

FORMULASI SERUM LIPOSOM ANTOSIANIN DARI KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocereus polyrhizus*) UNTUK ANTIAGING

Ungsari Rizki Eka Purwanto¹, Lilies Wahyu Ariani¹, Anastasia Setyopuspito
Pramitaningastuti¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi Semarang”

Email: ungsari.farmasi@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian mengenai pemanfaatan limbah kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) saat ini telah banyak dilakukan, salah satunya adalah aktivitasnya sebagai antioksidan yang dapat bermanfaat sebagai kosmetik antiaging. Kesulitan dalam mempertahankan kandungan antosianin pada sediaan adalah hal yang paling sering ditemui. Potensinya sebagai antioksidan sering menurun seiring dengan penurunan kadar antosianin. Formulasi bentuk liposom merupakan salah satu cara yang dapat diaplikasikan untuk mengatasi keterbatasan stabilitas antosianin kulit buah naga merah yang mudah rusak oleh faktor lingkungan. Teknologi liposom juga telah terbukti efektif sebagai sistem penghantaran obat melalui kulit. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengoptimasi komponen penyusun liposom antosianin kulit buah naga merah yang terdiri dari lesitin soya dan kolesterol untuk memperoleh penyerapan antosianin kulit buah naga merah yang maksimal. Optimasi liposom tersebut menggunakan metode optimasi *Simplex Lattice Design* dengan bantuan *software Design Expert 10.0*. Respon uji yang digunakan untuk optimasi liposom adalah persentase efisiensi penyerapan antosianin dan pH. Hasil menunjukkan, liposom yang paling optimum adalah liposom dengan komponen kolesterol dibanding lesitin = 0,647 : 0,353 dan terhidrasi oleh fase air dapar fosfat pH 7,4. Formula optimum memiliki rata-rata distribusi ukuran partikel sebesar 270,7 nm. Formula optimum yang didapat kemudian dimasukkan ke dalam basis serum sehingga menjadi sediaan serum liposom. Serum atau biasa disebut konsentrat, mengandung substansi aktif biologis sepuluh kali lebih banyak dibandingkan sediaan topikal lain, sehingga lebih cepat dan lebih efektif. Pengujian aktivitas antiaging serum liposom antosianin kulit buah naga merah dilakukan dengan pengujian aktivitas antioksidan secara invitro dengan metode DPPH. Hasil uji iritasi menunjukkan semua sediaan termasuk basis tidak menimbulkan iritasi pada hewan uji. Hal tersebut dilakukan untuk menjamin sediaan serum liposom yang dihasilkan dapat berkhasiat, bersifat aman, dan tidak menimbulkan erhytoma maupun udema bila diaplikasikan pada kulit.

Kata Kunci: liposom, serum, kulit buah naga merah, antosianin, *antiaging*

ABSTRACT

*Research on the utilization of red dragon fruit peel waste (*Hylocereus polyrhizus*) is currently being done, one of which is its activity as an antioxidant that can be useful as an antiaging cosmetic. Difficulty in maintaining anthocyanin content in preparations is the most frequently encountered. Its potential as an antioxidant often decreases with decreasing anthocyanin levels. Liposome formulation is one way that can be applied to overcome the limitations of the anthocyanin stability of the skin of red dragon fruit that is easily damaged by environmental factors. Liposome technology has also been proven effective as a system for delivering drugs through the skin. The purpose of this research is to optimize the components of the anthocyanin liposome composition of red dragon fruit peel consisting of lecithin soya and cholesterol to obtain maximum anthocyanin absorption of red dragon fruit peel. The liposome optimization uses the Simplex Lattice*

Design optimization method with Design Expert 10.0 software. The test response used for liposome optimization is the percentage of anthocyanin, adsorption efficiency and pH. The results showed that the most optimum liposome was liposome with cholesterol component compared to lecithin = 0.647: 0.353 and it was hydrated by the phosphate buffer water phase pH 7.4. The optimum formula has size distribution 270,7 nm. The optimum formula obtained is then put into a serum base so that it becomes a serum liposome preparation. Serum, or commonly called concentrate, contains ten times more biologically active substances than other topical preparations, making it faster and more effective. Testing the antiaging activity of anthocyanin serum liposomes of red dragon fruit peels was done by testing the antioxidant activity in vitro with the DPPH method. The irritation test results showed that all preparations including bases did not cause irritation in the test animals. This is done to ensure the serum liposome preparations produced can be efficacious, are safe, and do not cause erythema or edema when applied to the skin.

