



Evaluasi uji klinik fase satu dan uji hedonik krim kombinasi ekstrak rumput laut merah Sumbawa dan ekstrak kulit buah jeruk lemon

Evaluation of phase one clinical and hedonic trial of Sumbawa red seaweed extract combination cream and imported lemon peel extract

Yuli Nurullaili Efendi, Dwi Kurniawati Sambodo, Dyah Anggraeni Budhi Pratiwi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Surya Global Yogyakarta

ABSTRACT

*One of the side effects of cosmetics is skin irritation. Therefore, testing the skin irritating effects of raw materials or end products of topical preparations is an important element of safety procedures to ensure that the preparations produced do not cause skin irritation when used. This study aims to determine the safety of the cream combination of Sumbawa red seaweed extract and imported lemon peel extract if applied to human skin. This research is experimental research. Maceration method extraction was carried out using 70% ethanol for Sumbawa red seaweed and 96% ethanol for imported lemon peel. The combination cream of red seaweed extract (*Eucheuma cottonii*) and lemon peel extract (*Citrus lemon L.*) was formulated into 1 formula only with a ratio of 2:1 extract and then tested for safety on 25 respondents on the forearm skin. Phase 1 clinical trials were conducted using the patch test method for 3 days, in the morning and evening. The results of qualitative data of positive irritant reactions are characterized by the presence of redness, itching, or swelling and significance analysis with statistical tests. The results showed no redness or swelling reaction, but an insignificant itchy reaction. It can be concluded that the combination cream of Sumbawa red seaweed extract and imported lemon peel extract is safe to apply to human skin.*

Keywords: *Seaweed; lemon peel; cream; irritation; hedonic*

ABSTRAK

Salah satu efek samping kosmetika adalah iritasi kulit. Oleh karena itu, pengujian efek iritasi kulit dari bahan baku atau produk akhir sediaan topikal merupakan elemen penting dari prosedur keamanan untuk menjamin sediaan yang diproduksi tidak menimbulkan iritasi kulit ketika digunakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keamanan krim kombinasi ekstrak rumput laut merah Sumbawa dan ekstrak kulit buah jeruk lemon jika diaplikasikan pada kulit manusia. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental. Dilakukan ekstraksi metode maserasi menggunakan etanol 70% untuk rumput laut merah Sumbawa dan etanol 96% untuk kulit buah jeruk lemon impor. Krim kombinasi ekstrak rumput laut merah (*Eucheuma cottonii*) dan ekstrak kulit buah jeruk lemon (*Citrus lemon L.*) diformulasikan menjadi 1 formula saja dengan perbandingan ekstrak 2:1 kemudian diujikan keamanannya kepada 25 responden pada kulit lengan bawah. Uji klinik fase 1 dilakukan dengan metode uji tempel (Patch Test) selama 3 hari, pada waktu pagi dan sore hari. Hasil data kualitatif reaksi iritasi positif ditandai oleh adanya kemerahan, gatal-gatal, atau bengkak dan analisis signifikansi dengan uji statistik. Setiap responden juga diminta untuk menilai satu persatu sediaan krim dan mengisi formulir sesuai dengan tanggapannya terhadap tekstur, aroma, warna, dan kenyamanan penggunaan dalam bentuk angka ke dalam formulir yang telah disediakan. Penilaian dilakukan dengan tujuh skala hedonik yang merupakan skala seperti sangat tidak suka, tidak suka, agak tidak suka, netral, agak suka, suka, sangat suka. Hasil penelitian menunjukkan tidak terjadi reaksi kemerahan maupun bengkak, tetapi terjadi reaksi gatal yang tidak signifikan. Krim kombinasi ekstrak rumput laut merah Sumbawa dan ekstrak kulit buah jeruk lemon impor aman diaplikasikan pada kulit manusia. Mayoritas responden memiliki tingkat kesukaan "suka" terhadap tekstur (36%), aroma (32%), warna (24%), dan "sangat suka" terhadap kenyamanan penggunaan (28%) sediaan krim kombinasi ekstrak rumput laut merah Sumbawa dan ekstrak kulit buah jeruk lemon.

