

## **Analisis Hidrokuinon Secara Spektrofotometri Sinar Tampak Dalam Sediaan Krim Malam NC-16 Dan NC-74 Dari Klinik Kecantikan LSC Surabaya**

**Carissa**

Jurusan Farmasi, Universitas Surabaya, Indonesia  
Ccha.carissa@gmail.com

**Abstrak** -Telah dilakukan penelitian terhadap sampel krim malam NC-16 dan NC-74 dari Klinik Kecantikan LSC Surabaya. Hasil uji kualitatif yang dilakukan dengan reaksi warna dengan menggunakan *Benedict's Reagent* dan *Ferri Chloride*, dan secara kromatografi lapis tipis (KLT) terhadap 2 sampel didapatkan data bahwa sampel krim malam NC-16 mengandung hidrokuinon dan NC-74 tidak mengandung hidrokuinon. Pada penelitian ini juga dilakukan uji kuantitatif secara spektrofotometri sinar tampak dengan menggunakan pereaksi floroglusinol yang didahului dengan validasi metode dan didapatkan hasil persen perolehan kembali berturut-turut adalah 104,73%; 98,87% dan 99,57% , KV = 0,47% dan hasil tersebut memenuhi persyaratan validasi metode analisis. Pada penetapan kadar didapatkan kadar hidrokuinon dalam sediaan krim malam NC-16 = 3,71% dan sediaan NC-74 tidak terdapat adanya hidrokuinon.

Kata kunci : hidrokuinon, spektrofotometer sinar tampak, krim malam

**Abstract** – A studied is on night cream sample NC-16 and NC-74 from LSC Beauty Clinic Surabaya. A qualitative with color reaction using Benedict's Reagent and Ferri Chloride, and thin-layer chromatography (TLC) toward 2 samples with result night cream NC-16 contains hydroquinones and NC-74 does not contain hydroquinones. Visible light spectrophotometry methods using the floroglusinol reagent was use for quantitative determination of hydroqionones in creams, preceded by validating methods and obtained resulting in retrieval percent recovery 104,73%; 98,87% and 99,57% , KV = 0,47% and this results meeting the requirements of validation methods analysis. Determination the levels hydroquinones, in preparation for NC-16 night cream resulted 3.71% and NC-74 there is no presence of hydroquinones.

Key words: visible light spectrophotometer, hydroquinones, night cream

### **PENDAHULUAN**

Sediaan kosmetik yang berfungsi sebagai pemutih kulit masih beredar sebagai kosmetik yang digemari, oleh karena itu bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai pemutih kulit banyak diteliti dan dikembangkan. Salah satu bahan pemutih kulit yang terkenal dan telah banyak digunakan adalah hidrokuinon (Draeos, 2006 dan Zhai, 2009). Hidrokuinon sebagai bahan aktif

pemutih kulit bekerja melalui mekanisme efek toksik hidrokuinon terhadap melanosit (sel tempat sintesis melanin/pigmen hitam pada kulit) dan melalui penghambatan melanogenesis (proses pembentukan melanin)(Westerhof dan Kooyers, 2005).

Menurut Peraturan BPOM dalam surat *PUBLIC WARNING/PERINGATAN* Nomor: KH.00.01.43.250-3 tanggal 11 Juni 2009 tentang kosmetik mengandung bahan berbahaya/bahan dilarang termasuk Hidrokuinon, dimana penggunaan bahan tersebut dalam sediaan kosmetik dapat membahayakan kesehatan dan dilarang digunakan. Hidrokuinon termasuk golongan obat keras yang hanya dapat digunakan berdasarkan resep dokter. Bahaya pemakaian obat keras ini tanpa pengawasan dokter dapat menyebabkan iritasi kulit, kulit menjadi merah dan rasa terbakar juga dapat menyebabkan kelainan pada ginjal, kanker darah dan kanker sel hati (Ditjen POM RI, 2009).

Tujuan penelitian yaitu pemeriksaan kadar hidrokuinon secara spektrofotometri sinar tampak yang didahului dengan validasi metode analisis yang meliputi: akurasi, presisi, linearitas, *LLOD* dan *LLOQ* (*Lower Limit of Detection* dan *Lower Limit of Quantitation*) untuk penetapan kadar hidrokuinon dalam sediaan krim malam NC-16 dan NC-74 dari klinik kecantikan LSC Surabaya menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis.

#### **METODE PENELITIAN**

##### **Alat**

Spektrofotometer (Cintra 101), Alat-alat gelas (labu ukur, beaker glass, gelas ukur dan pipet volume dengan berbagai ukuran) (Iwaki pyrex), Timbangan analitik Sartorius BL 2105 dan Sartorius CP 2250, Silika gel 60 F<sub>254</sub> (Merck), Termometer, Penangas air. Bejana (*chamber*) pengembang, Lampu UV (Camag).

