

# Formulasi dan Evaluasi Gel Anti-Jerawat Berbasis Ekstrak Etil Asetat Daun Bidara Arab (*Ziziphus spina-christi* L.): Uji Stabilitas dan Aktivitas Antibakteri

## *Formulation and Evaluation of Anti-Acne Gel Based on Ethyl Acetate Extract of Jujube Leaves (*Ziziphus spina-christi* L.): Stability and Antibacterial Activity Test*

Munawwarah Ajemain<sup>1</sup>; Sudirman<sup>2</sup>; Pertiwi Ishak<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Irmex Digital Akademika 90551, Indonesia

<sup>2,3</sup> Universitas Pancasila Makassar, 90121, Indonesia

<sup>1</sup> [warahajemain@gmail.com](mailto:warahajemain@gmail.com); <sup>2</sup> [sudirwangka444z@gmail.com](mailto:sudirwangka444z@gmail.com); <sup>3</sup> [pertiwi.ishak@unpacti.ac.id](mailto:pertiwi.ishak@unpacti.ac.id)

\* Corresponding author

### Abstrak

Penelitian ini merupakan tindak lanjut dari studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat daun Bidara Arab (*Ziziphus spina-christi* L.) memiliki aktivitas antibakteri kuat terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*. Penelitian lanjutan ini bertujuan untuk memformulasikan gel anti-jerawat berbasis ekstrak tersebut serta mengevaluasi stabilitas fisik, aktivitas antibakteri, dan keamanan iritasi kulit secara in vivo. Tiga formula gel disiapkan dengan konsentrasi ekstrak 2%, 4%, dan 8%. Evaluasi meliputi uji organoleptik, pH, homogenitas, viskositas, daya sebar, serta uji stabilitas accelerated (freeze-thaw). Aktivitas antibakteri diuji menggunakan metode difusi sumuran terhadap *P. acnes* dan *S. epidermidis*. Uji iritasi dilakukan pada hewan coba menggunakan metode Draize. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula gel dengan konsentrasi 8% memiliki zona hambat terbesar terhadap *P. acnes* ( $14,22 \pm 0,06$  mm) dan *S. epidermidis* ( $13,11 \pm 0,04$  mm). Semua formula menunjukkan stabilitas baik dan tidak mengalami perubahan signifikan selama pengujian. Uji iritasi menunjukkan bahwa seluruh formula aman dan tidak menyebabkan eritema maupun edema pada hewan coba. Penelitian ini mengonfirmasi bahwa gel ekstrak etil asetat daun Bidara Arab layak dikembangkan sebagai kandidat produk herbal anti-jerawat.

**Kata Kunci:** *Ziziphus spina-christi*, gel anti-jerawat, antibakteri, stabilitas sediaan, uji iritasi.

### Abstract

This study is a follow-up to a previous study showing that the ethyl acetate extract of Arabian Jujube (*Ziziphus spina-christi* L.) leaves has strong antibacterial activity against *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*. This follow-up study aimed to formulate an anti-acne gel based on the extract and evaluate its physical stability, antibacterial activity, and skin irritation safety in vivo. Three gel formulas were prepared with extract concentrations of 2%, 4%, and 8%. Evaluations included organoleptic tests, pH, homogeneity, viscosity, spreadability, and accelerated stability tests (freeze-thaw). Antibacterial activity was tested using the well diffusion method against *P. acnes* and *S. epidermidis*. Irritation tests were conducted on experimental animals using the Draize method. The results showed that the gel formula with an 8% concentration had the largest inhibition zone against *P. acnes* ( $14.22 \pm 0.06$  mm) and *S. epidermidis* ( $13.11 \pm 0.04$  mm). All formulas demonstrated good stability and experienced no significant changes during testing. Irritation tests demonstrated that all formulas were safe and did not cause erythema or edema in the experimental animals. This study confirms that the ethyl acetate extract gel from Jujube leaves is a viable candidate for development as an herbal anti-acne product.

**Keywords:** *Ziziphus spina-christi*, anti-acne gel, antibacterial, preparation stability, irritation test.

### Pendahuluan

Jerawat (*acne vulgaris*) merupakan penyakit kulit inflamasi kronis yang paling sering dialami oleh remaja dan dewasa muda, dengan prevalensi global mencapai lebih dari 85% populasi usia muda [1]. Kondisi ini muncul akibat interaksi multifaktorial, antara lain peningkatan produksi sebum, hiperkeratinisasi folikel, respon inflamasi, serta kolonisasi mikroba patogen seperti *Propionibacterium acnes* (kini *Cutibacterium acnes*) dan *Staphylococcus epidermidis* [2], [3]. *P. acnes* berperan menghasilkan enzim lipase yang menguraikan trigliserida menjadi asam lemak bebas penyebab iritasi dan inflamasi kulit, sedangkan *S. epidermidis* dapat bertindak sebagai patogen oportunistik ketika keseimbangan mikrobiota kulit terganggu [4].

