

Artikel review : validasi metode penentuan kadar asam retinoat pada sediaan kosmetik dalam bentuk krim dengan menggunakan berbagai instrumen

Steve Pratama Tanjaya¹, Sabila Rosyada¹, Ditha Zanetti Octavia¹, Dewi Angelita Putri¹, Aisyah Nadiya¹, Eskarani Tri Pratiwi^{1*}

¹ Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/sjp.v6i1.505>

Article Info

Received : 2024-12-01

Revised : 2025-02-26

Accepted : 2025-03-08

Abstract: Whitening cream cosmetics are widely used to treat skin and are often employed to lighten the complexion of skin and reduce marking. Unfortunately, these products mostly contain hazardous ingredients like retinoic acid, effective yet capable of causing harm with its side effects in terms of skin inflammation, desiccation, and teratogenicity. This review will discuss the evaluation and comparison of the validity of the analytic method in the determination of retinoic acid in cosmetic cream formulations with different instruments; High-Performance Liquid Chromatography, Chromatography-Photodiode Array Detector, and UV-Vis Spectrophotometry methods were discussed. The conducted review used a literature review method wherein various national and international relevant studies of these analytic techniques had been analyzed. Results indicate that HPLC, especially with UV detection, presents the highest accuracy, precision, and sensitivity for quantifying retinoic acid, although it requires a longer analysis time. UV-Vis Spectrophotometry, on the other hand, though less sensitive, offers advantages in terms of simplicity, cost, and shorter duration of the analysis. Among the methods reviewed here, HPLC provides comprehensive validation parameters, demonstrating a linearity of 0.9999, an RSD of 0.99%, an accuracy of 114.3%, an LOD of 0.0165 ppm, and an LOQ of 0.0495 ppm. Therefore, in order to ensure the safety and regulatory compliance of cosmetic products, the validation of the analytical methodologies for the detection of retinoic acid becomes indispensable, and hence the selection of the most optimal technique is highly relevant.

Keywords: Retinoic acid; Method validation; High-Performance Liquid Chromatography; UV-Vis Spectrophotometry; Whitening cream.

Citation: Tanjaya, S. P., Rosyada, S., Octavia, D. Z., Putri, D. A., Nadiya, A., & Pratiwi, E. T. (2025). Artikel review: validasi metode penentuan kadar asam retinoat pada sediaan kosmetik dalam bentuk krim dengan menggunakan berbagai instrumen. *Sasambo Journal of Pharmacy*, 6(1), 62-66. doi: <https://doi.org/10.29303/sjp.v6i1.505>

Pendahuluan

Kosmetik merupakan suatu sediaan yang diperuntukkan digunakan pada bagian luar tubuh seperti epidermis, rambut, kuku, bibir, gigi, dan rongga mulut. Penggunaan kosmetik ditujukan untuk meningkatkan daya tarik, membersihkan, mengubah penampilan, mewangikan dan memperbaiki bau badan, melindungi serta memelihara tubuh (BPOM,

HK.00.05.1745). Di era yang sudah berkembang ini, sediaan kosmetik tidak hanya digunakan oleh wanita saja tetapi laki-laki juga. Sediaan kosmetik terdiri dari berbagai jenis dan bentuk, salah satunya adalah krim. Sediaan kosmetik berupa krim yang biasanya banyak digunakan yaitu krim pemutih. Krim pemutih banyak diminati di pasaran terutama di kalangan remaja, dewasa bahkan orang tua. Sediaan kosmetik berupa krim ini memiliki fungsi sebagai pemutih dan untuk

Email: rani@unram.ac.id (*Corresponding Author)

menarik minat penggunaanya, sediaan kosmetik dalam bentuk krim ini tidak jarang mengandung bahan kimia berbahaya yang seharusnya tidak ada di dalamnya. Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 445/MENKES/PER/V/1998, bahan kimia berbahaya yang biasanya terkandung dalam sediaan krim pemutih yaitu merkuri, hidrokuinon dan asam retinoat. Salah satu bahan kimia yang sering digunakan dalam krim pemutih adalah asam retinoat (Indriaty *et al.*, 2018).

