

Formulasi Mikroemulsi Antioksidan Mengandung Minyak Jinten Hitam (*Nigella Sativa* Linn) dan Ekstrak Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum Burmanni* Ness Ex Bl).

¹Wulandari W Suherman, ²Sani Ega Priani, ³Amila Gadri

^{1,2,3}Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung.

Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116

e-mail: ¹wulandariws018@gmail.com, ²egapriani@gmail.com, ³amilagadriapt@gmail.com

Abstrak. Reaksi oksidasi yang berlebihan didalam tubuh dapat mengakibatkan terjadinya radikal bebas, jika terpapar pada kulit dapat mengakibatkan penuaan dini dan juga kanker kulit. Salah satu cara untuk melindungi kulit dari radikal bebas yaitu dengan penggunaan sediaan antioksidan. Minyak jinten hitam dan ekstrak kulit batang kayu manis (KBKM) diketahui memiliki aktivitas antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan mikroemulsi mengandung minyak jinten hitam dan ekstrak kulit batang kayu manis, dan menguji aktivitas antioksidan serta menguji kelembaban sediaan. Hasil ekstrak yang diperoleh dilakukan penapisan ekstrak, karakterisasi minyak jinten hitam, pengujian fenol total terhadap minyak jinten hitam dan ekstrak (KBKM), optimasi formula mikroemulsi minyak jinten hitam dengan lima variasi sediaan, evaluasi fisik sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam meliputi organoleptis, sentrifugasi dan freeze thaw. dibuat formula mikroemulsi ekstrak (KBKM) dan dilakukan evaluasi sifat fisik berdasarkan organoleptis, homogenitas, sentrifugasi freeze thaw, rheologi, pH, dan viskositas. Serta dilakukan juga uji aktivitas antioksidan dengan metode peredaman radikal bebas menggunakan DPPH dan uji kelembaban. Hasil penelitian menunjukkan formula mikroemulsi minyak jinten hitam dan formula mikroemulsi ekstrak (KBKM) memiliki aktivitas antioksidan dan formula mikroemulsi ekstrak (KBKM) memiliki peningkatan nilai kelembaban yang signifikan

Kata kunci : Minyak jinten hitam, Kulit batang kayu manis, mikroemulsi, DPPH.

A. Pendahuluan

Beberapa penelitian menunjukkan peran nyata radikal bebas dan senyawa oksigen reaktif (SOR) sebagai penyebab penyakit pada manusia (Lumkandaru dkk., 2012). Oksidasi lipida, DNA, protein dan karbohidrat oleh SOR pada akhirnya dapat merusak stuktur dan fungsi sel. Radikal bebas adalah atom atau molekul (kumpulan atom) yang memiliki elektron tidak berpasangan dan bersifat sangat reaktif (Lukmandaru dkk., 2012). Bila terpapar pada kulit, radikal bebas dapat mempercepat proses penuaan dini dan kanker kulit (Rowe dkk., 2010). Reaktivitas radikal bebas tersebut dapat dihambat dengan senyawa antioksidan.

Beberapa senyawa antoksidan sintetis seperti, *butylated hydroxyanisole* (BHA), *butylated hydroxytoluene* (BHT) telah dibatasi penggunaannya karena bersifat karsinogenik. Dengan meningkatnya kekhawatiran masyarakat terhadap bahan sintetis, membuat banyak orang yang memutuskan untuk kembali ke bahan alami untuk mencegah efek buruk dari senyawa antioksidan sintesis.

Kulit batang kayu manis (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl) memiliki aktivitas antioksidan, hal tersebut muncul karena kandungan sinamaldehyd yang tinggi dalam kulit batang kayu manis (Barnes dkk., 2002:135). Penelitian sebelumnya telah menguji aktivitas antioksidan dari ekstrak kulit batang kayu manis. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak kulit batang kayu manis memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat dengan nilai IC₅₀ sebesar 10,398 µg/ mL ± 0,075 (Priani dkk., 2014).