Kata kunci: Rumput laut; kulit buah lemon; krim; iritasi; hedonik

Korespondensi: Yuli Nurullaili Efendi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Surya Global Yogyakarta, Banguntapan Bantul, DI Yogyakarta Indonesia, 08997705085, yulinurullaili@stikessuryaglobal.ac.id

PENDAHULUAN

Uji klinis fase satu merupakan pengujian suatu obat baru untuk pertama kalinya pada manusia. Hal yang diteliti ialah keamanan obat, bukan efektivitasnya dan dilakukan pada sukarelawan sehat. Tujuan fase ini ialah menentukan besarnya dosis tunggal yang dapat diterima, artinya yang tidak menimbulkan efek samping serius. Total jumlah subjek pada fase ini bervariasi antara 20-50 orang (1). Salah satu uji klinis yang digunakan adalah uji iritasi. Iritasi merupakan reaksi pada kulit terhadap bahan kimia seperti alkali kuat, asam kuat, pelarut dan deterjen. Untuk iritasi parah bervariasi dari hiperemia, edema, eritema, vesiculation ulserasi. Iritasi polimer terjadi di lokasi kontak, yang umumnya disebabkan pada kontak pertama (2).

Laporan Monitoring Efek Samping Kosmetika dari tahun 2019 oleh BPOM tercatat sebanyak 260 laporan, hingga tahun 2021 sebanyak 482 laporan dan pada triwulan II 2022 sebanyak 216 laporan (3). Salah satu efek samping kosmetika adalah iritasi kulit. Reaksi iritasi kulit tidak hanya bersifat lokal pada daerah kulit rusak saja, tetapi juga dapat menyebabkan efek toksik yang dapat membahayakan dan mengancam keselamatan jiwa penderitanya (4). Oleh karena itu, pengujian efek iritasi kulit dari bahan baku atau produk akhir sediaan topikal merupakan elemen penting dari prosedur keamanan untuk menjamin sediaan yang diproduksi tidak menimbulkan iritasi kulit ketika digunakan (5).

Uji hedonik juga merupakan sebuah pengujian dalam analisa sensori organoleptik yang digunakan untuk mengetahui besarnya perbedaan kualitas di antara beberapa produk sejenis dengan memberikan penilaian atau skor terhadap sifat tertentu dari suatu produk dan untuk mengetahui tingkat kesukaan dari suatu produk. Tingkat kesukaan ini disebut skala hedonik, misalnya sangat suka, suka, agak suka, agak tidak suka, tidak suka, sangat tidak suka dan lain-lain (6). Uji kesukaan digunakan untuk mengukur kesukaan, biasanya dalam jangka waktu penerimaan atau preferensi tertentu. Dalam uji hedonik menggunakan jumlah responden yang cukup banyak (7). Prinsip uji hedonik yaitu responden diminta tanggapan pribadinya tentang kesukaan atau ketidaksukaannya terhadap produk yang dinilai, bahkan tanggapan dengan tingkatan kesukaan atau tingkatan ketidaksukaannya dalam bentuk skala hedonik. Dalam penganalisan, skala hedonik ditransformasi menjadi skala numerik dengan angka menaik menurut tingkat kesukaan. Dengan data numerik ini dapat dilakukan analisis statistik. Aplikasi dalam bidang farmasi untuk uji hedonik ini digunakan dalam hal pemasaran, yaitu untuk memperoleh pendapat konsumen terhadap produk baru, hal ini diperlukan untuk mengetahui perlu tidaknya perbaikan lebih lanjut terhadap suatu produk baru sebelum dipasarkan, serta untuk mengetahui produk yang paling disukai oleh konsumen (8).

