



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SERTIFIKAT PATEN

Menteri Hukum dan Hak Asasi Manusia atas nama Negara Republik Indonesia berdasarkan Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten, memberikan hak atas Paten kepada:

Nama dan Alamat Pemegang Paten : LEMBAGA PENYAKIT TROPIS UNIVERSITAS AIRLANGGA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
Kampus C
Mulyorejo Surabaya 60115
INDONESIA

Untuk Invensi dengan Judul : EKSTRAK ETANOL 96% DARI BEKATUL, KOMPOSISI YANG MENDUNGNYA DAN PENGGUNAANNYA SEBAGAI TABIR SURYA

Inventor : Dr. Idha Kusumawati, S.Si, Apt., M.Si.
Dr. Eka Pramytha Hestianah, drh., M.Kes.
Drs. Tri Anggono Prijo

Tanggal Penerimaan : 13 April 2015

Nomor Paten : IDP000056277

Tanggal Pemberian : 30 Januari 2019

Perlindungan Paten untuk invensi tersebut diberikan untuk selama 20 tahun terhitung sejak Tanggal Penerimaan (Pasal 22 Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten).

Sertifikat Paten ini dilampiri dengan deskripsi, klaim, abstrak dan gambar (jika ada) dari invensi yang tidak terpisahkan dari sertifikat ini.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001

Deskripsi

EKSTRAK ETANOL 96% DARI BEKATUL, KOMPOSISI YANG MENGANDUNGNYA DAN PENGGUNAANNYA SEBAGAI TABIR SURYA

5

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini berkaitan dengan ekstrak etanol 96% dari bekatul dan komposisi yang mengandungnya untuk UV *protectant* (tabir surya).

10

Latar Belakang Invensi

Padi (*Oryza sativa* L.) merupakan salah satu tanaman yang terus mendominasi hasil produksi komoditi utama pertanian di Indonesia. Proses penggilingan padi menjadi beras menghasilkan produk samping diantaranya dedak dan bekatul. Dedak merupakan lapisan sebelah luar butiran padi. Sedangkan bekatul adalah lapisan sebelah dalam dari butiran padi termasuk sebagian kecil endosperm berpati. Namun karena alat penggilingan padi tidak memisahkan antara dedak dan bekatul, maka umumnya dedak dan bekatul bercampur menjadi satu dan disebut dengan dedak atau bekatul saja.

Pada proses penggilingan padi yang berkadar air 14% akan dihasilkan rendemen bekatul sebanyak 8-10%. Pada bekatul ini terdapat minyak yang disebut sebagai Rice Bran Oil (RBO) sebanyak 15-25% yang mengandung protein, lemak, vitamin, mineral serta antioksidan alami seperti tokotrienol, γ -oryzanol dan polifenol. Fraksi yang tidak tersabunkan dari minyak bekatul mengandung 1,5–2 % γ -oryzanol yang merupakan ester ferulat dari triterpen alcohol dan fitosterol (Hadipernata, 2007). Ekstraksi menggunakan pelarut merupakan metode ekstraksi yang potensial untuk mengambil minyak dari bekatul. Proses ini dilakukan dengan cara menggunakan panas yang cukup untuk mengekstraksi minyak tapi tidak merusak protein yang terkandung di dalamnya. Proses pemanasan ini diikuti oleh pendinginan kering yang partial sehingga bekatul akan tertinggal dalam bentuk butiran granul pada saringan (US patent no 2727914).

Aktivitas antioksidan γ -oryzanol lebih kuat dibandingkan vitamin E yang juga banyak terkandung dalam minyak bekatul pada oksidasi kolesterol secara in vitro (Xu et al., 2001). Dengan aktivitas antioksidannya yang sangat tinggi dari γ -oryzanol dan antioksidan lain yang terkandung di dalamnya, RBO ini akan mampu melindungi kulit

dari stress oksidatif yang disebabkan oleh radiasi UV. Sekaligus dapat meningkatkan kelembaban kulit dikarenakan kandungan lemaknya yang tinggi (Vorarat, 2010)

Epidermis kulit dapat menjadi gelap (tan) disebabkan karena paparan sinar UV. Radiasi sinar UV-B yang mempunyai panjang gelombang 280-320 nm dapat
5 menyebabkan erythema dan kulit terbakar (skin burning). Sedangkan radiasi sinar UV-A yang mempunyai panjang gelombang 320-400 nm dapat menyebabkan hilangnya elastisitas kulit, dan wringkling, yang pada akhirnya dapat menyebabkan penuaan dini (premature aging).