Selain kulit batang kayu manis, bahan alam lain yang memiliki aktivitas antioksidan adalah minyak jinten hitam dengan kandungan senyawa *thymoquinone* dan *p-cymene* yang memberikan aktivitas antioksidan (Goga dkk., 2012).

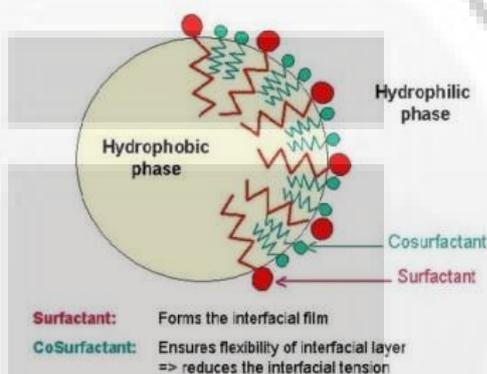
Pada penelitian ini minyak jinten hitam dan ekstrak kulit batang kayu manis akan dikombinasikan dan dibuat menjadi sediaan topikal dalam bentuk mikroemulsi. Mikroemulsi adalah sistem dispersi cair-cair dalam bentuk miselar dengan ukuran partikel 10-100 nm. Pembuatan sediaan mikroemulsi diharapkan dapat meningkatkan penetrasi senyawa antioksidan ke dalam kulit.

Minyak jinten hitam dijadikan sebagai fasa minyak dari sediaan mikroemulsi yang dibuat. Tujuan dari penelitian ini adalah membuat sediaan mikroemulsi mengandung minyak jinten hitam dan ekstrak kulit batang kayu manis, dan menguji aktivitas antioksidan.

B. Landasan teori

Mikroemulsi

Menurut stukturanya mikroemulsi dibagi menjadi minyak dalam air (m/a), air dalam minyak (a/m), dan mikroemulsi bikontinyu. Dalam mikroemulsi air dalam minyak (a/m) air didispersikan dalam fase minyak, sementara mikroemulsi minyak dalam air (m/a) terbentuk saat minyak didispersikan dalam fase air. Dalam sistem dimana jumlah minyak sebanding dengan air, mikroemulsi bikontinyu akan dihasilkan. (Muzzafar *dkk.*, 2013)



Dalam membuat sediaan mikroemulsi dibutuhkan beberapa komponen yang penting, diantaranya yaitu (Muzzafar *dkk.*, 2013) :

Fase minyak, Minyak yang banyak digunakan untuk formulasi mikroemulsi yaitu, etil oleat, asam oleat, isopropil miristat, minyak nabati. Fase air, fase air dapat mengandung unsur-unsur aktif *hydrophilic* dan bahan-bahan pengawet. Surfaktan, surfaktan digunakan untuk menurunkan tegangan permukaan dan dapat meningkatkan kestabilan partikel yang terdispersi.

Kulit Batang Kayu Manis

Kulit batang kayu manis (*Cinnamomum burmanni*) mengandung minyak atsiri 1- 3 %, dengan kandungan utamanya sinamaldehyd 60- 85%, tanin, damar, kalsium oksalat, fenol, metil eugenol, sinamalasetat, benzil benzoat, *caryophyllene* (Direktorat Obat Asli Indonesia., 2010: 91 dan Barnes., 2002:135).

Jinten Hitam

Didalam jinten hitam (*Nigella sativa L*) mengandung senyawa kimia didalamnya yaitu, *thymoquinone*, *dithymoquinone*, *thymol*, *p-cymene*, *α-tocopherol*, minyak atsiri, glukosida saponin, protein, alkaloid. (Tembhurne *dkk.*, 2014, dan Al-Naqeeb *dkk.*, 2009).