Rumput laut merah (*Euchema cottonii*) mengandung senyawa bioaktif yaitu flavonoid, fenol, tannin, α -karoten, β -karoten, fikofibilin, neoxantin, zeaxantin yang memiliki potensi antioksidan (9) (10). Hasil penelitian Chew (2007) juga menunjukkan bahwa ekstrak metanol 50% *E. cottonii* menunjukkan aktivitas antioksidan IC₅₀ sebesar 11.87 \pm 5.7 mg/mL. Buah lemon merupakan tanaman yang memiliki manfaat sebagai antioksidan alami karena memiliki kandungan vitamin C, asam sitrat, minyak atsiri, bioflavanoid, polifenol, kumarin, flavanoid, dan minyak-minyak volatil pada kulitnya seperti limonen (\pm 70%), α -terpinen, α -pinen, β -pinen, serta kumarin dan polifenol. Penelitian Krisnawan dkk (2017), menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah dan perasan buah lemon Australia memiliki potensi antioksidan lebih tinggi dari pada lemon lokal, lemon lokal. Ekstrak kulit buah memiliki potensi yang lebih tinggi dari pada perasan buah lemon. Hasil penelitian krim kombinasi ekstrak rumput laut merah Sumbawa dan ekstrak kulit buah jeruk lemon Impor menunjukkan bahwa krim dengan perbandingan ekstrak berturut-turut formula 1 (1:2), formula 2 (2:1), dan formula 3 (1:1) memiliki nilai IC₅₀ sebesar 11251,5 ppm, 8592,2 ppm, dan 10025,5 ppm (11).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keamanan krim kombinasi ekstrak rumput laut merah Sumbawa dan ekstrak kulit buah jeruk lemon jika diaplikasikan pada kulit manusia.

METODE

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan desain one group posttest dengan nomor ijin etik No.8.10/KEPK/SSG/V/2023. Alat dan bahan yang digunakan adalah seperangkat alat maserasi, alat gelas, mortir, stamper, water bath, rotary evaporator, dan pot krim, kamera, instrument form penilaian iritasi dan bahan yang digunakan untuk membuat krim antara lain ekstrak rumput laut, ekstrak lemon, VCO, TEA, asam stearat, setil alkohol, gliserin, metil paraben, propil paraben, dan corrigen odoris, tissue kering, kapas, dan alcohol swab. Rumput laut merah diperoleh dari Kecamatan Moyo Hilir Kabupaten Sumbawa NTB dan lemon yang digunakan adalah lemon impor yang diperoleh dari supermarket.

Pembuatan ekstrak

Eucheuma cottonii diperoleh sudah dalam keadaan kering, kemudian dicuci untuk menghilangkan kotoran yang masih tersisa. Sampel yang akan digunakan dikering anginkan dan dipotong untuk mempermudah proses ekstraksi. Sampel sebanyak 500 gram dimaserasi menggunakan 3 L pelarut etanol 70% sambil diaduk setiap hari selama 5 hari dalam wadah kaca tertutup dan terlindung cahaya matahari, kemudian sari etanol disaring menggunakan kertas saring dan disimpan sebagai maserat pertama. Selanjutnya residu yang didapatkan, diremaserasi dengan pelarut yang sama selama 5 hari sehingga didapatkan maserat kedua. Maserat pertama dan kedua dicampur dan dikentalkan dengan *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak kental rumput laut. Ekstrak kulit buah lemon diperoleh dengan cara pemisahan kulit dari daging buah, pengeringan kulit buah dengan dianginkan, pengecilan ukuran dengan mesin, pengayakan, kemudian dilakukan ekstraksi dengan cara metode maserasi. Ekstraksi maserasi kinetik dilakukan selama 1 jam dengan pelarut etanol 96% kemudian didiamkan selama 24 jam. Dilakukan remaserasi sebanyak 2 kali. Hasil dari ekstraksi dipekatkan dengan rotary evaporator (11).

