

**FORMULASI DAN UJI IRITASI DARI KRIM YANG
MENGANDUNG EKSTRAK ETANOL
HERBA PEGAGAN (*Centella asiatica* (L) Urban)**

***FOMULATION AND IRRITATION TEST CREAM
CONTAINING
ETHANOL EXTRACT OF HERBS GOTU KOLA (*Centella
asiatica* (L.) Urban)***

Lela Sulastr¹, Sulistiorini Indriaty¹, Siti Pandanwangi¹

¹*Akademi Farmasi Muhammadiyah Cirebon*

Jl. Cideng Indah no 3 Cirendang

Email : lelasulastr179@yahoo.co.id

ABSTRAK

Herba pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) mengandung triterpenoid yang bersifat sebagai antibakteri. Pada penelitian ini herba pegagan konsentrasi 10% dibuat sediaan krim dengan basis tipe m/a. Penelitian ini bertujuan untuk membuat mengetahui stabilitas dan indeks iritasi sediaan krim ekstrak etanol herba pegagan. Uji stabilitas menggunakan metode *cycling test* dilakukan sebanyak 6 siklus dengan pengamatan organoleptis, homogenitas, uji daya sebar, viskositas, pH dan tipe krim. Uji iritasi menggunakan metode *draize* dengan teknik *patch test* yang dilakukan pada 4 ekor kelinci, pengamatan eritema dan edema pada jam ke 24 dan 72. Sampel yang digunakan adalah Sodium Lauril Sulfas, basis formula krim, dan formula krim. Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa ekstrak etanol herba pegagan konsentrasi 10% dapat diformulasikan menjadi sediaan krim tipe m/a dengan stabilitas krim formula 1 dan 2 memiliki bau khas ekstrak, homogen, pH berkisar 5 – 7, tipe krim M/A, dan daya sebar untuk formula 1 yaitu 4,44 – 6,1 cm dan formula 2 yaitu 4,41 – 6,1 cm dengan nilai viskositas berkisar formula 1 55.333 cps-76.000 cps dan formula 2 64.000 – 50.333cps. Untuk hasil uji iritasi krim tersebut berpotensi menyebabkan iritasi dengan nilai indeks iritasi pada formula 1 sebesar 0,249 dan formula 2 sebesar 0,438.

Kata kunci : krim pegagan, herba pegagan, formula krim, iritasi, patch test

ABSTRACT

Centella asiatica (L) Urban herb contains triterpenoids that are as antibacterial. In this study herb pegagan concentration of 10% made cream preparations with base type m / a. The aim of this research is to find out the stability and index of irritation of cream preparation of ethanol extract of gotu kola. Stability test using cycling test method was done 6 cycles with organoleptic observation, homogeneity, spreading test, viscosity, pH and cream type. The irritation test used draize method with patch test technique performed on 4 rabbits, observation of erythema and edema at 24 and 72 hours. Sodium Lauril Sulfas, cream formula, and cream formula were used. Based on the result of the research, it is concluded that the ethanol extract of pegagan herb concentration of 10% can be formulated into m / a cream type with the stability of cream formula 1 and 2 has unique extract, homogeneous odor, pH range 5 - 7, M / A cream type, For formula 1 is 4,44 - 6,1 cm and formula 2 is 4,41 - 6,1 cm with viscosity value around formula 1 55.333 cps-76.000 cps and formula 2 64.000

- 50.333cps. For irritation test results of the cream potentially cause irritation with an irritation index value in the formula 1 of 0.249 and formula 2 of 0.438.

Keywords: *pegagan cream, Centella herb, formulation cream, irritation, patch test*