Antioksidan

Kerusakan oksidan terjadi karena rendahnya senyawa antioksidan didalam tubuh sehingga tidak dapat menyeimbangkan reaktivitas senyawa oksidan. Oleh karena itu dibutuhkan senyawa antioksidan yang memiliki mekanisme kerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang memiliki sifat oksidan (Winarsi., 2007). Berdasarkan penggolongannya antioksidan dibagi menjadi tiga, yaitu Antioksidan primer, berkerja dengan cara mencegah pembentukan senyawa radikal bebas baru, atau mengubah radikal bebas yang terbentuk menjadi molekul yang kurang reaktif. (Winarsi., 2007). Antioksidan sekunder, disebut juga sistem preventif. antioksidan non enzimatis berkerja dengan cara menangkap radikal bebas kemudian memecah reaktivitasnya (Winarsi., 2007). Antioksidan tersier, meliputi sistem enzim *DNA-repair* dan mentionin sulfoksida reduktase. Enzim ini berfungsi dalam perbaikan biomolekular yang rusak aktivitas radikal bebas yang dicirikan oleh rusaknya *single* dan *double strand*. Perbaikan kerusakan basa dalam mtDNA dan DNA inti yang diinduksi senyawa oksigen reaktif terjadi melalui perbaikan jalur eksisi basa. Eksisi basa terjadi dengan cara memusnahkan basa yang rusak, yang dilakukan oleh DNA glikosilase (Winarsi., 2007).

C. Hasil Penelitian

Pada awal penelitian dilakukan penapisan fitokimia terhadap ekstrak kulit batang kayu manis (KBKM) dengan tujuan untuk mengetahui senyawa-senyawa yang terkandung dalam ekstrak KBKM. Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui bahwa ekstrak KBKM mengandung senyawa senyawa alkaloid, flavonid, polifenol, kuinon, triterpenoid, tanin, monoterpen dan seskuiterpen. Yang menjadi senyawa target adalah senyawa sinamaldehyd. Dimana senyawa tersebut termasuk kedalam senyawa polifenolat yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, hal tersebut telah dibuktikan pada penelitian sebelumnya (Priani *dkk.*, 2014). Hasil penapisan fitokimia ekstrak dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Penapisan Fitokimia ekstrak kulit batang kayu manis

Penapisan fitokimia	Hasil	
	(-)	(+)
Alkaloid		√
Flavonoid		√
Polifenolat		√
Saponin	√	
Tanin		√
Steroid	√	
Triterpenoid		√
Kuinon		√
Monoterpen Seskuiterpen		√

Ket : (√) terdeteksi

Karakterisasi minyak jinten hitam (*Nigella sativa* Linn) dilakukan di Laboratorium Jasa Uji Fakultas Teknologi Industri Pertanian, Universitas Padjadjaran. Tujuan dari tahapan penelitian ini adalah untuk mengetahui kualitas dan mutu dari minyak jinten hitam tersebut. Parameter analisis yang dilakukan meliputi, bilangan penyabunan, bilangan asam, bilangan Iod, indeks bias, FFA dan kadar air. Hasil karakterisasi minyak jinten hitam dapat dilihat pada **Tabel 2**

Tabel 2 Hasil karakterisasi minyak jinten hitam

Parameter analisis	Hasil analisis	satuan analisis	Metode pengujian
Bilangan penyabunan	142,76	mg KOH/g	Titrimetri
Bilangan asam	58,73	mg KOH/g	Titrimetri
Bilangan Iod	79,68	mg iod/g/g	Titrimetri
Indeks bias	1,473	(-)	(-)
FFA	24,5	%	Titrimetri
Kadar air	3,12	%	SNI-01-2891-1992

Hasil analisis dari penetapan bilangan penyabunan menunjukan berat molekul lemak dan minyak secara kasar. Penetapan bilangan asam bertujuan untuk mengetahui banyaknya jumlah miligram potasium hidroklorida yang dibutuhkan untuk menetralkan asam bebas dalam 1 gram minyak. Penetapan bilangan Iod bertujuan untuk mengetahui banyaknya gram Iodium yang dapat di absorpsi oleh 100 gram Minyak atsiri dalam keadaan tertentu (Ketaren., 1985:132-170). Penetapan indeks bias bertujuan untuk penetapan minyak atsiri secara rutin dan ketepatan alat kerja praktek, dengan dilakukan perbandingan sinus sudut sinar jatuh dari sudut sinar pantul dari cahaya yang melalui suatu zat yang berada pada kisaran 1,3-1,7.