Keywords: liposome, serum, red dragon fruit peel, anthocyanin, antiaging

LATAR BELAKANG

Penelitian mengenai senyawa aktif yang memiliki aktivitas antioksidan mulai banyak dikembangkan, salah satunya adalah buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*). Tidak hanya daging buah, kulit buah naga merah juga telah banyak diteliti kandungan serta manfaatnya (Handayani, 2012). Kulit buah naga merah memiliki aktivitas antioksidan terkait dengan kandungan antosianin di dalamnya (Handayani, 2012) (Laurith, 2013) (Vargas *et al*, 2013). Senyawa antioksidan dapat digunakan untuk melindungi kulit dari kerusakan akibat oksidasi sehingga dapat mencegah penuaan dini atau yang biasa dikenal dengan *antiaging* (Masaki, 2014). Kemampuan antioksidan pada kulit buah naga merah tersebut dapat berpotensi sebagai kosmetik *antiaging*.

Namun, antosianin pada kulit buah naga merah bersifat kurang stabil dalam larutan netral atau basa, dan bahkan dalam larutan asam warnanya dapat memudar perlahan-lahan akibat terpapar cahaya (Laurith, 2013) (Priatni, 2015). Hal ini menjadi permasalahan pengembangan berbagai bentuk formulasi sediaan antioksidan yang berasal dari kulit buah naga merah. Formulasi bentuk liposom merupakan salah satu cara yang dapat diaplikasikan untuk mengatasi keterbatasan stabilitas antosianin kulit buah naga merah yang mudah rusak oleh faktor lingkungan. Selain itu, penerapan teknologi liposom untuk sediaan topikal telah terbukti efektif dalam penghantaran obat dalam kulit (Reddy, 2011), sehingga diharapkan efek *anti aging* dari antosianin kulit buah naga merah dapat tercapai.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengoptimasi komponen penyusun liposom antosianin kulit buah naga merah yaitu lesitin dari kedelai (soya) dan kolesterol dengan menggunakan metode fase terbalik. Optimasi liposom tersebut menggunakan metode optimasi *Simplex Lattice Design* dengan bantuan *software Design Expert 10*. Lesitin digunakan pada formula ini, karena lesitin dapat membentuk berbagai struktur liposom dengan ukuran yang variatif. Adapun kolesterol yang memiliki peran untuk menjaga stabilitas vesikel dari bilayer yang terbentuk karena liposom tanpa kolesterol akan mudah berinteraksi dengan protein plasma sehingga menyebabkan liposom tersebut menjadi tidak stabil (Reddy, 2011). Evaluasi liposom yang digunakan sebagai respon uji pada optimasi formula adalah distribusi ukuran vesikel liposom, nilai potensial zeta, efisiensi penjerapan liposom, dan stabilitas kandungan antosianin total kulit buah naga merah dalam liposom selama satu bulan. Setelah liposom antosianin kulit buah naga merah terbentuk, selanjutnya dimasukkan ke dalam basis serum sehingga menjadi sediaan serum liposom. Serum atau biasa disebut konsentrat, memiliki sifat cepat diabsorpsi dan kemampuan untuk berpenetrasi ke lapisan kulit yang lebih dalam karena mengandung substansi aktif biologis sepuluh kali lebih banyak dibandingkan sediaan topikal lain (Sinaga, 2015).

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

1) Ekstraksi Kulit Buah Naga Merah

Kulit buah naga segar yang sebelumnya sudah disortasi basah, diiris tipis kemudian diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan kombinasi pelarut etanol 70% dan asam sitrat 10% (9:1) selama 24 jam pada suhu ruangan⁸ kemudian dilakukan remaserasi sebanyak 2 kali. Maserat yang diperoleh kemudian diuapkan pelarutnya menggunakan *rotary evaporator* pada suhu tidak

lebih dari 50°C hingga diperoleh ekstrak kental dengan dengan kadar air kurang dari 10% kemudian dihitung rendemen ekstrak.

2) Karakterisasi Ekstrak Kental Kulit Buah Naga Merah

Pemeriksaan karakterisasi ekstrak kental bunga Rosela, meliputi: organoleptis, uji kualitatif kandungan kimia ekstrak, uji kandungan total antosianin, dengan metode pH differensial (Rebecca, 2010) dan uji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH.