PENDAHULUAN

Jerawat merupakan penyakit peradangan yang terjadi akibat penyumbatan pada pilosebacea yang ditandai dengan adanya komedo, papul, pastul, dan bopeng (*scar*) pada daerah wajah, leher, lengan atas, dada, dan punggung. Peradangan dipicu oleh *Propionibacterium acne*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Staphylococcus aureus* (Wasitaatmadja, 1997). Untuk mengatasi jerawat bisa menggunakan antibiotik seperti *clindamycin*, *erythromycin*, maupun bahan kimia seperti sulfur. Selain bahan kimia, terdapat bahan tradisional yang digunakan untuk mengatasi jerawat yaitu *Centella asiatica* (L) Urban atau Herba pegagan. Pegagan mempunyai banyak kandungan kimia yang bermanfaat bagi manusia. Komponen senyawa yang terkandung dalam pegagan antara lain triterpenoid yang terdiri dari *asiaticoside*, *madecoside*, dan *asiatic acid*; alkaloid; glikosida; tanin; steroid; *madasiatic acid*; dan *brachnid acid* (Ullah *et al.*, 2013). Triterpenoid dari pegagan diklaim berpotensi sebagai antibakteri, antijamur, dan antioksidan (Arumugam *et al.*, 2011). Menurut penelitian Jagtap *et.al* (dalam Putri, 2013) ekstrak etanol herba pegagan konsentrasi 10% dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan kadar hambat minimum (KHM) 0,125 mg/mL dan zona hambat yang dihasilkan 8 mm. Sebagai antijerawat herba pegagan dapat diformulasikan dalam sediaan topikal yaitu berbentuk krim. Dibuat berupa sediaan krim karena krim memiliki daya sebar dan absorpsi yang baik, serta *acceptibility* krim lebih tinggi daripada dibuat salep (Allen, 1998).

Krim merupakan salah satu sediaan kosmetik yang sering digunakan sebagai antijerawat. Jika salah dalam pemakaian kosmetik maka kulit dengan wajah sensitif cepat sekali memberikan efek iritasi. Iritasi adalah reaksi yang timbul pada pemakaian pertama kosmetik karena salah satu atau lebih bahan yang dikandungnya bersifat iritan. Evaluasi terhadap stabilitas dan sifat iritatif pada sediaan topikal perlu dilakukan. Hal ini untuk menjamin bahwa sediaan memiliki efek farmakologis yang baik dan tidak mengiritasi kulit ketika digunakan. Stabilitas sediaan mempengaruhi tercapainya efek farmakologis sesuai yang diharapkan. Parameter pengujian sifat fisik dengan menggunakan metode *cycling test* (disimpan disuhu 4 °C dan suhu 40 °C selama 24 jam yang dilakukan sebanyak 6 siklus) dengan pengamatan organoleptis, homogenitas, uji daya sebar, pH, dan tipe emulsi. Selain itu juga dilakukan evaluasi terhadap daya iritasi krim menggunakan metode *draize* dengan teknik *patch test* yang dilakukan pada 4 ekor kelinci yang dicukur punggungnya dengan menggunakan 6 pola dengan pengamatan eritema dan edema.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol herba pegagan yang diperoleh dengan cara ekstraksi menggunakan metode maserasi terhadap simplisia kering herba pegagan yang dibeli pada toko simplisia jalan pasuketan, Cirebon. Sebagai kontrol positif uji iritasi digunakan SLS. Krim dibuat dalam 2 formula yaitu formula 1 dengan basis kombinasi asam stearat, triaethanolamin, adeps lanae, dan paraffin cair tanpa humektan dan untuk formula 2 dengan kombinasi basis asam stearat dan triaethanolamin dengan menggunakan humektan gliserol. Bahan yang digunakan dalam sediaan dengan spesifikasi pro teknis dari Mustika Lab, Global, dan Bratachem. Kelinci yang digunakan mempunyai keadaan fisik yang sehat dan tidak terdapat luka sebelumnya dengan berat badan rata – rata 2-3 kilogram. Peralatan yang digunakan adalah seperangkat alat gelas, timbangan analitik, kaca bulat, dan pH indikator universal.

Tabel 1. Formulasi Krim Ekstrak Etanol Herba Pegagan

Nama Bahan	Jumlah (%)			
	F1	F2	Basis F1	Basis F2
Ekstrak pegagan	10	10	-	-
Asam stearat	14,5	14,2	14,5	14,2
Triaethanolamin	1,5	1	1,5	1
Adeps lanae	3	-	3	-
Paraffin cair	25	-	25	-
Gliserol	-	10	-	10
Metil paraben	0,1	0,1	0,1	0,1
Propil paraben	0,05	0,05	0,05	0,05
BHT	0,5	0,5	0,5	0,5
Aquadest ad	100	100	100	100

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan Ekstrak Etanol Herba Pegagan

Ekstraksi dilakukan dengan cara maserasi. Sebanyak 200 gram simplisia herba pegagan yang sudah dirajang, di masukkan ke dalam bejana lalu basahi dengan 1500 ml etanol 96%, tutup bejana diamkan selama 5 hari terlindung dari cahaya sambil sering di aduk. Setelah 5 hari campuran herba pegagan dan etanol 96% diperas, dicuci ampasnya dengan cairan penyari hingga 2000 ml. Lalu disimpan dalam bejana tertutup selama 2 hari. Maserat yang telah di inapkan selama 2 hari disuling. Selanjutnya dimasukkan kedalam *rotary evaporator* hingga diperoleh 1/3 bagian. Kemudian diuapkan di atas penangas air hingga diperoleh ekstrak kental pegagan. (Anonim, 1979; Putri, 2013).