Namun kandungan senyawa dalam ekstrak bekatul merupakan senyawa yang
10 berstruktur molekul besar sehingga akan sulit berpenetrasi ke dalam kulit. Dengan mengubahnya menjadi bentuk kompleks seperti bentuk liposom yaitu bentuk kompleks dengan menggunakan fosfatidilkolin dan kolestrol, maka akan dapat meningkatkan kemampuan penetrasinya. Komposisi yang sudah ada juga hanya menggunakan jumlah minyak bekatul dalam sediaan sebesar 0,5% b/b bukan dalam jumlah yang setara
15 dengan kandungan γ -oryzanol yang merupakan kandungan antioksidan utama dalam bekatul (US patent no 3988436)

Invensi yang diajukan ini telah menemukan bahwa baik dalam bentuk aslinya maupun dalam bentuk liposomnya, ekstrak etanol 96% dari bekatul dapat dijadikan tabir surya.

20 Di samping itu, keahlian serupa lainnya yang telah ada saat ini belum ada yang menggunakan dan mengembangkan ekstrak etanol 96% dari bekatul dalam bentuk aslinya maupun dalam bentuk liposomnya, dijadikan tabir surya. Bahan-bahan tersebut, ekstrak etanol 96% dari bekatul baik dalam bentuk aslinya maupun dalam bentuk liposomnya, diharapkan merupakan invensi baru apalagi dengan jumlah tertentu dari
25 kandungan γ -oryzanol dalam bahan-bahan tersebut.

Namun demikian, keahlian-keahlian tersebut di atas masih terdapat kendala-kendala dan kelemahan, diantaranya adalah bekatul diperoleh dari bermacam-macam jenis padi sehingga perlu standarisasi bahan terhadap bahan aktif γ -oryzanol yang terkandung pada bekatul yang berasal dari masing-masing lokasi tempat tumbuh karena
30 struktur tanah dan habitat yang berbeda.

Invensi yang diajukan ini adalah tentang pembuatan komposisi yang mengandung ekstrak etanol 96% dari bekatul untuk dikembangkan menjadi tabir surya,

dengan dilakukan standarisasi bahan baku dari bahan tersebut untuk menjamin keseragaman bahan aktif guna memenuhi aspek kualitas, keamanan dan efikasi.

5 Ringkasan Invensi

Invensi yang diajukan ini menyediakan tentang perolehan komposisi tabir surya yang efektif dan poten. Invensi pertama adalah ekstrak etanol 96% dari bekatul yang diperoleh dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% dan dipanaskan dengan microwave 6 x 10 detik dengan power 30% yang mempunyai kadar γ -oryzanol sebesar 6,1%. Invensi kedua adalah komposisi gel yang mengandung ekstrak etanol 96% dari bekatul yang mempunyai aktivitas sebagai tabir surya.

Invensi ketiga, liposom ekstrak etanol 96% dari bekatul yang mempunyai aktivitas sebagai tabir surya. Invesi keempat, komposisi gel yang mengandung liposom ekstrak etanol 96% dari bekatul yang mempunyai aktivitas sebagai tabir surya.

15

Uraian Singkat Gambar

Agar penemuan dapat dijelaskan sepenuhnya, salah satu contoh perwujudan tertentu akan diuraikan secara terperinci dengan mengacu pada gambar yang menyertai, dimana :

- 20 **Gambar 1.** Foto liposom ekstrak etanol 96% bekatul dengan menggunakan SEM
Gambar 2. Histogram aktivitas tabir surya uji histologi kulit tikus dengan dosis yang setara yaitu 0,5 % kadar γ -oryzanol dalam komposisi gel pada parameter lebar lapisan stratum korneum.
Gambar 3. Histogram aktivitas tabir surya uji histologi kulit tikus dengan dosis yang setara yaitu 0,5 % kadar γ -oryzanol dalam komposisi gel pada parameter prosentase sunburn cell.
25 **Gambar 4.** Histogram aktivitas tabir surya uji histologi kulit tikus dengan dosis yang setara yaitu 0,5 % kadar γ -oryzanol dalam komposisi gel pada parameter jumlah kelenjar keringat.
Gambar 5. Histogram aktivitas tabir surya uji histologi kulit tikus dengan dosis yang setara yaitu 0,5 % kadar γ -oryzanol dalam komposisi gel pada parameter prosentase piknotis sel pada lapisan stratum korneum.
30 **Gambar 6.** Histogram aktivitas tabir surya uji histologi kulit tikus dengan dosis yang setara yaitu 0,5 % kadar γ -oryzanol dalam komposisi gel pada parameter jarak antara sel fibroblast.
35

Uraian Lengkap Invensi

Bekatul merupakan hasil samping dari proses penggilingan padi. Bekatul adalah lapisan sebelah dalam dari butiran padi termasuk sebagian kecil endosperm berpati.

