



PENGARUH JENIS BASIS DAN KONSENTRASI 5-FLUOROURASIL (5-FU) TERHADAP LAJU DIFUSI DALAM SEDIAAN KRIM

Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi

Disusun Oleh:
Syahruly Armada Jaya Ahmad
1404015354









PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF.DR.HAMKA
JAKARTA
2019

Skripsi dengan Judul

PENGARUH JENIS BASIS DAN KONSENTRASI 5-FLUOROURASIL (5-FU) TERHADAP LAJU DIFUSI DALAM SEDIAAN KRIM

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh :
Syahruly Armada Jaya Ahmad, NIM 1404015354

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		27/4 19
<u>Penguji I</u> Kori Yati, M.Farm., Apt.		19/3 19
<u>Penguji II</u> Anisa Amalia, M.Farm		12/3 2019
<u>Pembimbing I</u> Yudi Srifiana M.Farm., Apt.		12/3 2019
<u>Pembimbing II</u> Fitriani Mutmainah, SF.,Apt.		14/3 2019
<u>Mengetahui:</u> Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		19/3 19

Dinyatakan lulus pada tanggal: **16 Februari 2019**

ABSTRAK

PENGARUH JENIS BASIS DAN KONSENTRASI 5-FLUOROURASIL (5-FU) TERHADAP LAJU DIFUSI DALAM SEDIAAN KRIM

Syahruly Armada Jaya Ahmad
1404015354

5-FU topikal memiliki kemampuan sebagai terapi yang penting dalam berbagai kondisi dermatologi termasuk Karsinoma Sel Skuamosa (KSS). Di Indonesia 5-FU hanya tersedia dalam bentuk injeksi yang diindikasikan untuk terapi tumor. Efektivitas 5-FU dapat ditingkatkan dengan dibuat dalam sediaan krim. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jenis basis dan perbedaan konsentrasi 5-FU terhadap laju difusi 5-FU dalam sediaan krim secara *in vitro* menggunakan Sel Difusi. Krim dibuat menjadi 4 formula, F1 dan F2 menggunakan basis *emulgide*, F3 dan F4 menggunakan basis *Vanishing*. F1 dan F3 memiliki konsentrasi zat aktif 1%, F2 dan F4 memiliki konsentrasi zat aktif 5%. Tiap formula diuji difusi secara *in vitro* dan dianalisa dengan ANOVA dua arah. Pada formula 4 terjadi ketidakstabilan krim ditandai dengan terbentuknya *creaming*. Hasil Persentase 5-FU yang terdifusi dari krim masing-masing $42,5019 \pm 0,26 \%$; $51,8117 \pm 0,74 \%$; $65,7171 \pm 0,13 \%$; dan $62,7456 \pm 0,33 \%$ dengan kinetika laju difusi mengikuti *Korsmeyer-Peppas* dengan nilai n kurang dari 0,43 yang menunjukkan difusi mengikuti hukum fick 1. Sehingga dapat disimpulkan formula dengan basis *vanishing* memiliki jumlah kumulatif 5-FU yang paling tinggi dengan $65,7171 \pm 0,13 \%$ dan mengikuti kinetika laju difusi *Korsmeyer-Peppas*.

Kata kunci : Krim, 5-Fluorourasil, Laju difusi, *vanishing cream*, *emulgide cream*.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, puji serta syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkat rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan judul **“PENGARUH JENIS BASIS DAN KONSENTRASI 5-FLUOROURASIL (5-FU) TERHADAP LAJU DIFUSI DALAM SEDIAAN KRIM”**.

Tujuan penulisan skripsi ini adalah untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta. Penulis menyadari bahwa, banyak pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini. Oleh karena itu, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
4. Ibu Ari Widayanti, M.Farm., Apt., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
5. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
6. Ibu Yudi Srifiana, M.Farm., Apt., selaku Pembimbing Akademik Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA dan Pembimbing I yang selalu membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan dukungan dan motivasi, serta pengorbanan waktu, tenaga, dan pikiran saat penulisan skripsi ini.
7. Ibu Fitriani Mutmainah, SF., Apt., selaku Pembimbing II yang senantiasa selalu sabar dalam membimbing.
8. Ibu Almawati Situmorang M.Farm., Apt., selaku kepala laboratorium Farmasi dan Sains UHAMKA, dan Ibu Anisa Amalia, M.Farm., Ibu Rahmah Elfiyani, M.Farm., Apt., selaku penanggung jawab laboratorium Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta beserta seluruh staff laboratorium dan seluruh dosen di Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA yang telah memberikan dorongan semangat dan secara langsung maupun tidak langsung telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini.
9. Seluruh staff dan karyawan TU serta civitas kampus yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terimakasih atas bantuannya dalam mengurus administrasi selama masa kuliah hingga saat ini.
10. Ibu Dr. Dra. Rizka Andalusia, Apt., MPharm., MARS., yang kesempatan meneliti di Rumah Sakit Kanker Dharmais.
11. Ibu Dra. Yuri Permatasari, Apt., MARS., sebagai Kepala Instalasi Farmasi Rumah Sakit Kanker Dharmais.
12. Ibu Yudith Mamenoh M TTK dan seluruh staff produksi farmasi yang membantu membuat sediaan krim 5-FU.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini, untuk itu diharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membacanya.