2. Pembuatan Krim Ekstrak Etanol Herba Pegagan

Pembuatan formula krim 1 dilakukan dengan cara fase minyak (asam stearat, adeps lanae, paraffin cair, BHT, dan propil paraben) dan fase air (trietanolamin, metil paraben, dan air) masing – masing dipanaskan di atas penangas air. Kemudian campurkan fase air dan fase minyak dalam keadaan panas aduk hingga homogen tambahkan ekstrak etanol pegagan ke dalam basis krim aduk hingga homogen. Pembuatan formula 2 dilakukan dengan cara fase minyak (asam stearat, BHT, dan propil paraben) dan fase air (trietanolamin, metil paraben, gliserol, dan air) masing – masing dipanaskan di atas penangas air. Kemudian campurkan fase air dan fase minyak dalam keadaan panas aduk hingga homogen tambahkan ekstrak etanol pegagan ke dalam basis krim aduk hingga homogen.

3. Evaluasi Stabilitas Krim Ekstrak Etanol Herba Pegagan Dengan Metode *Cycling Test*.

Pengamatan dilakukan dari hari ke-0 hingga hari ke-12.

Uji Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis menggunakan sistem indera yang meliputi pengamatan warna dan bau yang diamati secara visual.

Uji Homogenitas

Dilakukan dengan cara mengoleskan 0,1 gram secara merata dan tipis pada kaca arloji. Sediaan uji harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya bintik – bintik (Anonim, 1985)

Pemeriksaan pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH indikator universal. Kertas pH indikator dicelupkan kedalam sediaan kemudian dicocokkan dengan warna indikator yang tertera di wadahnya.

Uji Daya Sebar

Krim ditimbang sebanyak 0,5 gram kemudian diletakkan ditengah kaca bulatberskala. Diatas krim diletakkan kaca bulat lain atau bahan transparan lain dan pemberat sehingga berat kaca bulat dan pemberat 150 gram, didiamkan 1 menit, kemudian dicatat diameter penyebarannya. Daya sebar krim yang baik antara 5 – 7 cm (Garg, et al, 2002).

Pemeriksaan Tipe Krim

Pemeriksaan tipe krim dilakukan dengan 2 metode yaitu pengenceran fase dan menggunakan kertas saring. Berdasarkan metode pengenceran fase, krim dapat diencerkan dengan fase eksternalnya. Dengan prinsip tersebut, krim tipe o/w dapat diencerkan dengan air dan tipe w/o dapat diencerkan dengan minyak. Berdasarkan metode kertas saring krim dioleskan pada kertas saring tersebut terjadi noda minyak, berarti emulsi tersebut tipe w/o, tetapi jika terjadi basah merata berarti emulsi tersebut tipe o/w (Syamsuni, 2006).

4. ³Evaluasi Daya Iritasi Krim Ekstrak Etanol Herba Pegagan

Uji iritasi sediaan krim dilakukan menggunakan hewan uji kelinci marmut jantan dengan metode *Draize test*. Penelitian ini menggunakan 4 ekor kelinci. Pada bagian punggung kelinci dibuat 6 pola menggunakan spidol, yaitu 3 bagian disebelah kanan dan 3 bagian disebelah kiri berbentuk persegi panjang dengan ukuran 3 x 2 cm dengan jarak antar bagian 2 cm, kemudian cukur halus (jangan sampai lecet) pola yang sudah dibuat tersebut menggunakan gunting dan silet, lalu dibersihkan dan diolesi etanol 95 % kemudian diberikan perlakuan larutan SLS 15% sebagai kontrol positif, basis formula krim sebagai kontrol negatif, formula krim sebagai sampel dan kontrol normal yang tidak menerima perlakuan apapun.