Namun karena alat penggilingan padi tidak memisahkan antara dedak, yang merupakan lapisan sebelah luar butiran padi, dan bekatul, maka umumnya dedak dan bekatul bercampur menjadi satu dan disebut dengan dedak atau bekatul saja.

5 Pada proses penggilingan padi yang berkadar air 14% akan dihasilkan rendemen bekatul sebanyak 8-10%. Pada bekatul ini terdapat minyak yang disebut sebagai Rice Bran Oil (RBO) sebanyak 15-25% yang mengandung protein, lemak, vitamin, mineral serta antioksidan alami seperti tokotrienol, γ -oryzanol dan polifenol. Fraksi yang tidak tersabunkan dari minyak bekatul mengandung 1,5–2 % γ -oryzanol yang merupakan ester ferulat dari triterpen alcohol dan fitosterol (Hadipernata, 2007).

10 Ekstrak Etanol 96% diperoleh melalui proses sebagai berikut : bekatul yang telah dipanaskan dengan suhu 100⁰C diekstraksi dengan pelarut etanol 96% menggunakan maserasi dipercepat dengan microwave 6 x 10 detik dengan power 30%. Sebelum dimaserasi, bekatul sebanyak 250 g dibasahi dengan etanol 96% dan dimasukkan ke dalam wadah, ditambahkan etanol 96% sampai 800 mL kemudian
15 dimaserasi dengan microwave 6 x 10 detik dengan power 30%, lalu disaring. Filtrat dipisahkan dan residunya dimasukkan kembali ke dalam wadah, ditambahkan etanol 96% sebanyak 600 mL, dimaserasi dengan cara yang sama, lalu disaring. Filtrat kedua ini dicampur dengan Filtrat pertama dan residu dimasukkan kembali ke dalam wadah, ditambahkan etanol 96% sebanyak 600 mL dimaserasi dengan cara yang sama, lalu
20 disaring. Filtrat ketiga ini dicampur dengan Filtrat sebelumnya dan residu dimasukkan kembali ke dalam wadah, ditambahkan etanol 96% sebanyak 500 mL dimaserasi dengan cara yang sama, lalu disaring. Keempat filtrat dicampur dan dipisahkan dengan rotavapor pada suhu 40°C sehingga diperoleh ekstrak sebanyak 10 mL. Ekstrak ini disimpan dalam wadah tertutup rapat.

25 Kualitas dari ekstrak etanol 96% dari bekatul ini ditentukan dengan menentukan kadar senyawa marker aktif γ -oryzanol dilakukan dengan KLT-Densitometri, menggunakan metode yang telah divalidasi. Fase gerak yang digunakan adalah heksana: kloroform: etil asetat, 2 : 1 : 0,5 (v/v/v) yang dapat menghasilkan resolusi yang baik dan puncak yang tajam pada $R_f = 0.29$. Kurva kalibrasi γ -oryzanol standart yang digunakan
30 pada kadar 100 ng sampai 120 ng, dengan koefisien korelasi 0,997 intersep 1430,0877 dan slope 426,5447. Kadar γ -oryzanol dalam ekstrak bekatul menunjukkan 6,1 % dengan RSD 2,05% dan dalam minyak bekatul 8,2% dengan RSD 1,89%.

Untuk mengetahui aktifitas antioksidan dilakukan uji aktivitas antiradikal bebas DPPH menggunakan metode 3 panjang gelombang menggunakan spektrofotometer dan diperoleh IC50 untuk ekstrak etanol 96% dari bekatul adalah 34 ppm dengan RSD 3,4% sedangkan IC50 untuk minyak bekatul adalah 74 ppm dengan RSD 3,8%.