Pengujian kadar fenol dilakukan di Laboratorium Jasa Uji Fakultas Teknologi Industri Pertanian, Universitas Padjadjaran. Hal ini dilakukan untuk mengetahui kadar fenolik dari minyak jinten hitam dan ekstrak kulit batang kayu manis. Kandungan fenol total ditetapkan secara spektrofotometri pada panjang gelombang 725 nm, dengan menggunakan metode *Folin – Ciocalteu*. Dari hasil pengujian kadar fenol yang ada pada **Tabel 3** menunjukan bahwa senyawa golongan fenol banyak terdapat pada ekstrak kulit batang kayu manis, hal ini didasarkan pada komponen kimia senyawa sinamaldehyd yang tinggi pada kulit batang yaitu 60 – 85 % (Direktorat Obat Asli Indonesia., 2010:91).

Senyawa sinamaldehyd termasuk dalam golongan fenilpropanoid yang merupakan turunan senyawa fenol, sehingga dapat dikatakan semakin tinggi kadar fenol maka semakin tinggi pula aktivitas antioksidan (Sugiat *dkk.*, 2010). Hasil pengujian kadar fenol dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Hasil pengujian kadar total fenol

Parameter analisis	Hasil analisis
Total fenol minyak jinten hitam	31241,6 mg/kg
Total fenol ekstrak KBKM	151102,5 mg/kg

Optimasi formula mikroemulsi minyak jinten hitam (*Nigella sativa* Linn). Dibuat 5 jenis formula dengan berbagai variasi konsentrasi eksipien yang digunakan. Hasil formula mikroemulsi minyak jinten hitam dapat dilihat pada **Tabel 4**.

Tabel 4. Optimasi formula mikroemulsi minyak jinten hitam

Bahan	Konsentrasi (%)				
	FA	FB	FC	FD	FE
Minyak jinten	6	6	8	8	10
Croduret 40 LD	30	35	30	35	35
Gliserin	20	20	20	20	20
Propilenglikol	10	10	10	10	10
Aquadest ad	100	100	100	100	100
Hasil	Keruh	Jernih	Keruh	Jernih	Jernih

Sediaan mikroemulsi yang jernih dihasilkan pada formula FB, FD, FE. Dari hasil tersebut diketahui bahwa untuk menghasilkan mikroemulsi yang jernih dibutuhkan konsentrasi surfaktan yang cukup tinggi yakni 35%, sediaan mikroemulsi masih dapat terbentuk pada konsentrasi minyak 10%. Berdasarkan hasil tersebut formula FB, FD, FE dipilih untuk evaluasi organoleptis, sentrifugasi dan juga *freeze thaw*. Uji organoleptis bertujuan untuk melihat secara fisik formula mikroemulsi minyak jinten hitam dengan menggunakan panca indra. Pada uji sentrifugasi, sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam yang memiliki kestabilan yang baik, hal ini ditandai dengan tidak adanya pemisahan antara fase minyak dan fase air. Dari pengujian *freeze thaw* suhu 4°C dan 40°C dilakukan selama 5 siklus, tidak terjadi pemisahan fase pada sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan memiliki kestabilan yang baik. Hasil evaluasi formula mikroemulsi minyak jinten hitam dapat dilihat pada **Tabel 5**.

Tabel 5. Hasil evaluasi formula mikroemulsi minyak jinten hitam

Evaluasi	FB	FD	FE	
Organoleptis	Warna	Coklat	Coklat	Coklat
	Bau	Khas MJH	Khas MJH	Khas MJH
	Kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih
Sentrifugasi	Jam ke 1	Stabil	Stabil	Stabil
	Jam ke 2	Stabil	Stabil	Stabil
	Jam ke 3	Stabil	Stabil	Stabil
	Jam ke 4	Stabil	Stabil	Stabil
	Jam ke 5	Stabil	Stabil	Stabil
Freeze thaw	Siklus 1	Stabil	Stabil	Stabil
	Siklus 2	Stabil	Stabil	Stabil
	Siklus 3	Stabil	Stabil	Stabil
	Siklus 4	Stabil	Stabil	Stabil
	Siklus 5	Stabil	Stabil	Stabil

Dari hasil uji organoleptis, sentrifugasi dan *freeze thaw* dipilih formula FE untuk dijadikan formula mikroemulsi minyak jinten hitam yang ditambahkan ekstrak. Hal ini karena formula tersebut mengandung konsentrasi minyak paling tinggi sehingga diharapkan aktivitas antioksidan dari minyak jinten hitam lebih optimal.