Formulasi dan pembuatan krim

Tabel 1. Formula sediaan krim kombinasi ekstrak rumput laut Sumbawa dan jeruk lemon impor(11)

Nama bahan (%)	Formula (%)
Ekstrak rumput laut Sumbawa	2
Ekstrak kulit jeruk lemon impor	1
Asam stearat	8
Setil alkohol	1
VCO	2
TEA	3
Gliserin	3
Metil paraben	0,15
Propil paraben	0,15
Akuades (ad)	100

Krim kombinasi ekstrak rumput laut merah (*Eucheuma cottonii*) dan ekstrak kulit buah jeruk lemon (*Citrus lemon* L.) diformulasikan menjadi 1 formula saja dengan perbandingan ekstrak 2:1 dalam 100 gram krim. Fase minyak (asam stearat, setil alkohol, TEA, gliserin, dan VCO) dilebur di atas penangas air hingga suhu 70°C, kemudian diturunkan dari penangas air hingga suhu menjadi 60°C. Fase air (akuades, propil paraben, dan metil paraben) dipanaskan di atas penangas air hingga suhu 70°C. Fase air ditambahkan ke dalam fase minyak dengan perlahan menggunakan pengaduk manual di mortir panas secara konstan. Ekstrak dilarutkan dalam akuades, kemudian ditambahkan ke dalam krim fase minyak dalam air yang telah terbentuk dan ditambahkan akuadestilata hingga bobot formula 100 gram kemudian ditambahkan parfum (11).

Uji klinik fase 1 (uji iritasi)

Uji iritasi dilakukan berdasarkan kode etik No.8.10/KEPK/SSG/V/2023. Uji ini dilakukan kepada partisipan dengan kriteria inklusi adalah sehat jasmani rohani, berusia di atas 18 tahun, tidak memiliki riwayat alergi kulit sebelumnya, tidak dalam keadaan sakit (demam) saat pengujian berlangsung. Tes kesehatan dilakukan oleh seorang tenaga medis dokter (*medical officer*). Uji iritasi terhadap kulit partisipan dilakukan dengan cara uji tempel terbuka (*patch test*). Uji tempel terbuka dilakukan dengan mengoleskan sediaan pada lengan bawah bagian dalam yang dibuat pada lokasi lekatan dengan luas tertentu (2,5x2,5 cm), dibiarkan terbuka dan diamati apa yang terjadi. Uji ini dilakukan sebanyak dua kali sehari (pagi dan sore hari) selama tiga hari berturut-turut. Reaksi iritasi positif ditandai oleh adanya kemerahan, gatal-gatal, atau bengkak pada kulit lengan bawah bagian dalam yang diberi perlakuan. Data yang diperoleh berupa data kuantitatif berupa hasil uji iritasi sediaan krim, kemudian dianalisa hasilnya secara statistik dengan SPSS (2).

Uji hedonik

Uji ini dilakukan berdasarkan kode etik dengan nomor keterangan layak etik No.1.06/KEPK/SSG/IV/2023. Uji hedonik dilakukan dengan uji organoleptik responden terhadap warna, aroma, tekstur, dan kenyamanan penggunaan dari sediaan krim yang telah dibuat. Pada penelitian ini responden yang digunakan adalah mahasiswa Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Surya Global Yogyakarta di desa Potorono, Banguntapan, Bantul. dengan jumlah responden sebanyak 25 orang. Responden ini telah mengetahui sifat-sifat sensorik dari sediaan yang akan dinilai dan telah memenuhi syarat untuk menjadi responden. Syarat responden antara lain: (a) Mempunyai kemampuan mendeteksi, mengenal, membandingkan, membedakan, kemampuan hedonik, (b) Ada perhatian terhadap organoleptik, (c) Bersedia mempunyai waktu, (d) Mempunyai kepekaan yang diperlukan. Selanjutnya responden diminta untuk memberikan tanggapan dirinya tentang kesukaan terhadap formulasi sediaan krim dalam formulir yang disediakan. Prosedur pengujian yaitu menyediakan sampel yang diletakkan di pot krim dan setiap sampel diberi kode, kemudian setiap responden diminta untuk menilai sediaan krim dan mengisi formulir sesuai dengan tanggapannya, responden mengisi tanggapan terhadap warna, aroma, tekstur, dan kenyamanan penggunaan dalam bentuk angka ke dalam formulir yang telah disediakan. Dalam penelitian ini, skala yang digunakan peneliti untuk uji hedonik adalah tujuh skala hedonik yang merupakan skala seperti Sangat tidak suka, tidak suka, agak tidak suka, netral, agak suka, suka, sangat suka (12).