5 Untuk memenuhi syarat sebagai tabir surya yang efektif, ekstrak etanol 96% dari bekatul dibuat dalam bentuk liposom dengan proses sebagai berikut: fosfatidilkolin dan kolesterol dengan perbandingan 8,5:0,3 (b/b) dilarutkan dalam chloroform: metanol (9:1). Larutan ini kemudian diuapkan dengan menggunakan rotavapor sampai terbentuk lapisan tipis dalam labu, dikeringkan dengan uap nitrogen sampai kering (berat
10 konstan). Kemudian dilakukan hidrasi menggunakan campuran propilen glikol 20% dan buffer fosfat 50 ml selama 5 jam. Larutan ini kemudian dihomogenizer dengan ultraturax 15000 rpm selama 5 menit. Hasil terakhir disentrifugasi dengan kecepatan 6000 rpm selama 30 menit, dipisahkan dari endapannya, sehingga diperoleh liposom ekstrak sebanyak 50 ml dengan kadar γ -oryzanol 1%. Dari hasil uji karakterisasi
15 menggunakan SEM terlihat bentukan-bentukan bulat yang menunjukkan bentuk liposom (gambar 1).

Selanjutnya kedua bahan aktif yaitu ekstrak etanol 96% dari bekatul dalam bentuk aslinya dan bentuk liposomnya masing-masing diformulasi dalam bentuk gel dengan kadar yang setara dengan 0,5% γ -oryzanol dalam basis gel sebesar 100 g yang
20 mengandung parafin cair 30 g, asam stearat 6,4 g, *Cetaceum* 6,5 g, TEA 0,8 g, sera *alba* 2,5 g, gliserol 1 g, nipagin 0,4 g, nipasol 0,4 g dan air sampai 100 g. Tahapan pembuatan adalah mengembangkan parafin cair, asam stearat, sera *alba*, *Cetaceum* dalam air, mencampurkan gliserol, TEA dan bahan aktif (ekstrak etanol 96% dari bekatul dan bentuk liposomnya masing-masing) ke dalamnya dan menambahkan aquadest sampai
25 100 g.

Untuk membuktikan aktivitas tabir surya, dilakukan pengujian pada tikus. Prosedur pengujiannya adalah sebagai berikut: tikus dicukur bulunya dengan ukuran 2x2 cm. Masing-masing komposisi gel dioleskan pada kulit punggung tikus yang telah dicukur bulunya sebanyak 100 mg. Setelah 30 menit, di beri paparan sinar UV dengan
30 kekuatan 50 J/cm² selama 180 detik. Hal yang sama dilakukan setiap hari selama 10 hari. Kemudian hewan coba dikorbankan dan diambil kulit punggungnya untuk dibuat preparat histology dengan pewarnaan haematoxilyn-eosin dan dilihat berbagai parameternya yaitu lebar lapisan stratum corneum, prosentase sunburn cell, jumlah

kelenjar keringat, prosentase piknotis sel pada kelenjar keringat, erythema, lebar jarak antar sel fibroblast. Analisa statistik menggunakan *Anova One-way* dengan *post hoc LSD test*. Pengujian ini menggunakan kontrol berupa basis gel dan obat standarnya adalah mediquin.

5 Pada pemaparan dengan sinar UV, lapisan *stratum corneum* akan menebal sebagai fungsi pertahanan dan akan terlihat munculnya *sunburn cell* yang menunjukkan adanya sel-sel yang mati. Pemaparan ini juga menimbulkan panas sehingga jumlah *sebaceous gland* akan bertambah ke lapisan luar untuk pengeluaran keringat, dan juga akan terlihat adanya sel yang mati/*picnotic cell* pada *sebaceous gland*. *Erythema* juga
10 akan terjadi dengan adanya pemaparan sinar UV yang biasanya akan terlihat bercak kemerahan di kulit. Jarak fibroblast akan menunjukkan kekenyalan kulit sebab pemaparan sinar UV menyebabkan kulit akan kendur/keriput karena jarak *fibroblast* melebar.

Dari hasil analisis terhadap parameter ketebalan *stratum corneum* dapat
15 diketahui bahwa gel dengan bahan aktif liposom ekstrak etanol 96% dari bekatul mampu menurunkan ketebalan *stratum corneum* dibandingkan sampel yang lain walaupun tidak sebesar kontrol positif (gambar 2). Hal ini berarti aktivitas dari gel liposom ekstrak etanol 96% dari bekatul mampu memberikan perlindungan terbesar terhadap paparan sinar UV. Modifikasi menjadi bentuk liposom dapat meningkatkan
20 aktivitas dibandingkan ekstrak etanol 96% dari bentuk aslinya.

Pada parameter jumlah *sunburn cell* pada lapisan *stratum corneum* dapat diketahui bahwa gel dengan bahan aktif liposom ekstrak etanol 96% dari bekatul tidak berbeda secara signifikan dalam perlindungan sel-sel pada lapisan *stratum korneum* terhadap paparan sinar UV dibandingkan sampel yang lain walaupun tidak sebesar
25 kontrol positif (gambar 3). Modifikasi menjadi bentuk liposom terhadap ekstrak etanol 96% dari bekatul dapat meningkatkan aktivitas dibandingkan bentuk aslinya.