Tabel 6. Formula mikroemulsi minyak jinten hitam + ekstrak kulit batang kayu manis

Bahan	FME Konsentrasi (%)
Minyak jinten hitam	10
Ekstrak KBKM	1
Croduret 40 LD	35
Gliserin	20
Propilenglikol	10
Tokoferol	0,03
Metil paraben	0,18
Etanol	5 mL
Propil paraben	0,02
Aquadest ad 100	100

Setelah didapat formula mikroemulsi minyak jinten hitam + ekstrak kulit batang kayu manis, selanjutnya dilakukan evaluasi sediaan mikroemulsi ekstrak meliputi uji organoleptis, homogenitas, sentrifugasi, *freeze thaw*, rheologi, dan uji kejernihan. Hasil evaluasi sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam + ekstrak ekstrak KBKM dapat dilihat pada **Tabel 7**

Tabel 7. Hasil evaluasi sediaan mikroemulsi ekstrak kulit batang kayu manis

Evaluasi	Mikroemulsi Ekstrak KBKM	
Organoleptis	Warna	Coklat
	Bau	Khas
	Kejernihan	Jernih
Homogenitas	Homogen	
Sentrifugasi	Stabil	
Freeze thaw	Stabil	
Rheologi	Tiksotropik	
Uji kejernihan (laser)	Jernih	

Pada hasil uji organoleptis, sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam + ekstrak KBKM memiliki warna coklat pada sediaan, berbau khas, dan memiliki tampilan sediaan yang jernih. Pada uji homogenitas, dilakukan dengan melihat sebaran partikel sediaan mikroemulsi dengan cara meletakkan sedikit bagian sediaan mikroemulsi di antara ke 2 buah kaca objek yang ditempelkan. Hasil dari pengamatan yang diperoleh dari sediaan mikroemulsi ekstrak kulit batang kayu manis, menunjukkan homogenitas yang baik.

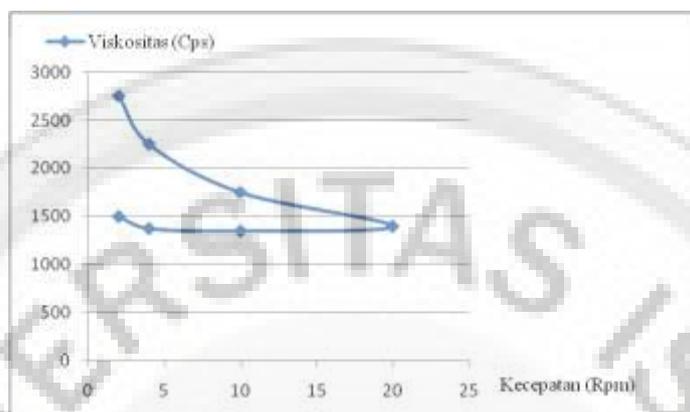
Pada uji sentrifugasi, Sediaan memiliki kestabilan yang baik, hal ini ditandai dengan tidak adanya pemisahan antara fase minyak dan fase air. Hasil uji sentrifugasi dapat dilihat pada **Tabel 7**

Uji *freeze thaw*, Selama pengujian tidak terjadi pemisahan fase pada sediaan mikroemulsi ekstrak kulit batang kayu manis. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan memiliki kestabilan yang baik. Hasil uji sentrifugasi dapat dilihat pada **Tabel 7**