##### **Bahan**

Hidrokuinon (p.a) (Merck), Krim malam pemutih NC-16 dan NC-74 dari Klinik Kecantikan LSC, Reagen FeCl<sub>3</sub> (Merck), Reagen Benedict (Natrium sitrat, Natrium Karbonat, CuSO<sub>4</sub>), Etanol 96% (p.a) (Mallinckrodt), Floroglusinol (p.a) (Merck), NaOH (p.a) (Merck), Metanol (p.a) (Merck), Kloroform (p.a) (Merck), N-Heksan (p.a) (Merck), Aseton (p.a) (Merck), Aquabidestilata (Otsuka)

## **METODE KERJA**

### **Identifikasi bahan aktif (hidrokuinon)**

- Reaksi warna hidrokuinon menggunakan  $\text{FeCl}_3$  terbentuk warna hijau dan *reagent benedict* akan berwarna merah.

### **Pembuatan Pereaksi**

#### **- Pembuatan Larutan Floroglusinol 1%**

Floroglusinol ditimbang secara seksama sebanyak 1,0 gram kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL. Selanjutnya ditambahkan etanol 96% hingga volumenya tepat 100,0 mL (Departemen Kesehatan RI, 1995).

#### **- Pembuatan Larutan NaOH 0,5 N**

NaOH ditimbang secara seksama sebanyak 20,0 gram kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 mL. Selanjutnya ditambahkan aquabidestilata hingga volumenya tepat 1000,0 mL (Departemen Kesehatan RI, 1995).

### **Pembuatan Eluen**

1. Sistem A, dibuat dari campuran metanol dan kloroform dengan perbandingan 1:1 (FI IV, 1995 dan Odumosu, 2010).
2. Sistem B, dibuat dari campuran n-heksan dan aseton dengan perbandingan 3:2 (BPOM, 2011 dan Siddique et al, 2012).
3. Sistem C, dibuat dari campuran metanol dan air dengan perbandingan 45:55 (Siddique et al, 2012).

Campuran larutan dari masing-masing sistem dimasukkan ke dalam bejana lalu bejana tersebut ditutup. Selanjutnya fase gerak tersebut didiamkan hingga bejana terjenuhi oleh fase gerak.

### **Pembuatan Larutan Baku**

Hidrokuinon baku dibuat dengan konsentrasi 1000 bpj, dari larutan baku ini dibuat larutan baku dibuat pengenceran 5 konsentrasi baku kerja.

### **Ekstraksi sampel**

Sampel sebanyak 1,5 gram di dalam *beaker glass* 25 mL. Tambahkan 15,0 mL etanol 96% v/v sedikit demi sedikit, kemudian campur. Homogenkan dalam tangas ultrasonik selama 10 menit. Setelah homogen tuang ke dalam labu ukur 25 mL. dan diambahkan etanol 96% v/v sampai tanda, lalu dihomogenkan.

Selanjutnya letakkan labu ukur dalam tangas es hingga terjadi pemisahan lemak selama lebih kurang 10 menit. Saring melalui kertas saring (BPOM, 2011).

**Uji Kualitatif Hidrokuinon metode Kromatografi Lapis Tipis** (ASEAN, 2005 dan BPOM, 2011)

1. Aktifkan lempeng pada suhu 100 °C selama 10 menit.
2. Jenuhkan bejana kromatografi dengan masing-masing larutan pengembang.
3. Totolkan secara terpisah, sejumlah volume sama (20 L) larutan baku, dan larutan uji. Penotolan dapat dilakukan dua kali.
4. Kembangkan lempeng dalam bejana kromatografi di ruang gelap pada suhu ruang hingga jarak rambat mencapai lebih kurang 15 cm dari titik penotolan.
5. Pindahkan lempeng, dan keringkan pada suhu ruang.
6. Amati lempeng di bawah penyinaran lampu UV 254 nm, dan tandai posisi bercak.
7. Hitung nilai Rf untuk masing-masing bercak.
8. Bandingkan nilai Rf bercak yang diperoleh dari larutan uji dengan larutan baku.

**Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Hidrokuinon dengan Penambahan Pereaksi Floroglusinol dalam NaOH 0,5 N**

Larutan baku kerja hidrokuinon sebanyak 0,5 mL ditambahkan dengan 2,0 mL pereaksi floroglusinol 1% dan 1,0 mL NaOH 0,5 N, kemudian dipanaskan dalam penangas air pada suhu 70°C selama 50 menit. Tabung reaksi kemudian didinginkan dalam air bersuhu 25°C, kemudian campuran larutan ditambahkan NaOH 0,5 N hingga volumenya 5,0 mL. Larutan dikocok hingga tercampur sempurna. Selanjutnya absorbansi larutan tersebut dibaca pada panjang gelombang 400-800 nm. Panjang gelombang maksimum dipilih berdasarkan nilai absorbansi tertinggi.

**Penentuan *Time Scanning***

Larutan hidrokuinon sebanyak 0,5 mL dimasukkan ke dalam lima tabung reaksi kemudian ditambahkan dengan 2,0 mL pereaksi floroglusinol 1% dan 1,0 mL

NaOH 0,5 N, kemudian dipanaskan dalam penangas air pada suhu 70°C selama 50 menit. Larutan tersebut kemudian didinginkan dalam air bersuhu 25°C, kemudian campuran larutan ditambahkan dengan NaOH 0,5 N hingga volumenya 5,0 mL dalam labu ukur. Selanjutnya dilakukan *time scanning* (gambar 1).

#### **Pembuatan Kurva Baku Hidrokuinon**

Larutan hidrokuinon baku kerja masing-masing konsentrasi sebanyak 0,5 mL dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan dengan 2,0 mL pereaksi floroglusinol 1% dan 1,0 mL larutan NaOH 0,5 N, lalu dipanaskan dalam penangas air pada suhu 70°C selama 50 menit. Tabung reaksi kemudian didinginkan dalam air bersuhu 25°C, selanjutnya campuran larutan ditambahkan NaOH 0,5 N hingga volumenya 5,0 mL lalu didiamkan. Selanjutnya masing-masing larutan dibaca absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Hasil absorbansi dari masing-masing konsentrasi baku kerja diplotkan kedalam regresi linear, sehingga diperoleh persamaan kurva baku  $Y = bx + a$ .

#### **Validasi Metode**

##### **- Ketepatan (*Accuracy*)**

Sampel krim ditimbang 50,0 mg, krim yang telah ditimbang disuspensikan dalam 5,0 mL etanol 96% lalu disaring dengan kertas saring ke dalam labu ukur 10,0 mL. Selanjutnya dipepet sejumlah larutan dan masukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan hidrokuinon baku sebanyak 0,5 mL dengan konsentrasi tertentu. Selanjutnya ditambahkan dengan 2,0 mL pereaksi floroglusinol 1% dan 1,0 mL NaOH 0,5 N, panaskan diatas tangas air pada suhu 70°C selama 50 menit lalu dinginkan pada air dengan suhu 25°C. Selanjutnya campuran larutan tersebut ditambahkan NaOH 0,5 N hingga volumenya 5,0 mL lalu didiamkan. Baca absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Hasil absorbansi kemudian dipakai untuk menghitung nilai perolehan kembali (persen *recovery*).

##### **- Linieritas (*Linearity*)**

Hasil absorbansi masing-masing konsentrasi pada kurva baku diplotkan ke dalam regresi linier sehingga diperoleh persamaan kurva baku yaitu  $Y = bx + a$  dan nilai

koefisien korelasinya (r). Selanjutnya Linearitas dihitung  $V_{x0}$ . Untuk linieritas, sebaiknya harga  $V_{x0} < 5\%$  (Yuwono dan Indrayanto, 2005).

- **LOD dan LOQ (*Limit of Detection dan Limit of Quantitation*)**

Batas deteksi dan batas kuantitasi dapat dihitung secara statistik melalui persamaan garis linear dari kurva baku. LOD dan LOQ dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi  $Y=bx+a$ ,

**Penetapan Kadar Hidrokuinon dalam Sampel Krim NC-16 dan NC-74**

Sampel krim ditimbang 50,0 mg, krim yang telah ditimbang disuspensikan dalam 5,0 mL etanol 96% lalu disaring dengan kertas saring ke dalam labu ukur 10,0 mL. Selanjutnya dipepet 1,0 mL larutan dan masukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan dengan 2,0 mL pereaksi floroglusinol 1% dan 1,0 mL NaOH 0,5 N, panaskan diatas tangas air pada suhu 70°C selama 50 menit lalu dinginkan pada air dengan suhu 25°C. Selanjutnya campuran larutan tersebut ditambahkan NaOH 0,5 N hingga volumenya 5,0 mL lalu didiamkan. Baca absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