Masing-masing sampel iritan sebanyak 0,5 g dioleskan pada bagian punggung kelinci yang telah dicukur, lalu ditutup dengan kasa steril kemudian diikat dengan plester panjang memutar perut dan punggung selama 24 jam. Lakukan sebanyak 3x (4 hewan uji). Setelah 24 jam, plester dan perban dibuka dan dibiarkan selama 1 jam, lalu diamati. Setelah diamati, bagian tersebut ditutup kembali dengan plester yang sama dan dilakukan pengamatan kembali setelah 72 jam. Selanjutnya untuk setiap keadaan kulit diberi nilai sebagai berikut :

Tidak ada eritema	= 0
Eritema sangat ringan	= 1
Eritema ringan	= 2
Eritema Sedang	= 3
Eritema berat	= 4
Tidak ada edema	= 0
Edema sangat ringan	= 1
Edema ringan	= 2
Edema sedang	= 3
Edema berat	= 4

Indeks iritasi dihitung dengan cara menjumlahkan nilai dari setiap kelinci percobaan setelah 24 jam dan 72 jam pemberian sampel iritan, kemudian dibagi 4. Penilaian iritasinya sebagai berikut :

0,00	= Tidak mengiritasi
0,04 – 0,99	= Sedikit mengiritasi
1,00 – 2,99	= Iritasi ringan
3,00 – 5,99	= Iritasi sedang
6,00 – 8,00	= Iritasi berat

Analisis Data

Data skor iritasi yang diperoleh adalah data semi kuantitatif kemudian data rata – rata skor iritasi yang diperoleh dibandingkan dengan total indeks iritasi. Dengan perhitungan indeks iritasi adalah sebagai berikut :

$$\text{Perhitungan iritasi} = \frac{\text{rata-rata skor iritasi}}{\text{Jumlah Pengamatan}}$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian yang pertama kali dilakukan adalah uji mikroskopik dan makroskopik herba pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban). Hasil pengujian makroskopik menunjukkan bahwa bau aromatik lemah, warna hijau kelabu, bentuk helai daun berbentuk ginjal dan tangkai daun berambut halus, sedangkan untuk uji mikroskopik simplia herba pegagan meliputi ciri khas mikroskopik herba pegagan yaitu epidermis atas dan berkas pengangkut. Hasil makroskopik dan mikroskopik tersebut sesuai dengan literatur yang tertera pada Farmakope Herbal Indonesia.

Uji stabilitas sediaan krim dilakukan dengan menggunakan metode *cycling test*, tujuan uji ini adalah sebagai simulasi adanya perubahan suhu tiap tahun bahkan setiap harinya. Metode *cycling test* dilakukan dengan cara menyimpan sediaan disuhu 4 °C dan suhu 40 °C selama 24 jam yang dilakukan sebanyak 6 siklus. Satu siklus sama dengan penyimpanan pada suhu 4 °C selama 24 jam dan pada suhu 40 °C selama 24 jam.

Hasil pemeriksaan organoleptis menunjukkan bahwa ke-2 formula krim dan ke-2 basis stabil secara fisik karena tidak mengalami perubahan bau dan warna sampai hari ke-12. Untuk formula krim hingga hari ke-12 tetap berwarna hijau tua dan berbau khas pegagan sedangkan untuk basis formula krim sampai hari ke-12 tetap berwarna putih dan tidak berbau. Hal ini menunjukkan bau khas ekstrak pegagan pada basis pada hari ke-12 hilang disebabkan karena basis sudah mengalami perubahan suhu ekstrim setiap harinya.



Gambar 1. Krim ekstrak etanol herba pegagan

Evaluasi homogenitas menunjukkan bahwa semua sediaan krim memiliki homogenitas yang baik, hal ini ditunjukkan ketika sejumlah krim dioleskan pada sekeping kaca terlihat susunan yang homogen. Nilai pH penting untuk mengetahui tingkat keasaman dari sediaan, apabila terlalu asam akan menimbulkan iritasi kulit dan bila terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik, pH yang ideal untuk kulit adalah 4,5 – 7,0 (Wasitaatmadja, 1997). Hasil

pemeriksaan pH untuk formula krim maupun basis stabil hingga hari ke-12 yaitu berada pada kisaran pH 5,0 – 7,0. Dengan demikian sediaan krim ekstrak etanol herba pegagan aman digunakan untuk kulit.