Terapi jerawat konvensional umumnya menggunakan antibiotik topikal maupun oral. Namun, peningkatan resistensi bakteri akibat penggunaan jangka panjang menjadi masalah serius dalam praktik dermatologi modern [5]. Selain itu, beberapa agen sintesis seperti retinoid dan benzoyl peroxide sering menyebabkan efek samping berupa iritasi, eritema, kulit kering, dan fotosensitivitas [6]. Hal ini mendorong minat yang lebih besar terhadap bahan alam sebagai alternatif yang lebih aman dan lebih dapat diterima oleh kulit.

*Ziziphus spina-christi* L. (Bidara Arab) merupakan tanaman obat tradisional yang banyak digunakan untuk perawatan kulit, penyembuhan luka, dan pengobatan infeksi di berbagai negara Timur Tengah dan Asia [7]. Daunnya mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan fenolik yang memiliki aktivitas antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi [8], [9]. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat daun Bidara Arab mampu menghambat pertumbuhan *P. acnes* dan *S. epidermidis*, dengan aktivitas meningkat seiring bertambahnya konsentrasi ekstrak [10]. Studi lain pada genus *Ziziphus* juga melaporkan aktivitas antibakteri yang kuat terhadap berbagai patogen kulit [11].

Meskipun demikian, penelitian terdahulu umumnya hanya berfokus pada pengujian ekstrak tanpa formulasi, sehingga belum dapat menggambarkan efektivitas ekstrak ketika diaplikasikan dalam bentuk sediaan topikal. Padahal, efektivitas antibakteri bahan alam sangat dipengaruhi oleh bentuk dan kestabilan sediaanannya, termasuk viskositas, pH, dan kompatibilitas antara zat aktif dan basis gel [12]. Selain itu, senyawa fenolik dan flavonoid diketahui sensitif terhadap oksidasi dan perubahan suhu, sehingga formulasi sediaan memerlukan pengujian stabilitas menyeluruh untuk memastikan potensi antibakteri tetap optimal [13].

Lebih jauh lagi, hingga saat ini belum tersedia laporan ilmiah mengenai keamanan penggunaan gel ekstrak Bidara Arab terhadap kulit, terutama terkait risiko iritasi. Uji iritasi merupakan syarat fundamental sebelum suatu produk dapat diuji secara klinis atau dipasarkan sebagai kosmetik herbal, sesuai standar OECD [14]. Ketiadaan data stabilitas dan keamanan ini menimbulkan gap penelitian yang penting dalam pengembangan fitokosmetik berbasis Bidara Arab.

Berdasarkan celah tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengembangkan formulasi gel topikal ekstrak etil asetat daun Bidara Arab, mengevaluasi stabilitas fisik dan sifat-sifatnya, menguji aktivitas antibakteri gel terhadap *P. acnes* dan *S. epidermidis* setelah formulasi, serta menilai keamanannya melalui uji iritasi kulit *in vivo*. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk pengembangan produk anti-jerawat berbasis bahan alam yang efektif, aman, dan stabil.

## Metode

### A. Desain dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini merupakan eksperimen laboratorium dengan tiga tahap utama: formulasi gel, evaluasi stabilitas fisik, serta uji aktivitas antibakteri dan iritasi. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasetika, Laboratorium Mikrobiologi, dan Laboratorium Hewan Coba selama April–Desember 2025.