Jakarta, 16 Februari 2019

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
A. Landasan Teori	3
1. Kulit	3
2. 5-Flourourasil	4
3. Krim	6
4. <i>Emulgide cream</i>	6
5. <i>Vanishing cream</i>	6
6. Difusi	6
7. Uji laju difusi menggunakan sel Difusi Franz secara <i>in vitro</i>	7
8. Model kinetika pelepasan obat	8
9. Monografi bahan	9
B. Kerangka Berpikir	12
C. Hipotesis	12
BAB III METODELOGI PENELITIAN	13
A. Tempat dan Waktu Penelitian	13
1. Tempat Penelitian	13
2. Waktu Penelitian	13
B. Pola Penelitian	13
C. Prosedur Penelitian	13
1. Alat dan bahan	13
2. Formulasi krim	14
3. Pembuatan sediaan krim	14
4. Evaluasi fisik sediaan krim	14
5. Penetapan kadar	16
6. Pembuatan kurva kalibrasi 5-FU dalam dapar fosfat ph 7,4	17
7. Uji difusi secara <i>in vitro</i>	17
8. Analisa model kinetika laju difusi	18
9. Analisa data	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	19
A. Hasil Evaluasi Fisik Sedian Krim	19
1. Hasil Pengamatan Organoleptis	19
2. Hasil Pengukuran pH	19
3. Hasil Pengamatan Viskositas dan Rheologi	21

	Halaman
4. Hasil Pengamatan Homogenitas	26
5. Hasil Pengamatan Tipe Krim	27
6. Hasil Pengamatan Daya Sebar	28
B. Penetapan Kadar	29
1. Hasil Kurva Serapan 5-Fluorourasil dalam larutan Aqua bidest	29
2. Hasil Kurva Kalibrasi 5-Fluorourasil dalam Larutan Aqua bidest	29
3. Hasil Penetapan Kadar	30
C. Kurva Kalibrasi 5-FU dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	31
1. Hasil Kurva Serapan 5-FU dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	31
2. Hasil Kurva Kalibrasi 5-FU dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	31
D. Hasil Uji Difusi Krim 5-FU secara <i>In Vitro</i>	32
E. Model Kinetika Laju Difusi Krim 5-FU	33
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	36
A. Simpulan	36
B. Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	39



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula Krim	14
Tabel 2. Hasil Pengamatan Organoleptis Krim 5-FU	19
Tabel 3. Hasil Pengamatan Homogenitas Krim 5-FU	26
Tabel 4. Hasil Pengamatan Tipe Krim 5-FU	27
Tabel 5. Hasil pengamatan Daya Sebar Krim 5-FU	28
Tabel 6. Hasil Kurva Kalibrasi 5-FU dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	31
Tabel 7. Jumlah Kumulatif 5-FU yang Terdifusi	34
Tabel 8. Kinetika Laju Difusi	34
Tabel 9. Pengamatan Hasil pH Krim 5-FU	42
Tabel 10. Hasil Pengujian Viskositas Krim 5-FU	42
Tabel 11. Hasi Persentase 5-FU yang Terdifusi dari Sediaan Krim	47