Parameter timbulnya *erythema* tidak dicantumkan dalam hasil penelitian Karena dari seluruh sampel, *erythema* hanya terlihat pada kontrol negatif. Hal ini berarti bahwa seluruh sediaan bahkan termasuk basis gel mampu melindungi terjadinya
30 *erythema* akibat paparan sinar UV.

Pada parameter jumlah *sebaceous gland* atau kelenjar lemak dan jumlah sel piknotis pada *sebaceous gland* dapat diketahui bahwa krim dengan bahan aktif liposom ekstrak etanol 96% dari bekatul menunjukkan paling baik dalam perlindungan kulit terhadap paparan sinar UV dibandingkan sampel yang lain walaupun tidak sebesar

kontrol positif. Modifikasi menjadi bentuk liposom terhadap ekstrak etanol 96% dari bekatul dapat meningkatkan aktivitas dibandingkan bentuk aslinya (gambar 4 dan 5).

Pada parameter jarak fibroblast yang dapat menunjukkan kekenyalan kulit dapat diketahui bahwa gel yang mengandung liposom ekstrak etanol 96% dari bekatul tidak
5 berbeda bermakna dengan kontrol positif. Walaupun bentuk modifikasi menjadi liposom meningkatkan aktifitas dalam mempertahankan kekenyalan kulit, tetapi dalam bentuk aslinya ekstrak etanol 96% dari bekatul mampu mempertahankan kekenyalan kulit (gambar 6).

Dari hasil secara keseluruhan bahan aktif dari bekatul yang merupakan limbah
10 dapat digunakan untuk produk sediaan tabir surya, sehingga tujuan untuk dapat memanfaatkan limbah bekatul menjadi produk sediaan yang bermanfaat dapat dibuktikan dalam penelitian ini.

Hasil pengujian menunjukkan bahwa secara statistik, kelompok yang diberi perlakuan obat perbandingan yaitu mediquin (sig 0,000) serta 2 sampel komposisi gel
15 (sig ekstrak = 0,000 sig L. ekstrak = 0,000 sig) menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan kelompok control negatif. Hasil uji terbaik dari seluruh parameter ditunjukkan secara berturut-turut adalah komposisi gel liposom ekstrak, komposisi gel ekstrak dan ekstrak.

20 **Klaim**

1. Suatu ekstrak etanol 96% dari bekatul mengandung senyawa γ -oryzanol sebanyak 6,1% mempunyai aktifitas antiradikal bebas DPPH dengan IC50 sebesar 34 ppm.
2. Suatu komposisi gel yang mengandung ekstrak etanol 96% dari bekatul seperti pada klaim 1, menggunakan basis gel sebesar 100 g yang mengandung Parafin liquidum
25 30 g, Asam stearate 6,4 g, Cetaceum 6,5 g, TEA 0,8 g, cerra alba 2,5 g, glycerol 1 g, nipagin 0,4 g, nipasol 0,4 g dan air sampai 100 g.
3. Suatu komposisi gel seperti pada klaim 2, mempunyai aktifitas tabir surya dengan parameter lebar lapisan stratum corneum, prosentase sunburn cell, jumlah kelenjar keringat, prosentase piknotis sel pada kelenjar keringat, erythema, lebar jarak antar
30 sel fibroblast dari irisan histologi kulit tikus yang telah dipapar dengan sinar UV.
4. Suatu liposom ekstrak yang mengandung ekstrak etanol 96% dari bekatul seperti pada klaim 1, menggunakan matriks fosfatidilkolin dan kolesterol dengan perbandingan 8,5 : 1,3 (b/b).

5. Suatu komposisi gel yang mengandung liposom ekstrak seperti pada klaim 4, menggunakan basis gel sebesar 100 g yang mengandung Parafin liquidum 30 g, Asam stearate 6,4 g, Cetaceum 6,5 g, TEA 0,8 g, cerra alba 2,5 g, glycerol 1 g, nipagin 0,4 g, nipasol 0,4 g dan air sampai 100 g.
- 5 6. Suatu komposisi gel seperti pada klaim 5, mempunyai aktivitas tabir surya dengan parameter lebar lapisan stratum corneum, prosentase sunburn cell, jumlah kelenjar keringat, prosentase piknotis sel pada kelenjar keringat, erythema, lebar jarak antar sel fibroblast dari irisan histologi kulit tikus yang telah dipapar dengan sinar UV.