HASIL

Tes keamanan dalam fase 1 uji klinis meliputi salah satunya yaitu pengujian iritasi. Faktor-faktor yang diamati dalam metode ini adalah munculnya reaksi iritasi positif ditandai oleh adanya kemerahan, gatal-gatal, atau bengkak pada kulit lengan bawah bagian dalam dalam waktu penggunaan krim selama 3 hari. Uji ini dilakukan pada 25 responden di usia 20-22 tahun. Hasil analisis dilakukan dengan menggunakan SPSS.

Tabel 2. Hasil uji klinik fase satu krim kombinasi ekstrak rumput laut merah Sumbawa dan ekstrak kulit buah jeruk lemon

	Hari ke -	Waktu	Jumlah responden	%
Kemerahan	1	P	0	0
		S	0	0
	2	P	0	0
		S	0	0
	3	P	0	0
		S	0	0
Bengkak	1	P	0	0
		S	0	0
	2	P	0	0

	Hari ke -	Waktu	Jumlah responden	%
		S	0	0
	3	P	0	0
		S	0	0
Gatal	1	P	6	24
		S	1	4
	2	P	2	8
		S	2	8
	3	P	1	4
		S	1	4

Keterangan :

P = Pagi

S = Sore

Hasil uji statistik *tests of between-subjects effects* menunjukkan hasil P-value = 0.119 > dari $P\alpha = 0.05$ yang berarti Tabel uji anova menunjukkan nilai signifikan sebesar $0.119 > 0.05$

Parameter yang digunakan dalam uji hedonik krim ini adalah tingkat kesukaan (skala hedonik) responden terhadap tekstur, warna, aroma, dan kenyamanan penggunaan sediaan krim. Responden yang digunakan dalam penelitian ini adalah responden sebanyak 25 orang yang merupakan mahasiswa STIKES Surya Global Yogyakarta. Hasil uji dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 3. Hasil uji hedonik krim kombinasi ekstrak rumput laut Sumbawa dan jeruk lemon impor

Penilaian	Kriteria	Jumlah responden	Persentase (%)
Tekstur	STS	1	4
	TS	0	0
	ATS	4	16
	N	6	24
	AS	2	8
	S	9	36
	SS	3	12
Warna	STS	0	0
	TS	2	8
	ATS	3	12
	N	5	20
	AS	3	12
	S	8	32
	SS	4	16
Aroma	STS	2	8
	TS	4	16
	ATS	5	20
	N	3	12
	AS	5	20
	S	6	24
	SS	0	0
Kenyamanan Penggunaan	STS	0	0
	TS	0	0
	ATS	3	12
	N	3	12

Penilaian	Kriteria	Jumlah responden	Persentase (%)
	AS	6	24
	S	6	24
	SS	7	28
	Total	25	100

Keterangan

- STS = sangat tidak suka
 TS = tidak suka
 ATS = agak tidak suka
 N = netral
 AS = agak suka
 S = Suka
 SS = Sangat suka

PEMBAHASAN

Uji keamanan harus dilakukan sebagai tes pra-pasar sebelum produk tersebut dipasarkan. Tes keamanan dalam fase 1 uji klinis meliputi salah satunya yaitu pengujian iritasi. Tabel 2 merupakan hasil uji iritasi krim pada 25 responden dengan kulit sehat dan normal. Penggunaan krim selama 3 hari pada lengan tangan bagian dalam tidak menunjukkan reaksi kemerahan dan bengkak di hari ke-1 dan 2 baik pagi maupun sore. Penggunaan krim hari ke 1, 2, dan 3 pagi dan sore hari menimbulkan reaksi gatal pada 4-24% responden. Namun hasil uji statistik *tests of between-subjects effects* menunjukkan hasil $P\text{-value} = 0.119 > \text{dari } P\alpha = 0.05$ yang berarti Tabel uji anova menunjukkan nilai signifikan sebesar $0.119 > 0.05$, menunjukkan bahwa perlakuan hari dan waktu tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap efek iritasi yang timbul.