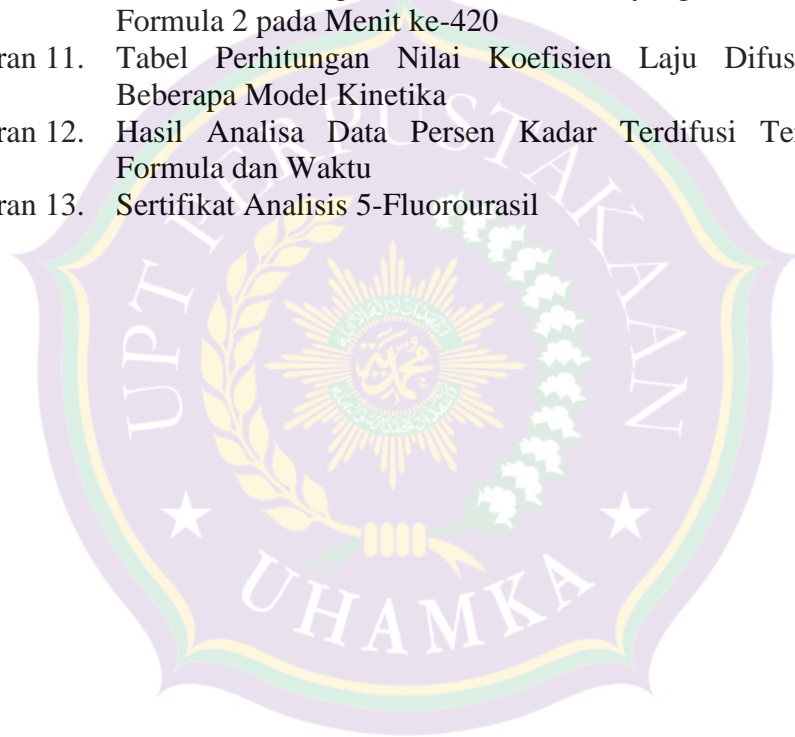
DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur 5-Fluorourasil	4
Gambar 2. Grafik Hasil Pengukuran pH Krim 5-FU	19
Gambar 3. Hasil Pengukuran Viskositas Krim 5-FU	21
Gambar 4. Grafik Sifat Alir Formula 1	22
Gambar 5. Grafik Sifat Alir Formula 2	23
Gambar 6. Grafik Sifat Alir Formula 3	24
Gambar 7. Grafik Sifat Alir Formula 4	25
Gambar 8. Grafik Hasil Penetapan Panjang Gelombang 5-FU Maksimum	29
Gambar 9. Kurva Kalibrasi 5-FU dalam Larutan Aqua bisest	30
Gambar 10. Hasil Penetapan Kadar 5-FU	30
Gambar 11. Grafik Hasil Penetapan Panjang Gelombang 5-FU Maksimum	31
Gambar 12. Hasil Persen Difusi Krim 5-FU	33
Gambar 13. Hasil Pengamatan Tipe Krim Metode Warna	43
Gambar 14. Penampilan Krim 5-FU	44
Gambar 15. COA 5-FU	66



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kegiatan Penelitian	39
Lampiran 2. Bagan Perhitungan Kurva Kalibrasi Standar 5-FU dalam Aquabidest	40
Lampiran 3. Bagan Perhitungan Kurva Kalibrasi Standar 5-FU dalam Dapar Fosfat pH 7,4 pada Berbagai Konsentrasi	41
Lampiran 4. Data Hasil Uji Evaluasi pH dan Viskositas	42
Lampiran 5. Hasil Pengamatan Tipe Krim Metode Warna	43
Lampiran 6. Sediaan Krim 5-FU	44
Lampiran 7. Contoh Perhitungan Kadar	45
Lampiran 8. Pembuatan Dapar Fosfat pH 7,4	46
Lampiran 9. Tabel Hasil Persentase 5-FU yang Terdifusi dari Sediaan Krim Selama 7 Jam	47
Lampiran 10. Contoh Perhitungan Persentase 5-FU yang terdifusi dari Formula 2 pada Menit ke-420	48
Lampiran 11. Tabel Perhitungan Nilai Koefisien Laju Difusi dari Beberapa Model Kinetika	49
Lampiran 12. Hasil Analisa Data Persen Kadar Terdifusi Terhadap Formula dan Waktu	52
Lampiran 13. Sertifikat Analisis 5-Fluorourasil	66



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

5 fluorourasil (5-FU) pertama kali digunakan sejak tahun 1957 sebagai obat antitumor (Fox M *et al.* 2012). 5 fluorourasil (5-FU) merupakan analog pirimidin yang memiliki atom F stabil pada atom H posisi 5 pada cincin urasil. Senyawa ini berfungsi sebagai antimetabolit yang memiliki struktur mirip timidin yang akan menghalangi timidilat sintase dan menghambat proses sintesis DNA dalam siklus sel sehingga sel yang terinfeksi atau sel kanker akan berhenti mitosis dan mati (Sweetman S C 2009). Di Indonesia 5-FU hanya tersedia dalam bentuk injeksi yang diindikasikan untuk terapi tumor pada kolon, rektum, payudara, lambung dan pankreas (Hardjasaputra *et al.* 2002). 5-FU topikal memiliki kemampuan sebagai terapi yang penting dalam berbagai kondisi dermatologi termasuk Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) (Fox M *et al.* 2012). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengembangkan 5-FU ini dalam sediaan topikal, salah satunya dalam bentuk krim.