Asam retinoat merupakan salah satu golongan asam organik. Asam retinoat berasal dari vitamin A. Asam retinoat biasanya digunakan untuk perawatan seperti memutihkan kulit dan untuk mengatasi noda kehitaman yang timbul karena kerusakan kulit akibat paparan sinar matahari (*National Toxicology Program*, 2021). Asam retinoat adalah salah satu jenis bahan yang tergolong ke dalam kategori zat keras, hanya dapat dibeli dengan menyertakan resep dokter. Namun, pada kenyataannya banyak produk kosmetik yang dijual secara bebas di pasaran dengan kandungan asam retinoat di dalamnya. Asam retinoat memiliki manfaat sekaligus dampak buruk yang akan menimbulkan risiko berbahaya termasuk peradangan dan pengerasan pada kulit, menyebabkan kulit kering, rasa terbakar dan *teratogenic* (zat penyebab kecacatan pada bayi) (BPOM RI, 2007). Untuk memastikan keamanan dari sediaan kosmetik krim pemutih, maka perlu dilakukan analisis menggunakan berbagai instrumen yang sesuai untuk menganalisis kadar asam retinoat di dalamnya.

Instrumen yang dapat digunakan untuk menganalisis kadar asam retinoat pada sediaan kosmetik krim pemutih antara lain, *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC), *Chromatography-Photodiode Array Detector* (C-DAP), Spektrofotometri Uv-Visible dan *High-Performance Liquid Chromatography* yang dikombinasikan dengan spektrometer massa triple quadrupole 6495. Masing - masing instrumen memiliki kelebihan dan kekurangannya tersendiri.

Penggunaan metode HPLC cenderung banyak dipilih dalam analisis asam retinoat pada sediaan kosmetik krim pemutih karena metode ini dinilai dapat memberikan hasil yang linier, akurat dan presisi pada hasil penentuan validasi metode. Metode HPLC digunakan dengan melakukan penyesuaian detektor, salah satunya adalah dengan menggunakan detektor UV. Pada penelitian Nastiti (2016) dijelaskan bahwa penggunaan HPLC dengan detektor UV dalam menganalisis kandungan asam retinoat karena di dalam struktur asam retinoat terdapat cincin aromatik, ikatan rangkap terkonjugasi dan alikuokrom anion-O sehingga dapat dideteksi dengan penggunaan detektor UV. Namun, metode HPLC membutuhkan waktu yang cukup lama dalam proses analisisnya. Pada penelitian Wardani *et al.*, (2019), metode analisis dengan menggunakan spektrofotometri UV-Visible biasanya dipilih karena alatnya yang sederhana, proses analisisnya cepat, dari segi biaya lebih murah dan memiliki tingkat ketelitian yang baik. Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan, penting untuk diketahui manakah metode yang paling baik dalam melakukan validasi metode penentuan kadar asam retinoat pada sediaan kosmetik berupa krim pemutih. Sehingga dilakukan penulisan artikel *review* untuk mengetahui hal tersebut dengan cara membandingkan hasil validasi metode dari setiap instrumen yang digunakan oleh penelitian yang sudah ada, hasil review dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Table 1. Validasi Metode Analisis