3) Optimasi Liposom Antosianin Kulit Buah Naga Merah

Optimasi komponen penyusun liposom antosianin kulit buah naga merah yaitu lesitin soya (Indoplant) dan kolesterol (Merck) , dengan metode *Simplex Lattice Design* dan dengan bantuan *software Design Expert 10.0* (Tabel 2). Pembuatan liposom dilakukan dengan metode fase terbalik¹⁰.

Pelarut organik pada fase lipid (lesitin soya dan kolesterol) diuapkan menggunakan *rotary evaporator*. Kemudian ditambahkan fase air (ekstrak kulit buah naga merah dalam dapar sitrat pH fosfat pH 7,4). Dilakukan sonikasi terhadap suspensi liposom hingga menghasilkan satu fase. Sebagai respon uji adalah distribusi ukuran vesikel liposom, nilai potensial zeta, efisiensi penjerapan liposom, uji difusi²¹ dan stabilitas kandungan antosianin total (*Abolfazl et al, 2013*) kulit buah naga merah dalam liposom selama satu bulan. Gambaran morfologi vesikel liposom yang optimum diamati dengan menggunakan mikroskop dan bantuan kamera Digital Olympus DP12.

4) Pembuatan Serum Liposom Antosianin Kulit Buah Naga Merah dan Uji Kemampuan *AntiAging* dengan Menggunakan Uji Aktivitas Antioksidan Metode DPPH

Liposom antosianin kulit buah naga merah yang telah optimum ditambahkan ke basis serum yang terdiri dari natrosol, ethoxydiglycol, DMDM Hydantoin, gliserin dan air. Uji kestabilan fisik suspensi liposom dan sediaan serum liposom dievaluasi dengan metode *cycling test*.

5) Uji Iritasi Akut Dermal Sediaan Serum Liposom Antosianin Kulit Buah Naga Merah

Rambut tikus bagian epidermal punggung tikus dicukur dengan ukuran 2,5x2,5cm² untuk dioleskan 0,5 gram sediaan serum liposom. Penilaian respon jumlah *erythema* dan *udema* dilakukan pada jam ke 1, 24, 48, dan 72 (Sparringa, 2014).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi

Ekstraksi kulit buah naga merah dilakukan dengan metode maserasi. Buah naga merah yang diperoleh dari kecamatan Gunung Pati, Semarang dipilih buahnya dalam bentuk segar dan dengan warna kulit berwarna merah. Kemudian, kulit dipisahkan dari daging buah, dan disortasi basah. Kulit dicuci, diiris tipis dan direndam dengan kombinasi pelarut etanol 96% : asam sitrat 5% (1:9), dan ditambah dengan vitamin E 100IU. Asam sitrat digunakan agar rendemen berada dalam suasana asam sesuai dengan kestabilan dari kandungan antosianin, yaitu betasianin dan ditambahkan vitamin E dengan tujuan untuk meminimalisir oksidasi yang terjadi selama penghilangan pelarut (penguapan pada *rotary evaporator*). Maserasi dilakukan dengan perbandingan simplisia dan pelarut sebesar 1:3. Saat proses maserasi terjadi difusi cairan penyari ke dalam sel

tumbuhan yang mengandung senyawa aktif. Difusi tersebut mengakibatkan tekanan osmosis dalam sel menjadi berbeda dengan keadaan diluar. Senyawa aktif kemudian terdesak keluar akibat adanya tekanan osmosis didalam dan diluar sel. (Handayani, 2012) (Laurith, 2013)



Gambar 1. Ekstrak Kulit Buah Naga Merah

Kulit buah yang digunakan untuk maserasi (setelah sortasi basah) adalah 216,5 g; sehingga total kombinasi pelarut yang digunakan untuk perendaman adalah 649,5 mL. Ekstrak kulit buah naga merah berhasil diperoleh dengan bobot ekstrak sebesar 10,1972 g (persentase rendemen sebesar 4,71%). Hasil uji kualitatif kandungan fitokimia ekstrak dapat dilihat pada Tabel 1.

Perhitungan kandungan antosianin mengacu pada penelitian Sari, dkk (2016) mengenai penetapan kadar total antosianin jenis betasianin. Hasil uji menunjukkan bahwa pada kadar ekstrak 1% mengandung antosianin total sebesar 2,69 µg/mL atau 269 µg per gram ekstrak.