Krim adalah bentuk sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai (Depkes 1995). Kelebihan krim dibandingkan salep karena daya tarik estetikanya, mudah menyebar dengan rata, mudah diserap ke dalam kulit jika digosokkan, mampu melekat pada permukaan kulit dalam waktu yang cukup lama, dan mudah dicuci (Lachman *et al.* 1989). Tipe krim ada dua yaitu tipe air dalam minyak (A/M) dan krim tipe minyak dalam air (M/A). Krim dibuat dengan menambahkan zat pengemulsi yang umumnya berupa surfaktan anionik, kationik dan nonionik (Agoes 2008).

Penelitian ini menggunakan dua tipe basis krim yaitu *emulgide cream* dan *vanishing cream*. Kedua basis krim tersebut dipilih karena beberapa kelebihan yang dimilikinya. *emulgide cream* merupakan krim tipe minyak dalam air yang tidak terpengaruh oleh konsentrasi elektrolit yang moderat dan stabil pada rentang pH yang luas (Rowe *et al.* 2012). *Vanishing cream* merupakan krim tipe minyak dalam air yang mengandung asam stearat dan trietanolamin. Asam stearat dengan trietanolamin akan membentuk krim tipe minyak dalam air yang stabil dan halus

(Rowe *et al.* 2012). Basis merupakan komponen penting dalam sediaan krim yang dapat mempengaruhi sifat fisik dan pelepasan zat aktif (Joenoos 2006).

Kecepatan pelepasan zat aktif ditentukan oleh aktivitas termodinamika yang terkait formulasi, dan hal ini dapat diperlihatkan dengan menggunakan suatu sistem sel difusi yang umumnya digunakan pada daya penetrasi obat pada kulit secara *in vitro* (Witt & Buck 2003). Studi penetrasi kulit secara *in vitro* dilakukan untuk mengukur kecepatan dan jumlah senyawa yang melewati kulit, di mana hal tersebut bergantung pada obat, bentuk sediaan, bahan eksipien, bahan peningkat penetrasi, dan variabel formulasi lainnya. Salah satu cara metode *in vitro* untuk mengukur jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit yaitu dengan menggunakan sel difusi *Franz* yang terbagi atas 2 kompartemen yaitu kompartemen donor dan kompartemen reseptor yang terpisah oleh suatu pelapis atau potongan kulit (Thakker dan Chern 2003). Berdasarkan latar belakang tersebut maka akan dilakukan uji laju difusi untuk melihat laju difusi 5-FU dalam basis krim yang berbeda menggunakan sel difusi *Franz*.