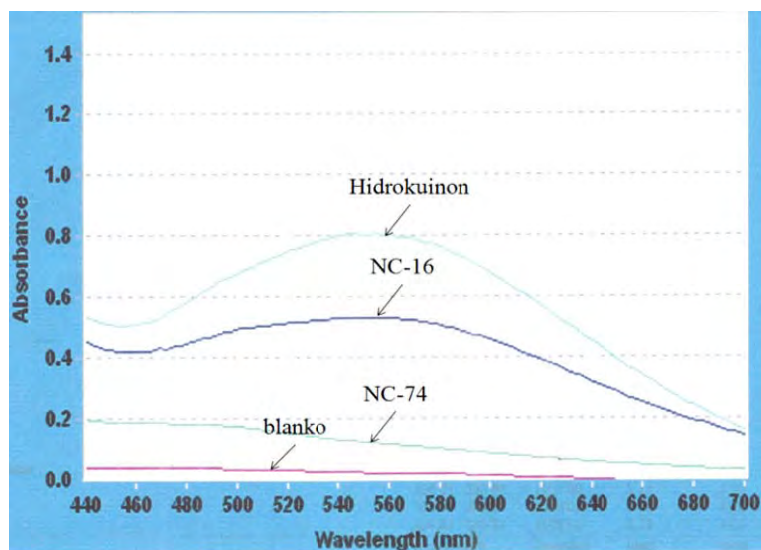
**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Hasil**

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Hidrokuinon dalam Sediaan Krim Malam NC-16 dan NC-74

No.	Pereaksi	Sediaan Krim Malam	Hasil Pengamatan	Hasil Berdasarkan Pustaka*	Keterangan
1.	<i>Benedict's Reagent</i>	NC-16	Merah	Merah	+
		NC-74	Tidak berwarna	Merah	-
2.	<i>Ferric Chloride</i>	NC-16	Hijau	Hijau	+
		NC-74	Tidak berwarna	Hijau	-

Keterangan \*: Moffat *et al.*,2004



Gambar 1. Profil Spektrum Sediaan Krim Malam NC-16 dan NC-74 ( $\lambda$  maks hidrokuinon = 550 nm)

Tabel 3. Hasil Identifikasi Hidrokuinon dalam Sediaan Krim Malam NC-16 dan NC-74

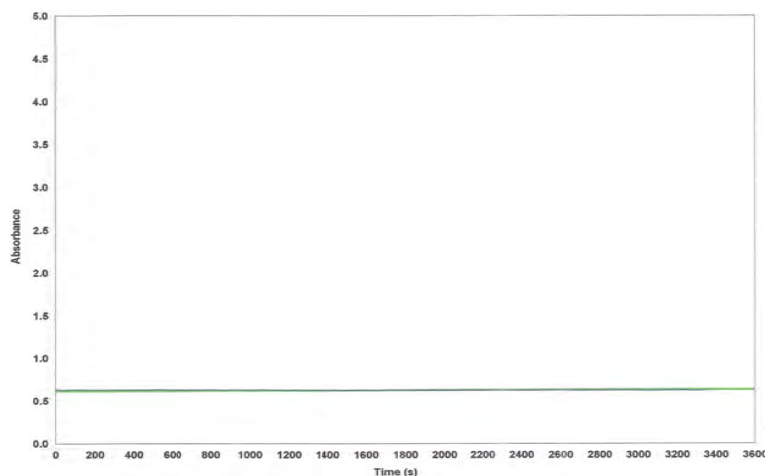
Fase Gerak	Zat	Bercak (cm)	Jarak Tempuh Eluen (cm)	Rf	Keterangan
Kloroform: metanol (1:1)	Baku Hidrokuinon	5,60	7	0,80	+
	Krim Malam NC-16	5,60		0,80	+
	Krim Malam NC-74	6,00		0,86	-
n-heksan: aseton (3:2)	Baku Hidrokuinon	2,80	7	0,40	+
	Krim Malam NC-16	2,80		0,40	+
	Krim Malam NC-74	5,60		0,80	-
metanol: air (55:45)	Baku Hidrokuinon	6,00	7	0,86	+
	Krim Malam NC-16	6,00		0,86	+
	Krim Malam NC-74	-		-	-

Tabel 4. Absorbansi Hidrokuinon Dengan Penambahan Reagen Floroglusinol 1% dalam NaOH 0,5 N Pada Panjang Gelombang Maksimum 550 nm