Uji rheologi dilakukan untuk melihat tipe aliran sediaan mikroemulsi,

berdasarkan hasil rheogram sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam + ekstrak kulit batang kayu manis memiliki sifat alir tiksotropik, terlihat dari nilai viskositas yang berkurang seiring dengan meningkatnya kecepatan pengadukan tetapi sifat alirnya dipengaruhi oleh waktu. Hasil uji rheologi dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Gambar 1. Rheogram sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam + ekstrak kulit batang kayu manis



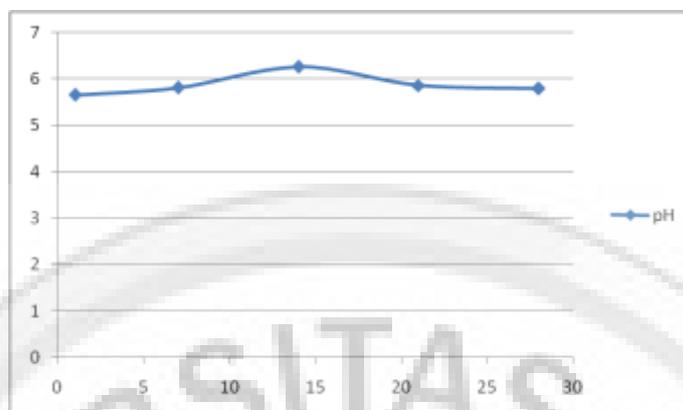
Uji kejernihan sediaan mikroemulsi ekstrak kulit batang kayu manis dengan mengarahkan laser sinar inframerah pada sediaan. Hasil dari evaluasi ini menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi ekstrak kulit batang kayu manis memiliki kejernihan yang baik. Hasil evaluasi kejernihan dapat dilihat pada **Gambar 2**

Gambar 2. hasil uji kejernihan sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam ekstrak KBKM



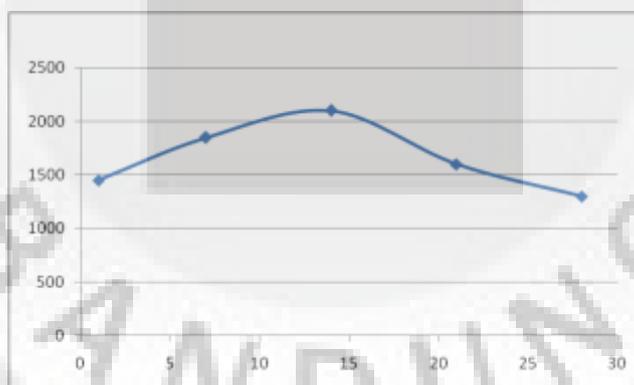
Pengukuran pH sediaan mikroemulsi dilakukan dengan bantuan alat pH meter (Mettler-Toledo), hasil yang diperoleh selama 28 hari, pH sediaan mikroemulsi yang mengandung minyak jinten hitam dan mikroemulsi mengandung minyak jinten hitam dan ekstrak kulit batang kayu manis ini sesuai dengan pH kulit wajah yaitu 4-6,5 (Jufri *dkk.*, 2006). Hasil pengukuran pH dapat dilihat pada **Gambar 3**.

Gambar 3. Hasil uji pH mikroemulsi minyak jinten hitam + ekstrak kulit batang kayu manis



Uji viskositas, dilakukan untuk melihat kekentalan dari sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam + ekstrak kulit batang kayu manis dan untuk melihat stabilitas konsistensi sediaan selama masa penyimpanan. Dari hasil uji viskositas sediaan terjadi perubahan nilai viskositas, namun dengan adanya perubahan nilai viskositas tidak menyebabkan adanya pemisahan fase dari kedua sediaan. Hasil pengujian viskositas dapat dilihat pada **Gambar 4**

Gambar 4 Hasil uji viskositas mikroemulsi minyak jinten hitam + ekstrak kulit batang kayu manis



Tahapan akhir yaitu menguji aktivitas antioksidan sediaan mikroemulsi, dengan menggunakan metode peredaman radikal bebas DPPH.

Prinsip dari metode ini didasarkan pada reaksi penangkapan atom hidrogen dari senyawa antioksidan oleh DPPH (Goga *dkk.*, 2012). Pengujian aktivitas antioksidan dilakukan terhadap sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam, mikroemulsi ekstrak kulit batang kayu manis, dan terhadap vitamin C sebagai pembanding.