Pengujian daya sebar bertujuan untuk mengetahui daya penyebaran krim pada kulit yang sedang diobati. Hasil pemeriksaan daya sebar sampai dengan siklus ke-6 untuk krim formula 1 berkisar 4,44 – 6,1 cm, krim formula 2 yaitu 4,41 – 6,1 cm, basis formula 1 berkisar 4,62 – 5,29 cm dan basis formula 2 yaitu 4,51 – 6,67 cm. Berdasarkan data tersebut maka dengan diberikannya perubahan suhu setiap hari dapat mempengaruhi daya sebar krim dan basis sehingga nilai daya sebar yang diperoleh tidak sesuai dengan nilai idealnya dimana nilai ideal daya sebar krim adalah 5-7 cm. (Garg et al, 2002).

Pengujian selanjutnya yaitu pengujian tipe krim. Pengujian tipe krim ini dilakukan dengan dua cara pengujian yaitu, menggunakan kertas saring dan dengan cara pengenceran fase. Berdasarkan hasil pengujian baik dengan pengenceran fase dan kertas saring ke-2 formula dan ke-2 basis sampai dengan siklus ke-6 menunjukkan tipe krim tipe M/A, karena dengan penambahan air baik krim maupun basis dapat bercampur secara homogen dengan air. Hal ini menunjukkan bahwa fase eksternal dari krim dan basis tersebut adalah air. Dengan metode kertas saring setelah dioleskan pada kertas saring tidak meninggalkan noda minyak (kertas saring basah). Dengan demikian maka fase eksternal adalah air. Penambahan ekstrak etanol herba pegagan dalam krim tidak mempengaruhi stabilitas krim. Hal ini terlihat pada ke-2 basis setelah diperlakukan sama dengan sediaan krim menunjukkan kondisi yang sama dengan krim. Dipilih tipe M/A karena krim tipe tersebut mudah tercuci dengan air dan tidak lengket pada saat pemakaian sehingga memberikan kenyamanan pada pemakai.

Viskositas krim ditentukan pada hari ke-0 dan hari ke-12 dengan menggunakan viskometer Brookfield RV spindel 3 pada rpm 0,5 dengan data dapat dilihat pada tabel 2 dan tabel 3.

Tabel 2. Viskositas krim pada hari ke-0

Formula	Replikasi	Skala	Fk	Viskositas (cps)	Rata-rata viskositas (cps)
1	1	38	2000	76000	76.333
	2	38,5	2000	77000	
	3	38	2000	76000	
2	1	33	2000	66000	64.000
	2	32	2000	64000	
	3	31,5	2000	62000	

Tabel 3. Viskositas krim pada hari ke-12

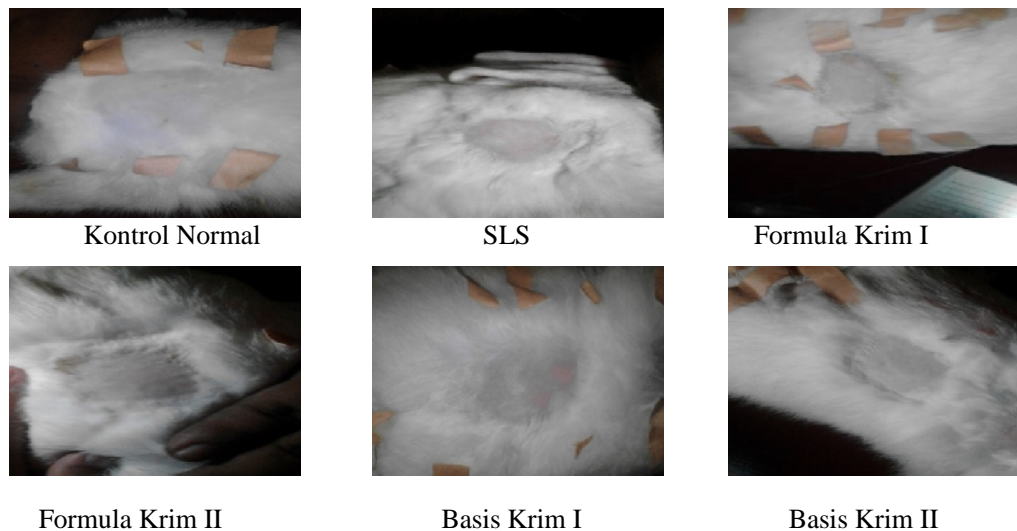
Formula	Replikasi	Skala	Fk	Viskositas (cps)	Rata-rata viskositas (cps)
1	1	27	2000	54000	55.333
	2	28	2000	56000	
	3	28	2000	56000	
2	1	25	2000	50000	50.333
	2	24	2000	48000	
	3	26,5	2000	53000	