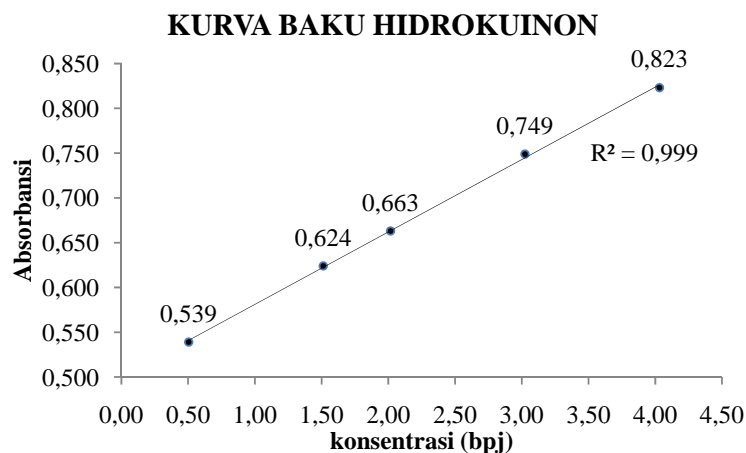
Konsentrasi Baku (bpj)	Absorbansi	$\lambda$ maks (nm)
0,40	0,533	550
0,60	0,547	550
0,80	0,566	550
1,21	0,597	550
1,51	0,621	550

Tabel 5. Absorbansi Hidrokuinon Pada Berbagai Selang waktu

Waktu (menit)	Konsentrasi Baku (bpj)	Absorbansi
0	1,51	0,617
5	1,51	0,618
10	1,51	0,621
15	1,51	0,630
30	1,51	0,630
40	1,51	0,629
50	1,51	0,631
60	1,51	0,631
—		SD = 0,006 = 0,626 KV= 0,97%

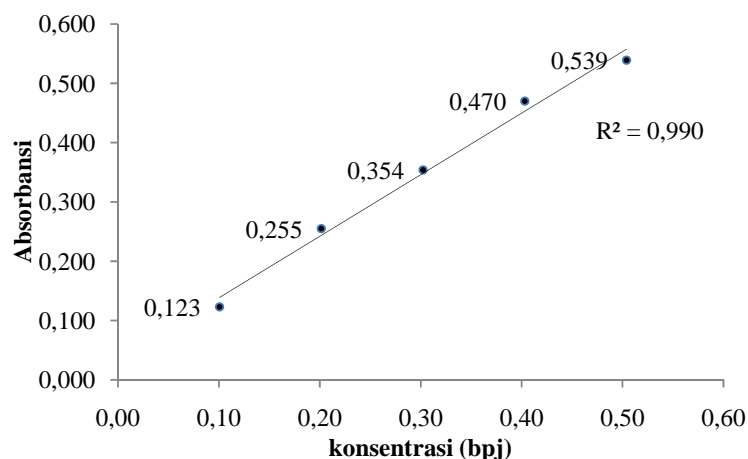


Gambar 2. Kurva Pengukuran Serapan Hasil Reaksi Hidrokuinon Dengan Floroglusinol pada Berbagai Selang Waktu



Gambar 3. Kurva Baku Hasil Pengamatan Nilai Absorbansi Hidrokuinon pada Berbagai Konsentrasi dengan  $\lambda_{maks}$  550 nm





Gambar 4. Kurva Baku Hidrokuinon untuk Penetapan LLOD dan LLOQ pada Panjang Gelombang Maksimum 550 nm

Tabel 4.9 Hasil Perhitungan % Recovery Dalam Sampel Sediaan Krim Malam NC-74

Kadar baku sesungguhnya (bpj)	A	Kadar teramati (bpj)	% Recovery
1,00	0,585	1,05	103,91%
	0,586	1,06	105,14%
	0,586	1,06	105,14%
2,52	0,701	2,48	98,50%
	0,702	2,49	99,06%
	0,702	2,49	99,06%
3,53	0,783	3,50	99,10%
	0,785	3,52	99,81%
	0,785	3,52	99,81%

Tabel 4.10 Hasil Penetapan Kadar Hidrokuinon dalam Sediaan Krim Malam NC-16

Replikasi	Kadar Hidrokuinon (%)	$\bar{x}$	SD	KV (%)
1	3,71	3,71	0	0
	3,71			
	3,71			
2	3,73	3,72	0,007	0,18
	3,73			
	3,72			
3	3,72	3,71	0,008	0,21
	3,70			
	3,70			

## PEMBAHASAN

Identifikasi kualitatif dengan menggunakan reaksi warna pada sampel krim NC-16 dan NC-74 dalam etanol direaksikan dengan *Benedict's Reagent* dan *Ferric Chloride*. Krim NC-16 ditambah 3-4 tetes *Benedict's Reagent* yang menghasilkan warna merah dan menggunakan *Ferric Chloride* yang menghasilkan warna hijau menandakan adanya gugus fenol (tabel 1), menunjukkan hasil yang positif sesuai pustaka. Krim NC-74 ditambah 3-4 tetes *Benedict's Reagent* tidak terbentuk warna merah dan menggunakan *Ferric Chloride* tidak menghasilkan warna hijau menunjukkan hasil yang negatif.