Hasil dari penelitian ini sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya bahwa sediaan krim tabir surya (13), krim kombinasi (14), lotion (15), yang mengandung ekstrak rumput laut *Euchema cottoni* tidak menimbulkan iritasi. Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa sari lemon (16), gel yang mengandung ekstrak daun jeruk lemon(17), dan body scrub yang mengandung kulit jeruk lemon (18) terbukti tidak menimbulkan reaksi iritasi. Efek iritasi yang tidak signifikan pada beberapa responden dimungkinkan timbul akibat bahan tambahan lain pada krim seperti asam stearat.

Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel 3, diketahui bahwa mayoritas responden sebesar 32% memilih kriteria “suka” dan minoritas responden sebesar 0% “tidak suka”, namun 4% memilih kriteria “sangat tidak suka” terhadap tekstur dari sediaan krim. Secara organoleptis, krim yang dihasilkan memiliki tekstur yang lembut

Untuk kriteria warna, mayoritas responden sebesar 32% memilih kriteria “suka” dan minoritas responden sebesar 0% “sangat tidak suka”, namun sebanyak 8% memilih kriteria “tidak suka”. Secara organoleptis, krim yang dihasilkan memiliki warna kuning kecoklatan. Warna memiliki peran penting dalam penerimaan suatu produk, mulai dari makanan hingga sediaan obat. Selain itu, warna juga digunakan sebagai indikator baik tidaknya cara pencampuran atau cara pengolahan yang ditandai dengan adanya warna yang seragam dan merata (13). Warna yang dihasilkan krim merata berasal dari kombinasi dua ekstrak, namun masih ada responden yang tidak menyukai warna yang dihasilkan dari krim. Mayoritas krim yang beredar di pasaran saat ini berwarna putih.

Aroma juga merupakan salah satu indikator yang mempengaruhi kesukaan responden terhadap produk. Mayoritas responden sebesar 24% memilih kriteria “suka”, namun masih 8%, 16%, dan 20% responden memilih kriteria berturut-turut “sangat tidak suka”, “tidak suka”, dan “agak tidak suka” terhadap aroma dari sediaan krim. Secara organoleptis, krim yang dihasilkan memang memiliki aroma agak menyengat yang berasal dari kombinasi

ekstrak kulit jeruk dan rumput laut. Aroma kulit jeruk lebih dominan. Mayoritas krim wajah saat ini tidak beraroma, karena penggunaan parfum beresiko menimbulkan iritasi pada kulit wajah sehingga penggunaan parfum dapat mempengaruhi persepsi konsumen.

SIMPULAN

Krim kombinasi ekstrak rumput laut merah Sumbawa dan ekstrak kulit buah jeruk lemon impor aman jika diaplikasikan pada kulit manusia. Mayoritas responden memiliki tingkat kesukaan sediaan krim kombinasi ekstrak rumput laut merah Sumbawa dan ekstrak kulit buah jeruk lemon “suka” terhadap tekstur sebanyak 9 orang (36%), aroma 8 orang (32%), warna 6 orang (24%), dan “sangat suka” terhadap kenyamanan penggunaan sebanyak 7 orang (28%).