Berdasarkan data viskositas tersebut, maka krim formula 1 & 2 memiliki perbedaan viskositas yaitu formula 1 76.333 cps dan formula 2 64.000 cps, dan pada hari ke-12 setelah melalui penyimpang 6 siklus mengalami penurunan viskositas formula 1 55.333 cps dan

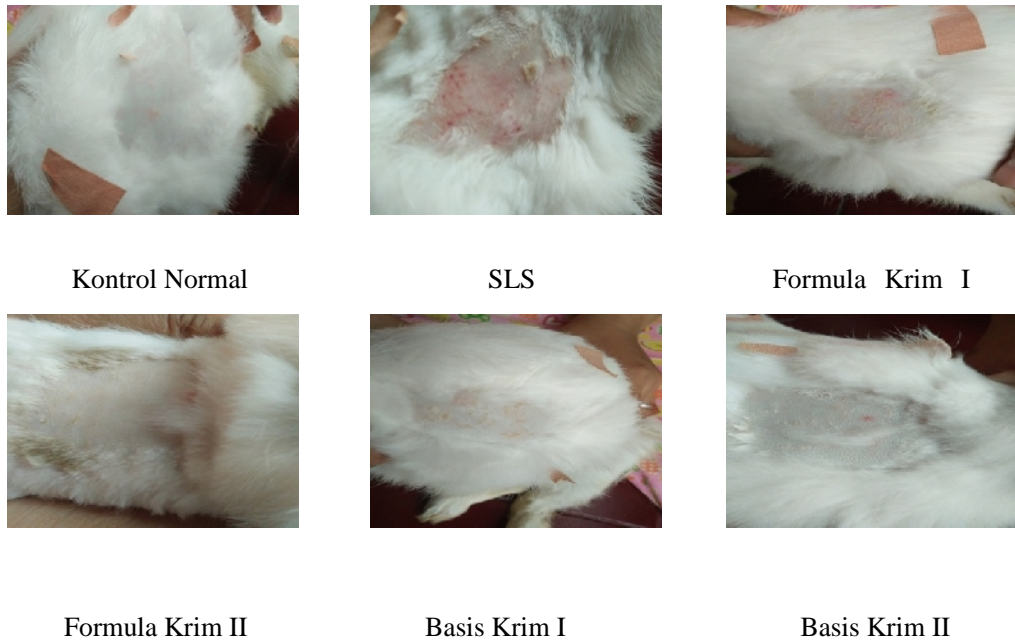
formula 2 50.333. Perubahan viskositas disebabkan karena adanya perubahan suhu yang ekstrim pada penyimpanan.

Pengujian terakhir yang dilakukan yaitu uji iritasi. Pengamatan uji iritasi krim ekstrak etanol herba pegagan dilakukan untuk mengetahui indeks iritasi yang ditimbulkan dari krim tersebut, karena dalam krim tersebut terdapat bahan yang berpotensi mengiritasi kulit. Komponen yang berpotensi mengiritasi kulit diantaranya adalah TEA dapat menyebabkan reaksi alergi, termasuk masalah mata dan kekeringan pada rambut dan kulit. BHT adalah antioksidan sintesis, menyebabkan alergi kulit dan mengiritasi mata (Agustien, 2011). Methyl paraben dapat menyebabkan iritasi kulit dan sensitisasi jika terkena kulit serta dapat menyebabkan iritasi mata dan iritasi saluran pernapasan (Anonim, 2014). Propyl paraben dapat berbahaya pada kontak mata serta sedikit berpotensi menyebabkan iritasi (Anonim, 2013)

Pengamatan ini dilakukan menggunakan hewan uji kelinci dengan SLS sebagai kontrol positif, basis formula krim sebagai kontrol negatif, dan formula krim. SLS digunakan sebagai kontrol positif karena SLS menyebabkan berbagai macam masalah seperti perubahan pada warna kulit, bintik-bintik hitam pada kulit, iritasi kulit dan alergi (Hazelia 2013). Berdasarkan hasil penelitian Dewantara (2010) SLS 10% berpotensi menyebabkan iritasi dengan indeks iritasi sedang. Pengamatan dilakukan dengan menggunakan metode *Draiz* dan diamati adanya eritema dan edema yang terjadi pada kulit kelinci. Setelah dihitung skor eritema dan edema yang terjadi, kemudian dihitung indeks iritasi yang terjadi. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh indeks iritasi untuk SLS 0,812, formula 1 0,249, formula 2 0,438, basis formula 1 0,479, dan basis formula 2 0,375, hasil ini menunjukkan bahwa SLS, formula 1, formula 2, basis formula 1, dan basis formula 2 memiliki indeks iritasi sedikit mengiritasi dengan rentang (0,04 – 0,99).