Pengukuran spektrum hidrokuinon dalam sediaan krim malam NC-16 dan NC-74 dengan penambahan 2,0 mL pereaksi floroglusinol 1% dan NaOH 0,5 N diamati pada daerah sinar tampak. Berdasarkan hasil pengamatan pada profil sediaan krim malam NC-16 dan NC-74 didapatkan adanya pergeseran batokromik dan hiperkromik. Yang diduga disebabkan adanya penambahan gugus fungsi ikatan rangkap yang bersifat kromofor. Pada panjang gelombang 550 nm profil spektrum hidrokuinon murni dan sampel NC-16 terlihat adanya puncak, sedangkan sampel sediaan krim malam NC-74 pada panjang gelombang 550 nm tidak menunjukkan puncak (gambar 2). sehingga dapat disimpulkan berdasarkan identifikasi kualitatif secara Spektrofotometri sinar tampak sediaan krim malam NC-74 tidak mengandung hidrokuinon.

Analisis hidrokuinon dengan metode kromatografi lapis tipis, fase diam silica gel F254 dan 3 sistem fase gerak. Pada sampel NC-74 dengan pembandingan hidrokuinon menggunakan eluen yang sama yaitu dengan eluen sistem A, B dan C memberikan harga Rf yang berbeda. Hasil penelitian secara KLT, berdasarkan hasil penelitian sampel krim malam pemutih NC-16 memiliki nilai Rf yang sama dengan baku hidrokuinon dan NC-74 tidak teridentifikasi adanya hidrokuinon karena memberikan nilai Rf yang berbeda dengan baku (pembandingan).

Identifikasi kuantitatif pada penelitian ini, dilakukan pengukuran hidrokuinon dengan penambahan reagen floroglusinol dan NaOH 0,5 N. Warna yang dihasilkan setelah penambahan pereaksi diikuti pemanasan dapat diukur di daerah spektrofotometri sinar tampak pada panjang 550 nm. Kondisi reaksi

optimum yang diperoleh pada percobaana dalah pada suhu 70<sup>0</sup>C dan waktu 50 menit, 2,0 mL floroglusinol 1% dan 1mL NaOH 0,5 N. Penentuan kestabilan warna menunjukkan warna stabil sampai 60 menit.

Uji validasi metode, didapatkan rata-rata persen *recovery* berturut-turut adalah 104,73%; 98,87% dan 99,57%. Data tersebut menunjukkan bahwa persen *recovery* memenuhi persyaratan validasi yaitu 80-120%. Pada percobaan ini diukur larutan standar 0,50; 1,51 ;2,02 ;3,02 dan 4,03 bpj. Dapat dilihat pada gambar 3, dari hasil perhitungan kurva baku tersebut diperoleh persamaan regresi hidrokuinon yaitu  $Y=0.505924939+0.078788578x$  dengan harga koefisien korelasi (r) adalah 0,999 dan nilai  $V_{xo}$  adalah 1,47% → menunjukkan bahwa memenuhi persyaratan validasi (Nilai  $V_{xo} < 5\%$ ),  $KV = 0,47\%$  didapatkan nilai LLOD (*Lower Limit of Detection*) dan LLOQ (*Lower Limit of Quantitation*) berturut-turut adalah 0.04 bpj dan 0.14 bpj.

Dari hasil penelitian ini didapatkan metode analisis memenuhi parameter validasi untuk penetapan kadar hidrokuinon dalam sediaan krim malam NC-16. Sehingga penggunaan krim malam NC-16 harus menggunakan resep dokter karena hidrokuinon termasuk golongan obat keras.

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

### **Kesimpulan**

1. Hasil validasi metode diperoleh  $KV = 0,47\%$  dan persen *recovery* berturut-turut 104,73%; 98,87% dan 99,57%. Hasil tersebut memenuhi persyaratan validasi metode analisis.
2. Berdasarkan uji kualitatif, secara organoleptis, reaksi warna dan penentuan profil hidrokuinon pada sediaan krim malam NC-16 dan NC-74, hanya sediaan NC-16 yang positif mengandung hidrokuinon dan diperoleh kadar hidrokuinon krim NC-16 adalah 3,71%.