No	Sumber	Instrumen	Validasi				
			CC (r-value)	RSD (%)	Accuracy (%)	LOD (ppm)	LOQ (ppm)
1	(Martono <i>et al.</i> , 2018)	C-PAD	0,9999	1.34	99.67	0.47	1.72
2	(Oliveira <i>et al.</i> , 2020)	HPLC	0.9999	0.99	114.3	0.0165	0.0495
3	(Zain <i>et al.</i> , 2024)	UV	0.9973	N/A	N/A	31,6	105,6
4	(Gabriela <i>et al.</i> , 2022)	UV-Vis	0,9877	N/A	N/A	0.251	0.853
5	(Budiarti & Vuqohan, 2016)	HPLC	0,9996	0,37	101,42	0.16	0.54
6	(Mazroatul <i>et al.</i> , 2019)	HPLC	0,9998	≤0,810	100,64	1.02	3.11
7	(Rahmayuni <i>et al.</i> , 2018)	HPLC	0,9997	N/A	100,96	1.940	6.465
8	(Nuraini <i>et al.</i> , 2024)	HPLC	0,999	3,167	96,863	7.8	2601
9	(Hadriyati <i>et al.</i> , 2020)	HPLC	0,9982	1,24	97,9	0,0468	1,565
10	(Erlan <i>et al.</i> , 2023)	UV-Vis	0,9956	0,47	102,53	0,0695	0,2317
11	(Htet <i>et al.</i> , 2015)	HPLC	0,9995	1.11	103.11	0.06	0.18
12	(Bao <i>et al.</i> , 2024)	HPLC-TQMS 6495	0,9993	4.15	102.4	0.0013	0.0043

Metode

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah tinjauan pustaka *literature review* dengan menelusuri berbagai sumber, berupa jurnal nasional dan internasional yang relevan dengan topik yang dibahas. Jurnal-jurnal tersebut diperoleh melalui basis data elektronik, yaitu Google Scholar dan PubMed. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi "Validasi", "Asam Retinoat", dan "Krim". Literatur yang digunakan dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi mencakup jurnal penelitian yang diterbitkan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2014–2024), membahas metode validasi Asam Retinoat dalam sampel krim, ditulis dalam Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris, serta bersifat akses terbuka *open access* dan dapat diunduh. Sementara itu, kriteria eksklusi mencakup penelitian yang tidak relevan dengan topik, berasal dari sumber yang tidak kredibel, atau diterbitkan di luar rentang waktu 10 tahun terakhir. Pada tahap awal pencarian, ditemukan sebanyak 25 jurnal. Setelah dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, diperoleh 12 jurnal yang sesuai untuk ditinjau dalam artikel ini.

Hasil dan Pembahasan

Linearitas (CC)

Uji linearitas, atau sering disebut sebagai uji baku, merupakan metode yang digunakan untuk menilai apakah suatu teknik analisis mampu menghasilkan respons yang proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel yang diuji. Pengujian ini dilakukan dengan menyusun kurva kalibrasi menggunakan serangkaian larutan standar dengan konsentrasi yang telah diketahui. Kurva kalibrasi sendiri merupakan metode standar yang berfungsi untuk menentukan konsentrasi analit berdasarkan prinsip hukum Lambert-Beer, dengan kriteria bahwa nilai korelasi (*r-value*) mendekati 1 (Sofyani et al., 2018).

Linearitas menggambarkan sejauh mana hubungan antara konsentrasi analit dan respons instrumen bersifat linier. Dari hasil analisis terhadap 12 artikel, nilai korelasi (*r-value*) berkisar antara 0,9877 hingga 0,9999, yang menunjukkan bahwa semua metode memiliki hubungan yang sangat baik antara konsentrasi analit dan sinyal yang dihasilkan instrumen. Hasil data dari penelitian Martono et al. (2018) dan Oliveira et al. (2020) menunjukkan nilai linearitas tertinggi, yaitu 0,9999. Nilai ini menunjukkan bahwa metode yang digunakan dalam kedua penelitian tersebut memenuhi syarat linearitas dengan baik, karena mendekati nilai ideal, yaitu 1.

RSD

Relative Standard Deviation (RSD) adalah parameter yang digunakan untuk mengukur presisi suatu metode analisis. Semakin kecil nilai RSD, semakin tinggi tingkat presisi metode tersebut, karena hasil pengukuran yang dihasilkan lebih konsisten. Sebuah metode dianggap presisi jika nilai RSD-nya kurang dari 2% (Budiarti & Vuqohan, 2016).

Berdasarkan data yang tersedia, metode dengan presisi terbaik ditemukan dalam penelitian Budiarti & Vuqohan (2016), yang menunjukkan nilai RSD sebesar 0,37%. Nilai ini jauh di bawah batas 2%, menandakan bahwa metode tersebut sangat stabil dan mampu memberikan hasil yang konsisten dengan variasi yang sangat kecil.