10

15

20

25

30

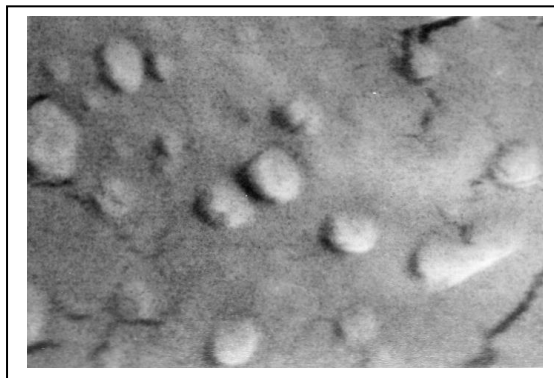
Abstrak

**EKSTRAK ETANOL 96% DARI BEKATUL, KOMPOSISI YANG
MENGANDUNGNYA DAN PENGGUNAANNYA SEBAGAI TABIR SURYA**

5

Invensi ini menyediakan tentang komposisi gel yang mengandung ekstrak etanol 96% dari bekatul dan liposom ekstrak etanol 96% dari bekatul yang efektif dan poten sebagai tabir surya. Formula gel dibuat dengan kadar bahan aktif yang setara dengan -oryzanol 0,5% (ekstrak, liposom ekstrak). Formula gel yang berisi ekstrak etanol baik bentuk asli maupun bentuk liposomnya terbukti memiliki aktivitas tabir surya, dengan dilihat dari berbagai parameter histologi kulit yang telah dipapar dengan sinar UV yaitu parameter lebar lapisan stratum corneum, prosentase sunburn cell, jumlah kelenjar keringat, prosentase piknotis sel pada kelenjar keringat, erythema, lebar jarak antar sel fibroblast.