Gambar 2. Gambar Kelinci 1 Hasil Percobaan replikasi 1 (24 jam)



Gambar 3. Gambar Kelinci 1 Hasil Percobaan replikasi 1 (72 jam)

Nilai indeks iritasi yang ditunjukkan krim ekstrak etanol herba pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) adalah sedikit mengiritasi. Hasil ini tergolong sedikit membahayakan, karena pada dasarnya sensitivitas kulit hewan coba sedikit berbeda dengan kulit manusia.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol herba pegagan konsentrasi 10% dapat dibuat menjadi sediaan krim yang stabil. Stabilitas krim ekstrak etanol herba pegagan formula 1 dan formula 2 dengan metode *Cycling Test* adalah memiliki bau khas ekstrak, homogen, pH berkisar 5 – 7, tipe krim M/A, dan daya sebar untuk formula 1 yaitu 4,44 – 6,1 cm dan formula 2 yaitu 4,41 – 6,1 cm dengan nilai viskositas berkisar formula 1 55.333 cps-76.000 cps dan formula 2 64.000 – 50.333cps. Krim ekstrak etanol herba pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) berpotensi menyebabkan iritasi. Indeks iritasi krim ekstrak etanol herba pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) pada formula 1 0,249 dan formula 2 0,438 menunjukkan indeks sedikit mengiritasi (rentang 0,04 – 0,99).

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi Ketiga. Jakarta: Penerbit Departemen Kesehatan RI
- Allen, L.V. 1998. *The Art Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*. Washington, DC: American Pharmaceutical Assosiation
- Arumugan, T., Ayyanar, M., Pillai, Y., & Sekar, T. 2011. *Phytochemical Screening and Antibacterial Activity of Leaf and Callus Extracts of Centella asiatica*. Bangladesh: J. Pharmacol
- Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S., dan Sigla A.K. 2002. *Spreading of Semisolid Formulation :An Update*, Pharmaceutical Technology
- Syamsuni. 2006. *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*. Jakarta:EGC

- Ullah, M., Sultana, S., Haque, A., & Tasmin, S. 2009. *Antimicrobial, Cytotoxic, and Antioxidant Activity of Centella asiatica*. European; Journal of Scientific Research
- Putri, Sulistiyana. 2013. *Formulasi Krim Ekstrak Etanol Herba Pegagan (Centella asiatica) (L.) urban) Konsentrasi 6% dan 10% Dengan Basis Cold Cream dan Vanishing Cream Serta Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap Staphylococcus Aureus*. Jurnal. Universitas Muhammadiyah Surakarta
- Wasitaatmadja, S. M. 1997. *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.
- Agustien, Helena. 2011. “*Daftar Bahan Berbahaya Pada Kosmetik dan Produk Perawatan Tubuh*”. Dalam <https://id-id.facebook.com/notes/helena-agustien/daftar-bahan-berbahaya-pada-kosmetik-dan-produk-perawatan-tubuh/10150327708997499/>. Tanggal 24 Desember 2015 pada pukul 21.30 WIB
- Anonim. 2013. “*Material Safety Data Sheet Propyl Paraben*”. Dalam <http://www.sciencelah.com/msds.php?msdslid=9924743y>. Tanggal 17 Juni 2016 pada pukul 20:10 WIB
- Anonim. 2014. “*Material Safety Data Sheet Methyl Paraben*”. Dalam <http://www.sciencelah.com/msds.php?msdslid=9924743y>. Tanggal 17 Juni 2016 pada pukul 20:40 WIB
- Hazelia 2013. Bahan kimia berbahaya dalam sabun mandi yang dapat merusak kulit <http://sabunherbalsoloku.wordpress.com/2013/06/29/bahan-kimia-berbahaya-dalam-sabun-mandi-yang-dapat-merusak-kulit/>. Diakses tanggal 2 september 2013.