Accuracy

Uji akurasi merupakan proses yang bertujuan untuk menilai apakah metode analisis yang digunakan dalam pengujian suatu sampel mampu menghasilkan nilai perolehan kembali *recovery* yang sesuai dengan standar yang ditetapkan. Nilai *recovery* yang diperoleh mencerminkan tingkat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Oleh karena itu, akurasi menjadi salah satu parameter paling krusial yang harus dipenuhi dalam metode analisis untuk memastikan hasil yang valid dan dapat dipercaya (Ravisankar et al., 2015).

Menurut AOAC, persyaratan % *recovery* disesuaikan dengan konsentrasi yang digunakan dalam pengujian, dengan rentang yang ditetapkan sebesar 80–115% (Praditasari, 2018). Dalam analisis yang dilakukan, metode dengan tingkat akurasi terbaik ditemukan pada penelitian Oliveira et al. (2020), yang menunjukkan nilai *recovery* sebesar 114,3%. Nilai ini mendekati batas tertinggi dalam rentang yang diperbolehkan, sehingga metode tersebut dapat dianggap memiliki akurasi yang sangat baik.

LOD & LOQ

Batas deteksi atau Limit of Detection (LOD) adalah nilai terkecil dari suatu analit yang masih dapat terdeteksi oleh instrumen, meskipun belum dapat diukur dengan tingkat akurasi dan presisi yang memadai. Dengan kata lain, LOD menunjukkan seberapa sensitif suatu metode dalam mengenali keberadaan analit dalam sampel, meskipun tanpa jaminan bahwa hasilnya dapat dihitung secara akurat. Sementara itu, Limit of Quantitation (LOQ) mengacu pada jumlah terkecil analit yang dapat diukur dengan akurasi dan presisi yang memadai menggunakan instrumen tertentu (Sari et al., 2019).

Nilai LOD yang lebih kecil menunjukkan metode dengan tingkat sensitivitas yang lebih tinggi.

Berdasarkan data yang tersedia, metode dengan sensitivitas tertinggi ditemukan dalam penelitian Bao et al. (2024), dengan nilai LOD sebesar 0,0013 ppm. Sedangkan LOQ yang lebih kecil mencerminkan kemampuan metode dalam mengukur analit pada konsentrasi rendah secara lebih andal, di mana penelitian yang sama mencatat nilai LOQ terkecil sebesar 0,0043 ppm.

Kesimpulan

Pada hasil review jurnal ini, dapat diketahui bahwa metode analisis yang digunakan dalam validasi meliputi HPLC, UV-Vis, C-PAD, dan HPLC-TQMS. Semua metode tersebut telah memenuhi persyaratan validasi yang mencakup linearitas, presisi, akurasi, LOD, dan LOQ, dengan hasil uji yang sesuai dengan standar yang ditetapkan. Berdasarkan hasil validasi, metode HPLC yang digunakan oleh Oliveira et al., (2020) menunjukkan performa terbaik dibandingkan metode lainnya.