### B. Bahan dan Alat

#### Bahan:

- Ekstrak etil asetat daun Bidara Arab
- Carbopol 940
- Triethanolamine (TEA)
- Gliserin
- Aquadest
- Kultur *P. acnes* dan *S. epidermidis*
- Media Nutrient Agar (NA) dan Mueller Hinton Agar (MHA)
- Hewan coba (tikus putih jantan galur Wistar)

#### Alat:

- Rotary evaporator
- pH meter
- Viskometer Brookfield

- Inkubator
- Jangka sorong digital
- Timbangan analitik

### C. *Formulasi Sediaan Gel*

**Tabel 1.** Formulasi Sediaan Gel

<i>Bahan</i>	<i>F1 (2%)</i>	<i>F2 (4%)</i>	<i>F3 (8%)</i>
Ekstrak Bidara	2 g	4 g	8 g
Carbopol 940	0.75%	0.75%	0.75%
Gliserin	10%	10%	10%
TEA	qs	qs	qs
Aquadest	ad 100 g	ad 100 g	ad 100 g

### D. *Uji Evaluasi Fisik dan Stabilitas*

Uji dilakukan pada minggu ke-0, 2, 4, 6, dan 8 meliputi:

- Organoleptik
- pH
- Homogenitas
- Viskositas
- Daya sebar
- Uji stabilitas freeze–thaw (6 siklus)

### E. *Uji Aktivitas Antibakteri*

Metode: **difusi sumuran** Bakteri uji:

- *P. acnes*
- *S. epidermidis*

Parameter: zona hambat diukur dalam mm.

### F. *Uji Iritasi Kulit In Vivo*

Menggunakan metode **Draize** pada tikus:

- Aplikasi gel 0,5 g pada area punggung
- Observasi 24, 48, dan 72 jam
- Parameter: eritema dan edema (skor 0–4)

## Hasil dan Diskusi

Penelitian ini mengembangkan tiga formula gel ekstrak etil asetat daun Bidara Arab (*Ziziphus spina-christi* L.) dengan konsentrasi 2%, 4%, dan 8%. Evaluasi dilakukan meliputi karakteristik fisik, stabilitas, aktivitas antibakteri, dan uji keamanan iritasi kulit.

### A. *Evaluasi Fisik Gel*

#### **Organoleptik**

Semua formula menunjukkan warna coklat kehijauan yang khas ekstrak Bidara Arab. Tekstur gel tampak homogen dan tidak menunjukkan adanya penggumpalan atau pemisahan fase. Aroma herbal yang khas juga konsisten di seluruh formula. Tidak adanya perubahan warna ataupun bau selama 8 minggu menandakan bahwa sediaan stabil terhadap oksidasi maupun kontaminasi mikroba. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat relatif stabil secara kimia dalam basis gel Carbopol.

### pH Gel

Nilai pH gel berada pada rentang 5,2–5,8 untuk seluruh formula. Rentang ini sesuai dengan pH fisiologis kulit (4,5–6,5), sehingga aman digunakan dan tidak mengganggu fungsi sawar kulit. Nilai pH stabil hingga minggu ke-8 menunjukkan tidak adanya degradasi komponen aktif yang bersifat asam atau basa kuat. Hasil ini mengindikasikan interaksi yang kompatibel antara ekstrak dan komponen basis gel.

### Viskositas

Pengukuran viskositas menggunakan viskometer Brookfield menunjukkan hasil sebagai berikut:

**Tabel 2.** Pengukuran viskositas menggunakan viskometer Brookfield

<i>Formula</i>	<i>Viskositas Minggu 0 (cP)</i>	<i>Minggu 8 (cP)</i>	<i>Perubahan (%)</i>
F1 (2%)	12.500	12.310	-1,52%
F2 (4%)	13.740	13.300	-3,20%
F3 (8%)	14.820	14.300	-3,51%

Penurunan viskositas <5% dianggap stabil. Hal ini membuktikan bahwa Carbopol 940 tetap membentuk struktur gel stabil walaupun mengandung ekstrak dalam konsentrasi tinggi.

### Daya Sebar

Daya sebar berkisar 5–6,2 cm, yang menunjukkan bahwa gel dapat diaplikasikan dengan mudah pada kulit tanpa meninggalkan kesan lengket. Formula 8% memiliki daya sebar sedikit lebih kecil akibat viskositas lebih tinggi, namun tetap berada dalam rentang ideal.

### Uji Stabilitas Freeze–Thaw

Setelah 6 siklus freeze–thaw (24 jam suhu 4°C → 24 jam suhu 40°C), seluruh formula menunjukkan:

- Tidak ada sineresis
- Tidak ada pemisahan fase
- Tidak ada perubahan warna atau aroma

Hasil ini menegaskan bahwa gel tahan terhadap kondisi temperatur ekstrem dan layak diproduksi dalam skala industri.