SARAN

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah pengambilan data *self assesment* dengan kuesioner cetak menjadi kurang efektif dilakukan karena mobilitas responden yang tinggi setiap harinya. Peneliti menyarankan apabila dilakukan penelitian serupa yang berkaitan dengan kuesioner maka alangkah baiknya menggunakan kuesioner online yaitu dalam bentuk *google form*. Perlu dilakukan juga formulasi ulang untuk meningkatkan tingkat kesukaan terhadap sediaan krim sebelum dipasarkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rahmatini. Evaluation and Drug Efficiency and Savety (*Clinical Testing*). Majalah Kedokteran Andalas. 2010;34(1):31–8.
2. Untari EK, Robiyanto R. Uji Fisikokimia dan Uji Iritasi Sabun Antiseptik Kulit Daun Aloe vera (L.) Burm. f. Jurnal Jamu Indonesia. 2018;3(2):55–61.
3. BPOM. Rapat Kajian terhadap Pelaporan Efek Samping Kosmetika dalam Rangka Intensifikasi Monitoring Efek Samping Kosmetika. Jakarta; 2022.
4. DirjenPOM. Formularium Kosmetika Indonesia. Jakarta: Penerbit Departemen Kesehatan RI; 1985.
5. Robinson MK, Perkins MA. A strategy for skin irritation testing. American Journal of Contact Dermatitis. 2002;13(1):21–9.
6. Stone H, Joel L. Sensory Evaluation Practices, Edisi Ketiga. California, USA: Elsevier Academic Press; 2004.
7. Saxby M. Food Taints and Off-Flavours. New York: Springer Science and Business Media; 1996.
8. Susiwi S. Penilaian Organoleptik. Universitas Pendidikan Indonesia. Bandung: Jurusan Pendidikan Kimia FPMIPA; 2009.
9. Maharany F, Nurjanah, Suwandi R, Anwar E HT 2017. K. Kandungan Senyawa Bioaktif Rumput Laut Padina Australis dan Eucheuma Cottonii Sebagai Bahan Baku Krim Tabir Surya. Jphpi. 2017;20(1):10–7.
10. Luning. Seaweeds: Their Environment, Biogeography and Ecophysiology. New York: John Willey Sons, Inc.; 1990.
11. Sambodo DK, Arlesia N. Aktivitas antioksidan krim kombinasi ekstrak Eucheuma Cottonii Sumbawa dan ekstrak Citrus lemon L. impor dengan metode DPPH. Health Sciences and Pharmacy Journal. 2019;3(1):29.
12. Qamariah N, Handayani R, Mahendra AI. Uji Hedonik dan Daya Simpan Sediaan Salep Ekstrak Etanol Umbi Hati Tanah. Jurnal Surya Medika. 2022;7(2):124–31.
13. Luthfiyana N, Nurjanah, Nurilmala M, Anwar E. Karakterisasi Sediaan Krim Tabir Surya dari Bubur Rumput Laut Eucheuma cottonii dan Sargassum sp. Institut Pertanian Bogor; 2017.
14. Ahmad A. Uji Iritasi Sediaan Krim Kombinasi Ekstrak Bengkuang (*Pachyrhizus erosus*), Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine americana*) Dan Ekstrak Rumput Laut (*Eucheuma cottonii*) Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) Dengan Variasi Konsentrasi Emulgator Phytocream®. Universitas Hasanuddin; 2022.
15. Djarami J, Ibrahim MA, Mamulaty SR. Formulasi Lotion Ekstrak Rumput Laut (*Eucheuma Cottonii*) Dengan Menggunakan Variasi Konsentrasi Emulgator Asal Dusun Saliong Kabupaten Buru. Termometer: Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan dan Kedokteran. 2023;1(2):153–63.
16. Zulkarnain I, Pakki E, Mirawati M, Talib AR. Evaluasi Stabilitas Farmasetik Dan Uji Iritasi Formula Masker Sari Lemon (*Citrus limon L.*) Dengan Yogurt Plain. Jurnal Ilmiah As-Syifaa. 2018;10(2):239–46.
17. Silaban E. Formulasi Sediaan Gel Hand Sanitizer Ekstrak Etanol Daun Jeruk Lemon (*Citrus limon*). Institut Kesehatan Helvetia Medan; 2019.
18. Oktaviani M. Formulasi dan Uji Karakteristik Body Scrub dari Teh Hijau (*Camalia Sinensis*), Kulit Jeruk Lemon (*Citrus Limon L.*) dan Tepung Ketan Hitam (*Oryza sativa var. glutinosa*) sebagai Alternatif Green Cosmetic. Universitas Lampung Mangkurat; 2023.