Daftar Pustaka

- Bao, Y., Guo, N., Hu, X., Di, B., Liu, Y., & Sun, H. 2024. Chemical derivatization and paper spray ionization mass spectrometry for fast screening of retinoic acid in cosmetics. *Molecules*, 29(1), 4491. <https://doi.org/10.3390/molecules29184491>
- BPOM RI. (2007). Kosmetik mengandung bahan berbahaya dan zat warna yang dilarang: Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia No. HK.00.01.432.6081, 1 Agustus 2007. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Budiarti, A., & Vuqohan, N. (2016). Determination method of retinoic acid using high performance liquid chromatography and application on the whitening night cream. In *Proceeding of the 2nd International Seminar and Conference on Global Issues (ISCoGI) 2016: European and Asian in the age of globalization: Cooperation and challenge* (Paper No. A.5, pp. A.5-1). Wahid Hasyim University. ISBN 978-602-8273-57-2. <http://www.iscogi.unwahas.ac.id>
- Erlan, E., Ahwan, & Qonitah, F. (2023). Analisis kandungan asam retinoat pada sediaan krim malam yang beredar di toko online Kota Surakarta. *JFST: Jurnal Farmasi Sains dan Kesehatan*, 1(1), 14-24.
- Gabriela, C. M., Linden, S., & Leswana, N. F. (2022). Analisis kadar asam retinoat dalam krim pemutih di pasar pagi Kota Samarinda dengan spektrofotometri UV-visible. *Jurnal Farmasi Etam*, 2(2). <https://doi.org/10.52841/jfe.v2i2>
- Hadriyati, A., Hartesi, B., & Fitri, S. (2020). Analisis asam retinoat pada krim pemutih malam yang beredar di klinik kecantikan Kota Jambi pada Kecamatan Jelutung. *Media Farmasi*, 17(1), 1-12.
- Htet, A. M., Thin, E. E., Saw, M. M., & Win, S. (2015). Chemical analysis of hydroquinone and retinoic acid contents in facial whitening creams. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.11.117>
- Indriaty, S., Hidayati, N. R., & Bachtiar, A. (2018). Bahaya kosmetika pemutih yang mengandung merkuri dan hidroquinon serta pelatihan pengecekan registrasi kosmetika di Rumah Sakit Gunung Jati Cirebon. *Jurnal Surya Masyarakat*, 1(1), 8. <https://doi.org/10.26714/jsm.1.1.2018.8-11>
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2013). Keputusan Kepala BPOM RI No. HK.00.05.4.1745 tahun 2013 tentang kosmetik. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Martono, S., Febriani, I., & Rohman, A. (2018). Application of liquid chromatography-photodiode array detector for analysis of whitening agents in cream cosmetics. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(5), 143-147. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8520>
- Mazroatul, L., Ulya, A. A., Supandi, & Mansur, U. (2019). Analytical methods validation of retinoic acid and hydroquinone using ultra high performance liquid chromatography in medicinal cream. *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal*, 1(1), 7-12.
- Nastiti, A.A., (2016), Analisis asam retinoat pada krim pemutih wajah menggunakan KLT dan KCKT, Thesis, Universitas Islam Bandung, Bandung.
- National Toxicology Program. (2012). Photocarcinogenesis study of retinoic acid and retinyl palmitate, US: Departement of Health and Human Service, 63-66.

- Nuraini, I., Iswandi, & Supriyadi. (2024). Development and validation of analysis methods for retinoids, arbutin, nicotinamide in HPLC cosmetics. *Jurnal Multidisiplin Madani (MUDIMA)*, 4(7), 939-948. <https://doi.org/10.55927/mudima.v4i7.10170>
- Oliveira, D. de, Andrade, D. F. de, Oliveira, E. G. de, & Beck, R. C. R. (2020). Liquid chromatography method to assay tretinoin in skin layers: Validation and application in skin penetration/retention studies. *Heliyon*, 6(e03098). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03098>
- Rahmayuni, E., Harmita, H., & 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), 87-92. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8913>
- Ravisankar, P., Navya, C. N., Pravallika, D., & Sri, D. N. (2015). A review on step-by-step analytical method validation. *IOSR Journal of Pharmacy*, 5(10), 7-19.
- Sari, A. I. N., & Kuntari, K. (2019). Penentuan kafein dan parasetamol dalam sediaan obat secara simultan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. *IJCA (Indonesian Journal of Chemical Analysis)*, 2(1), 20-27. <https://doi.org/10.20885/ijca.vol2.iss1.art3>
- Sofyani, C. M., Chaerunnisa, A. Y., & Rusdiana, T. (2018). Validasi metode analisis kromatografi cair kinerja tinggi untuk penetapan kadar uji disolusi terbanding tablet amoksisilin. *Farmaka*, 16(1), 324-330.
- Zain, F., Pertiwi, N. N., Lubis, M. S., & 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*, 4(3). <https://attractivejournal.com/index.php/bce/>