Pengujian aktivitas antioksidan dilakukan didalam ruangan gelap untuk mendapatkan hasil yang akurat dan optimal. Larutan DPPH ditambahkan dengan larutan uji yang memiliki aktivitas antioksidan dengan perbandingan (1:1) , larutan tersebut akan mengalami perubahan warna ungu pekat menjadi warna kuning, hal ini menandakan adanya reaksi oksidasi, dimana larutan uji yang memiliki aktivitas antioksidan mendonorkan atom N kepada larutan DPPH sehingga larutan DPPH

tersebut berubah menjadi bentuk non radikal.

Kemampuan sediaan untuk menghambat radikal bebas dapat diketahui dari nilai IC_{50} . Hasil dari uji aktivitas antioksidan sediaan, diketahui bahwa sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam memiliki nilai IC_{50} $681,617 \pm 20,805$ pada sediaan mikroemulsi ekstrak kulit batang kayu manis memiliki nilai IC_{50} sebesar IC_{50} $659,804 \pm 54,515$ sedangkan pada vitamin C memiliki nilai IC_{50} sebesar $2,700 \pm 0,085$. Dari uji aktivitas antioksidan sediaan, diketahui bahwa baik sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam ataupun sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam + ekstrak kulit batang kayu manis memiliki aktivitas antioksidan. Mikroemulsi minyak jinten hitam yang ditambahkan ekstrak kulit batang kayu manis memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibanding yang minyak jinten hitam saja dilihat dari nilai IC_{50} nya yang lebih kecil. Larutan vitamin C yang digunakan sebagai pembanding memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} yang lebih rendah dibandingkan dengan sediaan mikroemulsi. Untuk melihat hasil uji aktivitas antioksidan dapat dilihat pada **Tabel 9**

Tabel 9. Hasil uji aktivitas antioksidan sediaan dan vitamin C

Sampel uji	IC 50 ± SD
Mikroemulsi minyak jinten hitam	$681,617 \pm 20,805$
Mikroemulsi ekstrak KBKM	$659,804 \pm 54,515$
Vitamin C	$2,700 \pm 0,085$

D. Kesimpulan

Sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam 10% dapat terbentuk pada konsentrasi surfaktan croduret 35%, dan kosurfaktan gliserin 20% serta propilenglikol propilenglikol 10%. Sediaan mikroemulsi minyak jinten hitam mengandung ekstrak kulit batang kayu manis 1% stabil secara fisik berdasarkan uji sentrifugasi dan *freeze thaw*. Sediaan mikroemulsi ekstrak kulit batang kayu manis memiliki nilai aktivitas antioksidan dengan nilai IC_{50} $659,804$ ppm.

Daftar Pustaka

- Barnes J., dkk., (2002). *Herbal Medicines A guidw for healthcare professionals*, second edition, Pharmaceutical Press, London.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (1979). *Materia Medika Indonesia*, Jilid III, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta.
- Goga, A., dkk., (2012) ' Phenolic Compounds and Antioxidant Activity of Extracts of *Nigella sativa* L', *Bulletin of the Chemists and Technologists of Bosnia and Herzegovina*, Vol 39.
- Jufri M., dkk., (2014) ' Formulasi Gameskan Dalam Bentuk Mikroemulsi', *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Desember, Vol. I No.3.
- Ketaren, S., (1985). *Pengantar Teknologi Minyak Atsiri*. Balai Pustaka : Jakarta
- Lukmandaru G., dkk., (2012). 'Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Kayu *Mangifera indica* L., *Mangifera foetida* Lour, dan *Mangifera odorata* Griff', *Jurnal Kehutanan*, Januari-Maret, Vol.IV No.1.

Rowe D.J., dan Guyurom, B (2010). *Enviromental and Genetic Factor in Facial aging in Twin* in. M . a. Farage , F.W. Miller dan Baibach (Eds) *Text book of aging skin*. German: spinger-Verlag 441-446.