### B. Aktivitas Antibakteri

Aktivitas antibakteri diuji terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis* menggunakan metode difusi sumuran. Hasil zona hambat ditunjukkan pada tabel berikut:

#### Zona Hambat terhadap *P. acnes*

**Tabel 3.** Zona Hambat terhadap *P. acnes*

<i>Formula</i>	<i>Zona Hambat (mm)</i>
F1 (2%)	10,12 ± 0,05
F2 (4%)	12,44 ± 0,04
F3 (8%)	<b>14,22 ± 0,06</b>

#### Zona Hambat terhadap *S. epidermidis*

**Tabel 4.** Zona Hambat terhadap *P. acnes*

<i>Formula</i>	<i>Zona Hambat (mm)</i>
F1 (2%)	9,44 ± 0,03
F2 (4%)	11,03 ± 0,04
F3 (8%)	<b>13,11 ± 0,04</b>

### Analisis Data dan Signifikansi Statistik

Hasil uji ANOVA satu arah menunjukkan bahwa nilai p pada kedua jenis bakteri berada di bawah 0,05, yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara formula gel berdasarkan konsentrasi ekstrak yang digunakan. Temuan ini menegaskan bahwa peningkatan konsentrasi ekstrak etil asetat daun Bidara Arab berpengaruh langsung terhadap peningkatan diameter zona hambat yang dihasilkan. Analisis lanjutan menggunakan uji Tukey menunjukkan bahwa formula dengan konsentrasi 8% (F3) memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan formula 2% (F1) dan 4% (F2), sehingga dapat disimpulkan bahwa F3 merupakan formula dengan efektivitas antibakteri tertinggi. Secara keseluruhan, hasil ini mengindikasikan bahwa konsentrasi ekstrak merupakan faktor dominan yang menentukan potensi penghambatan bakteri dan berperan penting dalam efektivitas gel sebagai sediaan anti-jerawat.

### C. Uji Iritasi (Draize Test)

Observasi selama 72 jam menunjukkan:

- Tidak ada eritema (skor 0)
- Tidak ada edema (skor 0)
- Tidak ada perubahan perilaku hewan coba

Ini menunjukkan bahwa gel aman digunakan dan tidak menyebabkan inflamasi kulit. Hasil ini sesuai dengan profil toksisitas rendah senyawa fenolik alami.

### D. Diskusi

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa formulasi gel ekstrak etil asetat daun Bidara Arab (*Ziziphus spina-christi* L.) memiliki stabilitas fisik yang baik dan aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*, dua bakteri utama penyebab jerawat. Aktivitas antibakteri yang meningkat seiring bertambahnya konsentrasi ekstrak mengonfirmasi pola yang ditemukan pada penelitian sebelumnya terhadap ekstrak murni, namun menariknya zona hambat pada sediaan gel justru lebih tinggi dibandingkan kondisi ekstrak tanpa formulasi. Fenomena ini dapat dijelaskan oleh kemampuan basis gel Carbopol untuk mempertahankan pelepasan senyawa aktif secara lebih terkontrol, memperpanjang waktu kontak antara ekstrak dan bakteri, serta meningkatkan distribusi senyawa aktif pada permukaan media uji. Selain itu, keberadaan gliserin dalam formula juga dapat meningkatkan hidrasi dan permeabilitas lapisan media sehingga membantu difusi senyawa antibakteri secara lebih efektif. Dengan demikian, formulasi gel tidak hanya berfungsi sebagai pembawa (vehicle), tetapi juga turut meningkatkan efektivitas biologis ekstrak.

Senyawa bioaktif dalam ekstrak, seperti flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid, memiliki mekanisme berbeda yang berkontribusi secara sinergis terhadap efek antibakteri. Flavonoid dan fenolik diketahui dapat merusak membran sel bakteri melalui gangguan permeabilitas dan perubahan struktur protein membran. Tanin mampu membentuk kompleks dengan protein dinding sel, mengakibatkan presipitasi dan denaturasi protein yang berujung pada kematian sel. Sementara itu, alkaloid dilaporkan menghambat sintesis DNA dan mengganggu metabolisme seluler bakteri. Kombinasi mekanisme ini memberikan efek yang lebih kuat pada bakteri Gram positif seperti *P. acnes* dan *S. epidermidis*, yang memiliki struktur dinding sel lebih sederhana dibanding Gram negatif, sehingga lebih mudah ditembus oleh senyawa aktif.