Tabel 1. Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Kulit Buah Naga Merah

Golongan Senyawa	Pereaksi	Perubahan warna	Hasil berdasarkan Penelitian
Senyawa Fenolik Polifenol	Methanol + FeCl ₃	Berwarna merah coklat	Positif
	FeCl ₃	Terbentuk warna biru tua, biru kehitaman, hitam kehijauan	Positif
Flavonoid	Serbuk Mg + HCl _p + Amil alkohol	Larutan berwarna merah, kuning, jingga pada lapisan amil alkohol	Positif
Saponin	Dikocok + HCl encer	Busa stabil	Positif
Antosianin (golongan betasianin)	HCl 2M ,dipanaskan, NaOH 2M	Larutan berwarna kuning	Positif

Aktivitas antioksidan ekstrak kulit buah naga merah dilakukan dengan metode DPPH. Hasil pengukuran menunjukkan adanya aktivitas peredaman radikal DPPH oleh sampel uji pada berbagai konsentrasi, yang dilihat dari adanya penurunan nilai absorbansi radikal DPPH. Hal tersebut juga terlihat dengan adanya perubahan warna ungu yang semakin memudar dan menjadi agak kekuningan setelah masa inkubasi 15 menit. Perubahan warna ini terjadi dikarenakan adanya senyawa dalam sampel yang mendonorkan atom hidrogen kepada radikal DPPH sehingga tereduksi menjadi bentuk yang lebih stabil yaitu DPPH-H (1,1-difenil-2-pikrilhidrazin). Hasil uji aktivitas antioksidan menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah naga merah yang dihasilkan memiliki nilai IC 50 sebesar 9,837 mg/mL, masih jauh lebih besar daripada pembandingnya yaitu vitamin C yang memiliki IC 50 sebesar 31,24 µg/mL.

Liposom

Liposom merupakan salah satu sistem penghantaran obat, dimana karakter amfiliknya memungkinkan solubilisasi atau enkapsulasi obat, baik yang bersifat hidrofobik maupun hidrofilik. Liposom merupakan salah satu sistem penghantaran obat yang baik dan dapat digunakan secara topikal. Beberapa penelitian menganggap bahwa liposom merupakan sistem penghantaran obat yang baik digunakan dalam sediaan topikal.

Metode hidrasi lapis tipis dipilih pada penelitian ini karena zat aktif yang digunakan bersifat polar sehingga ekstrak yang mengandung antosianin (golongan betasianin) yang bersifat polar dapat dilarutkan dalam fase air terpisah dari lapisan liposom yang bersifat non polar, baru kemudian dilakukan hidrasi pada lapisan liposom yang telah terbentuk. Bahan yang digunakan adalah lesitin soya, kolesterol, kloroform dan dapar fosfat pH 7,4 dan ekstrak kulit buah naga merah. Lesitin soya dan kolesterol dalam kloroform (fase lipid) digunakan sebagai bahan dasar pembentuk lipid bilayer pada liposom, sedangkan ekstrak kulit buah naga merah dalam larutan dapar digunakan sebagai zat aktif (fase air).

Lapisan liposom dibuat sama pada ketiga formula uji pendahuluan dengan mencampurkan 50 mg kolesterol dan 500 mg lesitin ke dalam 10 mL kloroform, dimasukkan ke dalam labu alas bulat, kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* dengan kecepatan 100 rpm dan suhu 40°C hingga pelarut hilang. Lapisan tersebut kemudian dialiri dengan gas N₂ selama 15 menit, kemudian dimasukkan ke dalam freezer selama 1 malam (12 jam). Lapisan liposom yang telah terbentuk, kemudian dihidrasi dengan fase air pada *rotary evaporator* dengan kecepatan awal 100 rpm selama 15 menit kemudian dinaikkan dengan kecepatan 150 rpm selama 90 menit. Fase air di sini adalah ekstrak 25 mg yang dilarutkan dengan 10 mL pelarut dapar fosfat pH 7,4. Bentuk vesikel liposom dalam suspensi yang telah terbentuk kemudian dilihat gambaran liposom yang terbentuk di bawah mikroskop dengan bantuan OptiLab Advance V2. Pada uji pendahuluan ini tidak sepenuhnya lapisan liposom dapat terhidrasi, sehingga dilakukan kembali pembuatan sediaan dengan penambahan Tween 80 sebanyak 2 mL.