15

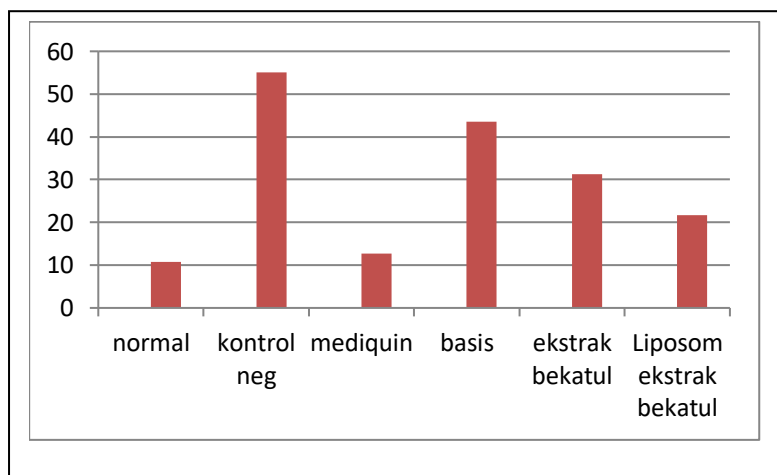


20

25

Gambar 1. Foto liposom ekstrak etanol 96% bekatul dengan menggunakan SEM

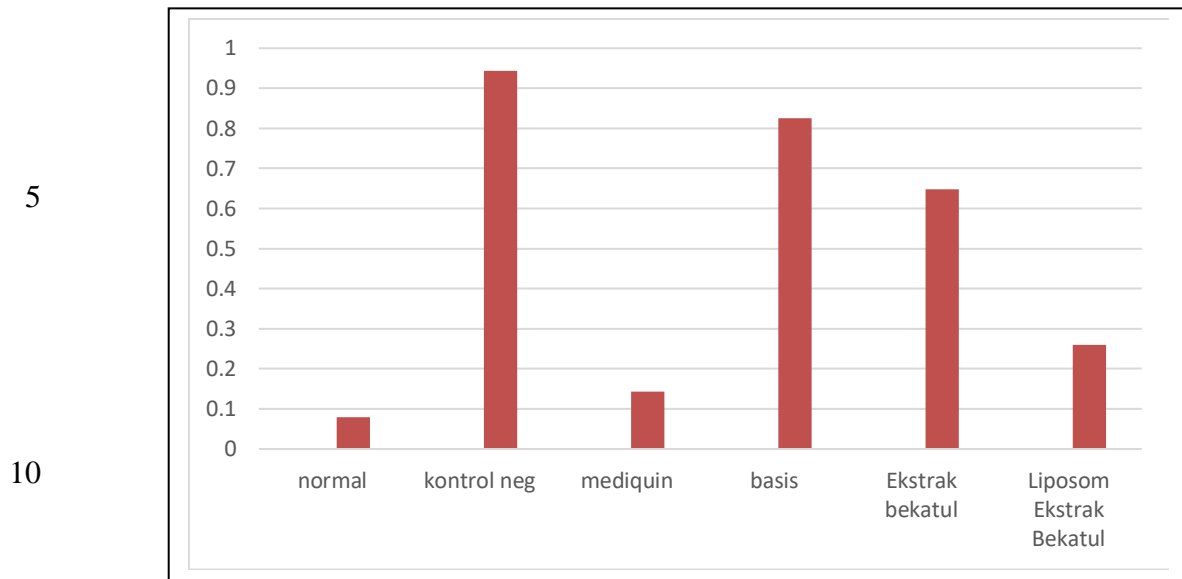
30



35

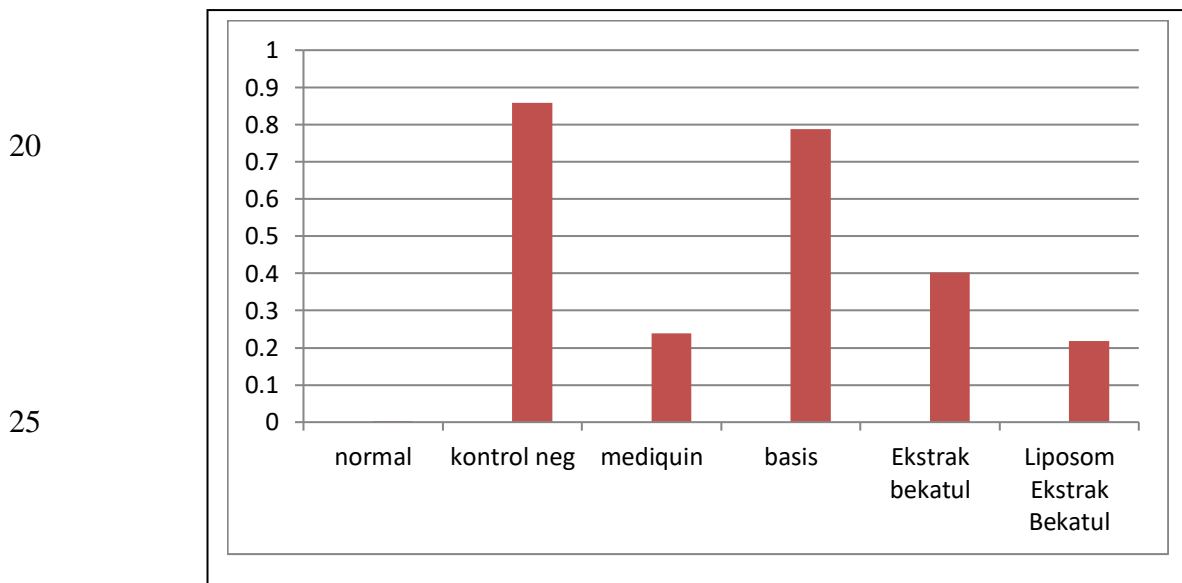
Gambar 2. Histogram aktivitas tabir surya uji histologi kulit tikus dengan dosis yang setara yaitu 5 % kadar -oryzanol dalam formula krim pada parameter lebar lapisan stratum korneum.

40



Gambar 3. Histogram aktivitas tabir surya uji histologi kulit tikus dengan dosis yang setara yaitu 5 % kadar -oryzanol dalam formula krim pada parameter prosentase *sunburn cell*.