B. Perumusan Masalah

Pada penelitian ini akan digunakan 2 basis krim yang berbeda yaitu *emulgide cream* dan *vanishing cream* dan menggunakan 2 konsentrasi 5-FU. Dalam krim, basis merupakan komponen penting yang bisa mempengaruhi sifat fisik dan pelepasan zat aktif (Joenoos 2006). Permasalahan pada penelitian ini adalah apakah jenis basis krim dan perbedaan konsentrasi 5-FU dapat mempengaruhi laju difusi 5-FU dalam sediaan krim?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh jenis basis dan perbedaan konsentrasi 5-FU terhadap laju difusi 5-FU dalam sediaan krim menggunakan sel difusi *Franz*.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah didapatkannya data laju difusi dari sediaan krim 5-FU yang memiliki basis yang berbeda. Penelitian ini juga diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan untuk keperluan perkembangan teknologi sediaan farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2008. *Pengembangan Sediaan Farmasi*. Edisi Revisi dan Perluasan. Bandung: ITB. Hlm : 124.
- Ansel, H.C. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi Keempat. Jakarta: Universitas Indonesia Press. Hlm :513.
- Brown, Robin G, Tony B. 2005. *Dermatologi Edisi Kedelapan*. Editor: A. Safitri. Erlangga. Jakarta. Hlm : 8.
- Cahyati Astiti Noer, Ekowati Dewi, Harjanti R. 2015. Optimasi Kombinasi Asam Stearat dan Triethanolamin dalam Formula Krim Ekstrak Daun Legetan (*spilanthus acmella* L.) sebagai Antioksidan secara *Simplex lattice design*. Dalam: *Jurnal Farmasi Indonesia*. Jakarta. Hlm : 1-10.
- Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. 2010. Review: Kinetic Modeling on Drug Release From Controlled Drug Delivery System. Dalam: *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Reserch*. Vol. 67 No. 3. Hlm: 217-223.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm : 33.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm : 112, 1039-1040.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Hlm : 466.
- Emma S K, Iskandarsyah, Praptiwi. Evaluasi, Uji Stabilitas Fisik dan Sineresis Sediaan Gel yang Mengandung Minoksidil, Apinegin dan Perasan Herba. *Bul. Penelitian Kesehatan*. 2014;42(4):213-222
- Fox M, Helfich Y, Kang S. 2012. *Other Topical Medication*, Editor: Bologna JL, Jorizzo JL, Scaffer JV. *Dermatology*. Third edit. Elsevier Saunders. London. Hlm : 2159-2160.
- Hardjasaputra SLP, Budipranoto G, Sembiring SU, Kamil HI. 2002. *Data Obat di Indonesia*. Jakarta: Grafidian Media Press. Hlm : 1045.
- Joenoel N Z 2006. *Resep Yang Rasional*, Jilid 2, Surabaya: Airlangga University Press.
- Lachman L, Liberman HA, Kanig JL. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri Jilid 2*, Edisi III. Diterjemahkan oleh Siti S. UI Press. Jakarta. Hlm : 1029-1087, 1091-1143.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. 1989. *Teori dan Praktek Farmasi Industri I*. Edisi ketiga. Jakarta: Universitas Indonesia Press. Hlm : 266, 305.
- Liberman H, M.M Rieger, and G. S. Banker. 1998. *Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems*. Vol I. Marcel Dekker Inc., New York and Basel.

- Martin A, Swarbick J, Cammarata A, 1993. *Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Kimia Fisik Dalam Ilmu Farmasetik*. Edisi 3, Terjemahan: Yoshita. UI Press. Jakarta. Hlm : 1144-1145, 1151, 1154.
- Moore A. 2009. Clinical applications for topical 5-fluorouracil in treatment of dermatological disorders. *J Dermatolog Treat.* **20**(6):328-335.
- Ortiz R, Prados J, Melguizo C, Arias JL, Ruiz MA, Alvarez PJ, Caba O, Luque R, Segura A, Aranega A. 2012. 5-Fluorouracil-loaded poly nanoparticles combined with phage E gene therapy as a new strategy against colon cancer. *International Journal of Nanomedicine*. Hlm : 95-107.
- Oslo A, Hoover J E. 1975. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Fifteenth Edition. Mach Publishing Company. Easton. Pennsylvania
- Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, dan Fenton ME. 2012. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Seventh Edition. Pharmaceutical Press. USA. Hlm : 324, 500, 702, 735, 800, 865, 880, 891.
- Sinko PJ. 2015. *MARTIN: Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika*. Edisi 5. EGC. Jakarta. Hlm. 498, 513, 514, 537, 538, 641, 646, 647.
- Sweetman SC. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*, Thirty Sixth Edition. Pharmaceutical Press. New York.
- Swinehart J, Sperling M, Philips S, et al. 1997. *Intralesional Fluorouracil/Epinephrine Injectable Gel For Treatment of Condylomata Acuminata*. A phase 3 clinical study: Arch Dermatol. Hlm : 133
- Syahrir C. 2018. Penetapan Kadar Simultan Binary Mixture Kloramfenikol dan Prednisolon dalam Sediaan Krim dengan Metode Spektrofotometri Ultraviolet secara Mean Centering of Ratio Spectra (MCR). *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, Medan. Hlm : 27.
- Thankker KD, Chem WH. 2003. Development and Validation of In Vitro Release Test for Semisolid Dosage Forms-Case Study. *Dissolution Technologies* 2003. Hlm : 10-15.
- Tranggono, I.R dan Latifa, F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. PT Gramedia Pustaka Utama. Jakarta . Hlm : 11-13.
- Wasitaatmadja, M.S. 1997. *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. Universitas Indonesia Press. Jakarta. Hlm : 3-8, 196-198.
- Werschler P. Considerations for Use of Fluorouracil cream 0.5% for the Treatment of Actinic Keratosin in Elderly. *J Clin Arsthet Dermatol.* 2008;1(2):22-7.
- Witt K and Buck D. 2003. Studying In Vitro Skin Preparation and Drug Release to Optimize Dermatological Formulations. Dalam: *Dow Pharmaceutical Sciences*. Hlm : 22-2.