Langkah selanjutnya adalah mengoptimasi komponen penyusun liposom ekstrak kulit buah naga merah. Optimasi ini menggunakan bantuan *software Design Expert 10.0* (Tabel 2). Range pemakaian kolesterol dan lesitin pada proses optimasi mengacu pada uji pendahuluan. Pada uji pendahuluan dipakai 50 mg kolesterol dan 500 mg lesitin, sehingga pada optimasi dipakai jumlah di bawah

dan di atas penggunaan pada uji pendahuluan tersebut, yaitu 30-80 mg untuk kolesterol dan 300-800 mg untuk lesitin. Adapun ekstrak yang digunakan tiap formula adalah 25 mg. Besar efisiensi penyerapan dihitung mengacu pada penelitian Pasaribu, dkk (2016)¹³. Efisiensi penyerapan dihitung dengan membandingkan konsentrasi ekstrak yang dienkapsulasi dengan liposom dengan konsentrasi total suspensi liposom yang telah ditetapkan kadarnya terlebih dahulu.

Tabel 2. Optimasi Komponen Liposom Ekstrak Kulit Buah Naga Merah dengan Fase Air Dapar Fosfat pH 7,4

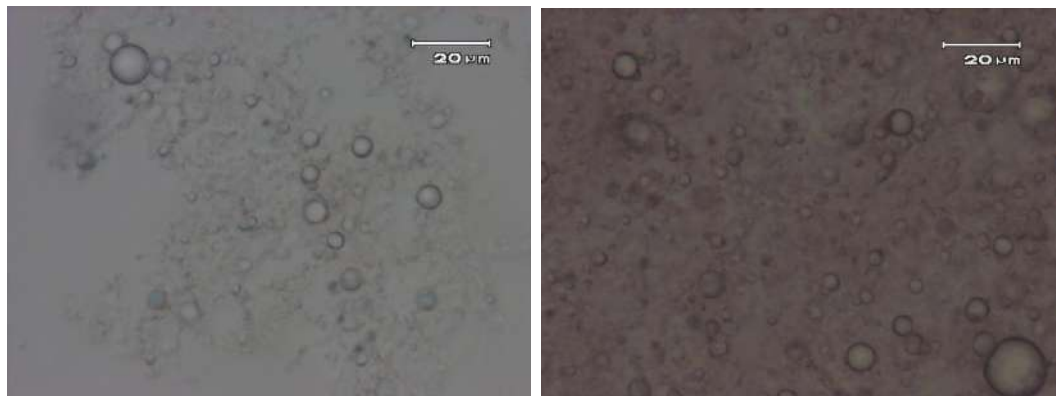
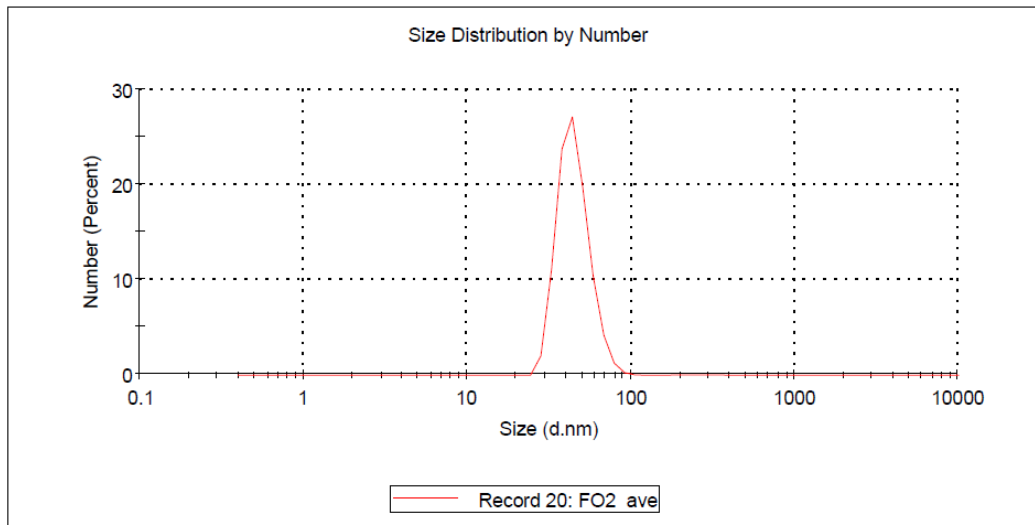
		Component 1	Component 2	Response 1	Response 2
Std	Run	A:Kolesterol (mg)	B:Lesitin (mg)	%EP	pH
2	1	30	800	61,4	7,32
3	2	80	300	85,97	6,98
1	3	55	550	70,18	7,38
4	4	67,5	42,5	70,19	6,87
7	5	55	550	93,86	7,39
8	6	425	675	83,33	7,33
5	7	30	800	66,67	7,32
6	8	80	300	88,6	6,99