### **Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kadar hidrokuinon dalam sediaan krim malam pemutih dari produk-produk kosmetik yang beredar dipasaran dan penelitian terhadap bahan aktif pemutih kulit berbahaya lainnya seperti merkuri.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amponsah D., 2010, Levels Of Mercury And Hydroquinone In Some Skin-Lightening Creams And Their Potential Risk To The Health Of Consumers In Ghana, Tesis, Department Of Chemistry: Kwame Nkrumah University Of Science And Technology.
- ASEAN. 2005. Identification and Determination Of Hydroquinone In Cosmetic Products By TLC and HPLC. ACM INO 03, Page 3 ± 5.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2011, *Hidrokinon Dalam Kosmetik*.: Jakarta.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2007. Kosmetik Mengandung Bahan Berbahaya dan Zat Warna Yang Dilarang : Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia No. HK.00.05.42.1018.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. 2011. Hidrokuinon. Sentra Informasi Keracunan Nasional : Jakarta.
- Chan CC, Lam H, Lee YC, dan Zhang XM, 2004, *Analytical Methode Validation and Instrumet Performance Verification*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 153.
- Charlín R, Barcaui CB, Bernard Kawa Kac BK, Soares DB, Fonseca RR, Abulafia LA, 2008, Hydroquinone-Induced Exogenous Ochronosis: A Report Of Four Cases And Usefulness Of Dermoscopy, *International Journal of Dermatology*, Vol. 47, 19–23.
- Day, R. A., dan Underwood, A. L., 2002, *Analisis Kimia Kuantitatif*. Edisi Keenam. Jakarta: Penerbit Erlangga. Hal. 394, 396-404.
- Deinstrop EH, 2007, *Applied Thin-Layer Chromatographyc*, 2<sup>nd</sup> editions, Published by WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim: German.
- Ditjen POM. (1979). *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Departemen kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Halaman 288-290, 747-748.

- Ditjen POM. (1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Halaman 167-168,1179.
- Department of Health and Human Services. 2009. Hydroquinone . Supporting Information for Toxicological Evaluation by the National Toxicology Program : U.S. Food & Drug Administration.
- Draelos ZD dan Thaman LA, 2006, *Cosmetic Formulation of Skin Care Products*, Taylor and Francis Group, United States of America, 205-206.
- Ermer J dan Miller JHMcB, 2005, *Method Validation in Pharmaceutical Analysis A Guide to Best Practice*, John Wiley & Sons Ltd,England, 200-212.
- Gandjar IG, Rohman A, 2007, *Kimia Farmasi Analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- García PL, Santoro M.M.I.R, Singh AK, Hackmann ERMK, 2007, Determination of Optimum Wavelength And Derivative Order In Spectrophotometry For Quantitation of Hydroquinone In Creams, *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences, Departament of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo* vol. 43, no. 3 (online), (<http://RFBC.com> diakses 30-04-2014)
- Gunzler H. dan Williams A., 2002, *Handbook of Analytical Techniques*, Weinheim: WILEY-VCH
- Harmita, 2004, Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. *Review Artikel. Majalah Ilmu Kefarmasian*: Volume I(3): hal.117-135.
- Harvey D, 2000, *Modern Analytical Chemistry, 6<sup>th</sup> editions*, United States of America:The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Huber L, 2007, *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*, 2<sup>nd</sup> edition, Interpharm, Informa Healthcare, New York, USA,5.

- ICH (*International Conference on Harmonization*), 2005, *validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*, [www.ich.org](http://www.ich.org). diakses pada 31 Mei 2014.
- Ibrahim S, Damayanti S, Riani Y, 2004, Penetapan Kecermatan dan Keseksamaan Metode Kolorimetri Menggunakan Pereaksi Floroglusin untuk Penetapan Kadar Hidrokuinon dalam Krim Pemucat. ITB:Bandung.
- Indriyanto G. dan Yuwono M., 2003, In Gazales, J.Ed., *Encyclopedia of Chromatography* (Marcell Dekker). Suplement.
- John A.D, 1999, *Lange's Handbook Of Chemistry*, 15<sup>th</sup> edition, Mcgraw-Hill, Inc., New York.
- Karamagi C, Owino T dan Katabira ET, 2001, Hydroquinone Neuropathy Following Use Of Skin Bleaching Creams: Case Report, *East African Medical Journal*, Vol. 78 No. 4, 223-224 (online), (<http://eastafricanmedicaljournal.com> diakses 30-04-2014)
- Khopkar, S. M., 2003, *Konsep Dasar Kimia Analitik*, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta.
- Kipngetch TE., Hillary M., Shadrack M., 2013, *Baraton Interdisiplinary Research Journal* Uv-Vis Analysis And Determination Of Hydroquinone In Body Lotions And Creams Sold In Retail Outlets In Baraton, KENYA- 3(1), 23-28.
- Kustantinah, 2011, *Metode Analisis Kosmetika*. Peraturan Kepala BPOM RI: Jakarta, 82.
- Moffat, et al., 2004, *Clarke'S Analysis Of Drug And Poisons*. Thirth edition Vol. 2, London: Pharmaceutical Press: London, 1115.
- Ningsih, A. U. 2009. Identifikasi Hidrokuinon dalam Krim Pemutih. Skripsi. Fakultas MIPA, USU:Medan.

