapkan terima kasih kepada Direktur, Ketua Jurusan Analisis Farmasi dan Makanan, Ketua Program Studi, dan Bapak Ibu Dosen Prodi D3 Analisis Farmasi dan Makanan Politeknik Kesehatan Kemenkes Malang yang telah memberikan dukungan baik moril maupun materil terhadap penelitian ini. Serta semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

DAFTAR PUSTAKA

- Arbab, A. H. H., Pharm, M., & Eltahir, M. M. (2010). Review on Skin Whitening Agents. *Khartoum Pharmacy Journal*, 13(1), 5-9.
- Bissett, D. L. (2009). Common cosmeceuticals. *Clinics in dermatology*, 27(5), 435-445. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.05.006>.
- BPOM RI. (2011). *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan RI Nomor HK.03.1.23.08.11.07331 Tahun 2011 Tentang Metode Analisis Kosmetika*.
- BPOM RI. (2011). *Peringatan Public Warning tentang Kosmetika Mengandung Bahan Berbahaya/Dilarang No. HM.04.01.1.23.12.11.1.10567*.

- BPOM RI. (2018). *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan RI Nomor HK.00.05.42.1018 Tahun 2018 tentang Bahan Kosmetik*.
- BPOM RI. (2023, 17 Desember). BPOM Kembali Tindak Pelanggaran Pabrik Kosmetika Ilegal. <https://www.pom.go.id/berita/bpom-kembali-tindak-pelanggaran-pabrik-kosmetika-ilegal>.
- Choiril, H., & Maylita, E. (2019). Analisa Kualitatif Asam Retinoat pada Sediaan Krim Malam di Pasar Klaten dengan Metode Kromatografi Lapis. *MOTORIK Jurnal Ilmu Kesehatan*, 14(2), 136–140.
- Dewi, T. R. P. (2022). *Pengaruh Asam Retinoat dan Kelainan Bawaan Eksternal pada Janin di Masa Kehamilan*. CV. Pena Persada.
- Fahrunnisa, K. (2022). *Identifikasi Asam Retinoat pada Sediaan Krim Pemutih yang Beredar di Marketplace dengan Metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT)* [Tugas Akhir, Poltekkes Kemenkes Tanjungkarang]. Poltekkes tjkr repository. <https://repository.poltekkes-tjk.ac.id/id/eprint/3375/6/BAB%20II.pdf>.
- Haryanti, R. (2017). Krim Pemutih Wajah dan Keamanannya. *Majalah Farmasetika*, 2(3), 5–9.
- Indrayanto. (2011). *Chapter 11 Analytical Aspects of HighPerformance Thin Layer Chromatography*. In M. S. (ed.), *High Performance Thin-Layer Chromatography (HPTLC)*. Springer-Verlag.
- Kembuan, M. V., Wangko, S., & Tanudjaja, G. N. (2012). Peran vitamin C terhadap pigmentasi kulit. *Jurnal Biomedik: JBM*, 4(3).
- Kementerian Kesehatan RI. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Kementerian Kesehatan RI.
- Kumar, A., Kamboj, M., & Virender. (2021). A review on photometric methods for the quantitation of vitamin A. *Microchemical Journal*, 171, 106791. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106791>.
- Lajis, A. F. B., Hamid, M., & Ariff, A. B. (2012). Depigmenting effect of kojic acid esters in hyperpigmented B16F1 melanoma cells. *BioMed Research International*, 952452. <https://doi.org/10.1155%2F2012%2F952452>.
- Ma, R., Xie, C., Wang, S., & Xiao, X. (2023). Retinol intake is associated with the risk of chronic kidney disease in individuals with type 2 diabetes mellitus: Results from NHANES. *Scientific Reports*, 13(1), 11567. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38582-z>.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D., & Widdop, B. (2011). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material* Fourth Edition. Pharmaceutical Press.
- Salvador, A., & Chisvert, A. (2018). *Analysis of Cosmetic Products* 2nd ed. Elsevier.