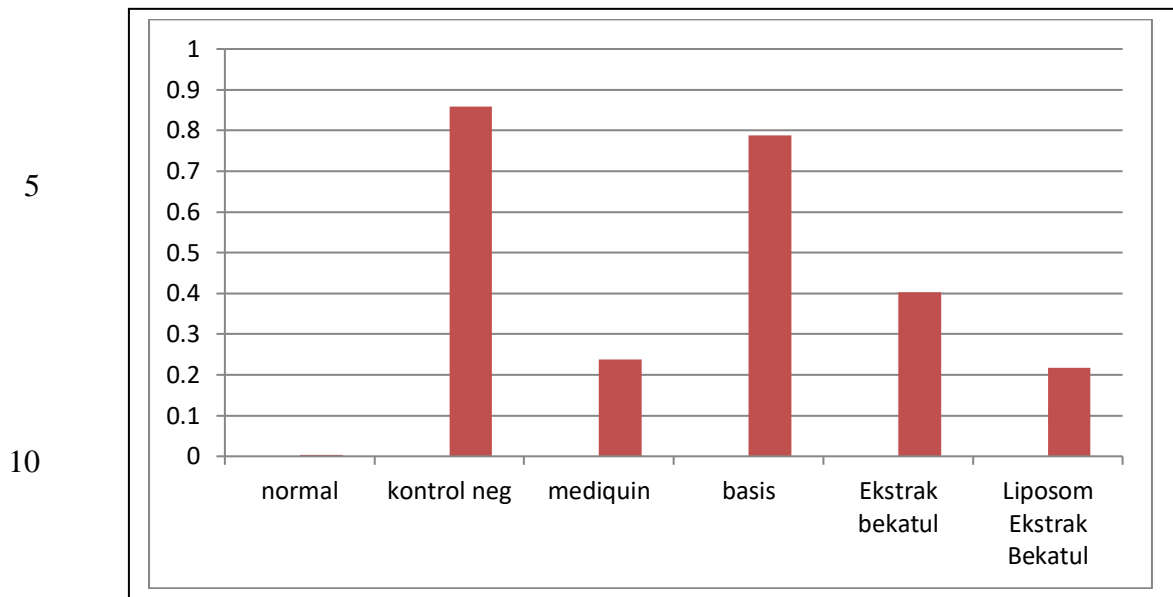
15



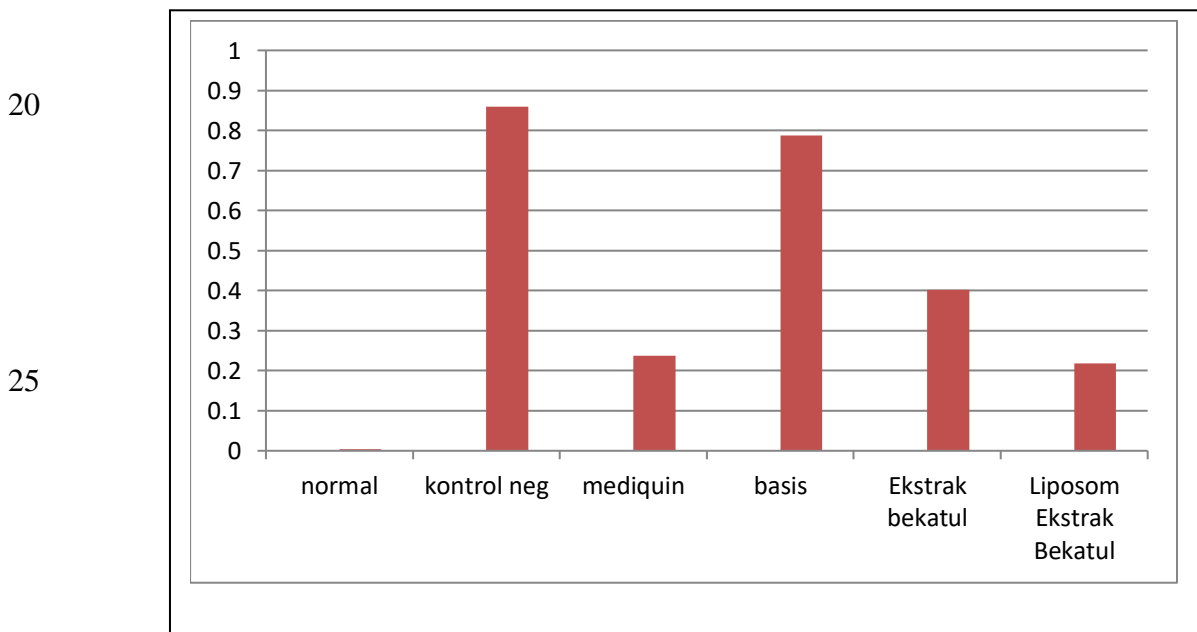
Gambar 4. Histogram aktivitas tabir surya uji histologi kulit tikus dengan dosis yang setara yaitu 5 % kadar -oryzanol dalam formula krim pada parameter jumlah kelenjar keringat.

30

35



Gambar 5. Histogram aktivitas tabir surya uji histologi kulit tikus dengan dosis yang setara yaitu 5 % kadar -oryzanol dalam formula krim pada parameter prosentase piknotis sel pada lapisan stratum korneum.



Gambar 6. Histogram aktivitas tabir surya uji histologi kulit tikus dengan dosis yang setara yaitu 5 % kadar -oryzanol dalam formula krim pada parameter jarak antara sel fibroblast.