- Nyiredy S, 2000, *Preparative Thin-Layer (Planar) Chromatography*, Academic Press, Hungary, 888-899.
- Olumide YM, Akinkugbe AO, Altraide D, Mohammed T, Ahamefule N, Ayanlowo S, Onyekonwu C, Essen, 2008, Campaign For Safe Cosmetics - Hydroquinone "Complications Of Chronic Use Of Skin Lightening Cosmetics", *International Journal of Dermatology* ( 4), 344.
- Odumosu P.O., T. O. Ekwe, 2010, Identification and spectrophometric determination of hydroquinone levels in some cosmetic creams, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* Vol. 4(5), pp. 231-234(online) <http://www.academicjournals.org/ajpp>
- Pamudji, J. S., Slamet, I., Suciati, T., dan Rahmat, M., 2000, Analisis Kualitatif dan Kuantitatif Senyawa Hidrokuinon dan Raksa dalam Krim Pemutih yang Beredar di Indonesia, Hasil Penelitian dan Kerja Sama Farmasi, FMIPA ITB dengan YLKI, Bandung.
- Prabawati, Ayu ID, Fatimawali, Yudistira A, 2012, Analisis Zat Hidrokuinon pada Krim Pemutih Wajah yang Beredar di Kota Manado, Skripsi, Universitas Sumatera, Program Studi Farmasi FMIPA UNSTRAT Manado.
- Qassim BB. dan Omaish SH., 2014, Development Of FIA System For The Spectrophotometric Determination Of Hydroquinone In Pure Material And Pharmaceutical Formulations, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(3):1548-1559.
- Ribas J, Schettini APM, Cavalcante MSM, 2010, Exogenous Ochronosis Hydroquinone Induced: A Report Of Four Cases, *An Bras Dermatol*, Anais Brasileiros De Dermatologia,85(5):699-703.
- Rouessac F dan Rouessac A, 2007, *Chemical Analysis Modern Instrumentation Methods and Techniques Second Edition*, John Wiley & Sons Ltd,England, 681-684.
- Salo P, 2007, Thin-Layer Chromatography with Ultraviolet and Mass Spectrometric Detection: From Preparative-Layer to Miniaturized Ultra-Thin-Layer Technique, Faculty of Pharmacy University of Helsinki, Finland.

- Seliem A.F. dan Khalil H.M, 2013, Sensitive Spectrophotometric Method For Determination Of Hydroquinone In Some Common Cosmetics In Najran Region In K.S.A., *Ultra Chemistry* Vol. 9(2), 221-228 (2013).
- Siddique, Saima dkk. 2012. Qualitative and Quantitative Estimation Of Hydroquinone In Skinwhitening Cosmetics. Scientific Research : Pakistan. *Journal Of Cosmetics, Dermatological Sciences And Applications*, 2012, 2, 224-228 Doi:10.4236/Jcdsa.2012.23042 Published Online September 2012 (<http://www.SciRP.org/journal/jcdsa>)
- Speight, JG, 2002, *Chemical And Process Design Handbook*, R. R. Donnelley & Sons, R. R. Donnelley & Sons:New York, 289-391.
- Sweetman SC, 2007, *Martindale 35<sup>th</sup> ed*, Published by The Pharmaceutical Press, UK, 2123-2124.
- Troy David, Beringer Paul, 2006, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 699.
- The United States Pharmacopeia, 2005, The Official Compendia Standards, The USP XXVII and The National Formulary XXIII, Convention Inc., Philadelphia 7; 929-930.
- United States Food and Drug Administration, 2006, *Skin Bleaching Drug Products for Over the Counter Product Use*, Proposed Rule (Report). 1978N-0065.
- Westerhof W Dan Kooyers TJ., 2005, Hydroquinone And Its Analogues In Dermatology – A Potential Health Risk, *Journal Of Cosmetic Dermatology*, Blackwell Publishing, (4): 55–59.
- Zhai, Hongbo., Maibach, Howard I., 2009, Skin Whitening Agent in *Handbook of Cosmetic Science and Tecnology*, Barel., Andre O., et all (editor), Informa HealthCare USA, Inc, 587-597.