Gambar 2. Suspensi Liposom Berwarna Jingga setelah Proses Hidrasi

Hasil optimasi menunjukkan, untuk fase air dapar fosfat pH 7,4, formula optimum liposom adalah dengan komponen kolesterol dibanding lesitin = 0.647: 0.353. Liposom yang telah dihasilkan kemudian disonikasi selama 30 menit. selanjutnya dilakukan evaluasi karakteristik fisik. Uji organoleptik menunjukkan bahwa liposom berbentuk cair, berwarna jingga yang menunjukkan bahwa warna antosianin sudah tersalut oleh lapisan lipid liposom yang berwarna coklat yang berasal dari warna lesitin soya yang digunakan (gambar 2). Hasil distribusi ukuran vesikel liposom menunjukkan rata-rata ukuran liposom adalah 270,7 nm (gambar 3), adapun morfologi vesikel liposom dapat dilihat pada gambar 4. Formula

optimum menunjukkan efisiensi penyerapan sebesar $82,48\% \pm 0,004$ dan pH sebesar $7,21 \pm 0,006$.



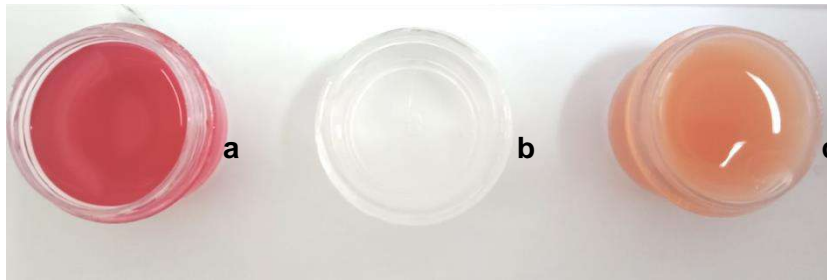
Gambar 3. Distribusi Vesikel Liposom Formula Optimum.

Gambar 4. Morfologi Vesikel Liposom Formula Optimum menggunakan Mikroskop dan Kamera Digital Olympus DP12 dengan perbesaran 1000x dengan kadar ekstrak kulit buah naga merah (a) 25 mg/9mL (b) 100 mg/9mL

Hasil formula liposom yang optimum selanjutnya diformulasikan ke dalam bentuk serum. Adapun basis serum yang digunakan adalah Natrosol 3% sebagai *thickening agent*, gliserin 10% sebagai humektan, DMDM Hydantoin 0,003% sebagai pengawet dan Ethoxydiglycol 2% sebagai peningkat penetrasi. Liposom yang dipenetrasi ke dalam basis adalah liposom dengan komponen kolesterol dan lesitin dari perbandingan formula optimum (kolesterol dibanding lesitin = 0.647: 0.353), namun kandungan ekstrak yang ditingkatkan menjadi 100 mg karena disesuaikan dengan aktivitas antioksidan ekstrak.

Tabel 3. Skoring Uji Iritasi Serum Liposom Ekstrak Kulit Buah Naga Merah pada Hewan Uji

Hewan Uji	Waktu Pengamatan jam ke-					
	1		24		48	
	Eritema	Udema	Eritema	Udema	Eritema	Udema
I	0	0	0	0	0	0
II	0	0	0	0	0	0
III	0	0	0	0	0	0



Gambar 6. Sediaan Serum a) Ekstrak Kulit Buah Naga Merah b) Basis c) Liposom Ekstrak Kulit Buah Naga Merah.

Uji karakteristik fisik menunjukkan serum yang dihasilkan memiliki nilai viskositas $5,53 \pm 0,73$ cps; kemampuan daya sebar sebesar $9,65 \pm 0,66$ cm; nilai daya lekat $75,67 \pm 6,02$ detik; nilai pH $6,52 \pm 0,03$ Uji iritasi menunjukkan bahwa sediaan serum liposom yang dihasilkan pada penelitian ini bersifat aman, tidak menimbulkan eritema maupun udema bila diaplikasikan pada kulit. Stabilitas sediaan suspensi liposom maupun serum menunjukkan bahwa sediaan menghasilkan stabilitas yang paling baik apabila disimpan pada suhu 0°C (freezer). Pada suhu 8°C dan di atasnya stabilitas total antosianin dapat mengalami penurunan.

SIMPULAN

1. Ekstrak kulit buah naga merah mengandung kadar total antosianin sebesar $269 \mu\text{g}$ per gram ekstrak.
2. Ekstrak kulit buah naga merah dapat diformulasi menjadi sediaan liposom dengan perbandingan komposisi kolesterol : lesitin = 0.647: 0.353, bentuk vesikel dengan distribusi 270,7 nm dan efisiensi penyerapan sebesar $82,48\% \pm 0,004$.
3. Liposom ekstrak kulit buah naga merah dapat diformulasi menjadi sediaan serum yang memiliki karakteristik fisik yang baik dan tidak menimbulkan eritema serta udema pada hewan coba.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih yang sebesar-besarnya atas pembiayaan penelitian, kepada Direktur Riset dan Pengabdian Masyarakat DIKTI melalui program Penelitian Dosen Pemula adengan SK nomor T/140/E3/RA.00/2019, serta perjanjian kontrak nomor

04/LPPM/PDP/PENELITIAN/ V/2019. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abolfazl Akbarzadeh, Rezaei-Sadabady, R., Davaran, S., Joo, S.W., Zarghami, S., Hanifehpour, Y., Samiei, M., Kouhi M., Nejati-Koshki, K.. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett.* 2013; 8(1): 102
- Dean, J. 2009. *Extraction Techniques In Analytical Science*. London: John Wiley And Sons LTD. Hal: 43-46.
- Handayani, P.A. dan Rahmawati, A. 2012. Pemanfaatan Kulit Buah Naga (Dragon Fruit) Sebagai Pewarna Alami Makanan Pengganti Pewarna Sintetis. *Jurnal Bahan Alam Terbarukan.* 1(2) : 19 – 24.
- Laurith, Nattaya dan Kanlayavattanakul, Mayuree. 2013. Antioxidant And Stability Of Dragon Fruit Peel Colour. *Agro FOOD Industry Hi Tech.* 24(3).
- Masaki, H., 2010. Role of Antioxidant in skin : Antiaging effect. *Journal of Dermatological Science* : (58) : 85-90.
- Pasaribu G, Iskandarsyah, Sagita E. 2016. Uji Aktivitas Antiproliferasi Formula Liposom Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Sel Kanker Payudara T47D. *Pharma Sci Res* 3(1).
- Priatni, Sri dan Pradita, Aulia. 2015. Stability Study of Betacyanin Extract from Red Dragon Fruit (*Hylocereus Polyrhizus*) Peels. *Procedia Chemistry* 16 : 438 – 444
- Rebecca OPS, Boyce AN, and Chandran S. 2010. Pigment identification and antioxidant properties of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*). *African Journal of Biotechnology.* 9(10): 1450-1454
- Reddy, V.I.J., Ramesh V.Reddy, Pravallika dan Suneetha. 2011. A Review on Liposomes. *Journal of Pharmaceut. And Bio.Chem.Sci.* (2) : 739-751.
- Sari, N.M.I, Hudha, A.M., Prihanta, W. 2016. Uji Kadar Betasianin Pada Buah Bit (*Beta vulgaris* L.) Dengan Pelarut Etanol Dan Pengembangannya Sebagai Sumber Belajar Biologi. *Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia* 2(1) : 72-77.
- Simanjuntak, L., Sinaga C., Fatimah. 2014. Ekstraksi Pigmen Antosianin Dari Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*). *Jurnal Teknik Kimia USU.* 3(2).
- Sinaga, A.A., Luliana, S. dan Fahrurroji, A. 2015. Losio Antioksidan Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus* Britton and Rose). *Pharmaceutical Sciences and Research.* 2(1).
- Sparringa, Roy A. 2014. Peraturan Kepala BPOM RI Nomor 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Non Klinik Secara *In Vivo*. Jakarta : BPOM RI.
- Vargas, M.L., Cortez, J.A.T., Duch, E.S., Lizama, A.P., Mendes, C.H.H. 2013. Extraction and Stability of Anthocyanins Present in the Skin of the Dragon Fruit. *Food and Nutrition Sciences.* (4) 1221-1228