Stabilitas fisik gel selama delapan minggu menunjukkan bahwa kombinasi bahan basis, terutama Carbopol 940 dan gliserin, mampu mempertahankan struktur sediaan tanpa terjadi sineresis, perubahan warna, atau pemisahan fase. Stabilitas pH dalam rentang fisiologis kulit turut mengindikasikan bahwa tidak terjadi degradasi kimia yang signifikan terhadap bahan aktif maupun basis gel. Hal ini penting karena perubahan pH dapat menurunkan efektivitas antibakteri flavonoid maupun fenolik. Selain itu, hasil uji freeze-thaw menunjukkan tidak adanya kerusakan struktur gel meskipun mengalami fluktuasi suhu ekstrem, menandakan bahwa formula ini layak dikembangkan lebih lanjut untuk skala produksi dan distribusi yang memerlukan ketahanan suhu.

Hasil uji iritasi kulit menunjukkan bahwa ketiga formula gel tidak menimbulkan reaksi eritema ataupun edema pada hewan coba. Keamanan ini sangat penting mengingat banyak produk anti-jerawat berbahan kimia sintesis dapat menyebabkan iritasi, pengelupasan, atau kulit kering. Senyawa alami dari Bidara Arab, yang dikenal memiliki sifat antiinflamasi dan menenangkan kulit, kemungkinan juga berkontribusi pada rendahnya potensi iritasi. Keamanan ini semakin memperkuat potensi gel ekstrak Bidara Arab sebagai kandidat fitokosmetik yang dapat bersaing dengan produk komersial.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini mendukung pengembangan gel ekstrak etil asetat Bidara Arab sebagai alternatif produk anti-jerawat yang efektif dan aman. Aktivitas antibakteri yang kuat pada konsentrasi relatif rendah, stabilitas yang baik, dan tidak adanya iritasi menjadikan sediaan ini layak diuji pada tahap klinis. Meskipun demikian, penelitian lanjutan seperti uji penetrasi kulit, karakterisasi senyawa aktif menggunakan LC-MS/MS, serta uji efektivitas klinis pada manusia tetap diperlukan untuk memperkuat bukti ilmiah dan memvalidasi potensi penggunaan komersial.

### E. Perbandingan dengan Penelitian Sebelumnya

Hasil penelitian ini memperluas temuan studi sebelumnya yang hanya menilai aktivitas ekstrak. Berikut perbandingannya:

**Tabel 4.** Perbandingan dengan Penelitian Sebelumnya

<i>Parameter</i>	<i>Penelitian Sebelumnya</i>	<i>Penelitian Sekarang</i>
Bentuk uji	Ekstrak murni	Sediaan gel
Konsentrasi optimal	8%	8%
Zona hambat	11 mm	14,22 mm
Kajian stabilitas	Tidak ada	Ada (freeze–thaw)
Uji keamanan	Tidak ada	Ada (in vivo)

Menariknya, zona hambat gel formula 8% **lebih besar** dibanding ekstrak murni. Ini terjadi karena pelepasan senyawa aktif lebih terkontrol saat berada dalam matriks gel sehingga durasi kontak dengan bakteri lebih optimal.

### Kesimpulan

Penelitian ini berhasil mengembangkan sediaan gel anti-jerawat berbasis ekstrak etil asetat daun Bidara Arab (*Ziziphus spina-christi* L.) dan menunjukkan bahwa seluruh formula memiliki stabilitas fisik yang baik, pH yang sesuai dengan fisiologi kulit, serta tidak menimbulkan iritasi berdasarkan uji in vivo. Aktivitas antibakteri gel meningkat secara signifikan seiring bertambahnya konsentrasi ekstrak, dengan formula 8% (F3) menunjukkan zona hambat terbesar terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*. Analisis statistik menegaskan bahwa konsentrasi ekstrak merupakan faktor utama yang memengaruhi efektivitas antibakteri gel. Dengan demikian, gel ekstrak Bidara Arab, khususnya pada konsentrasi 8%, memiliki potensi kuat untuk dikembangkan sebagai produk fitokosmetik anti-jerawat yang aman, efektif, dan stabil. Penelitian lanjutan direkomendasikan untuk mengevaluasi uji penetrasi kulit dan efektivitas klinis pada manusia guna mendukung pengembangan produk dalam skala komersial.

### Daftar Pustaka

- [1] A. L. Zaenglein et al., “Guidelines of care for acne vulgaris,” *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 74, no. 5, pp. 945–973, 2016.
- [2] C. H. Williams, R. P. Dellavalle, and S. E. Garner, “Acne vulgaris,” *The Lancet*, vol. 379, no. 9813, pp. 361–372, 2012.
- [3] J. H. Crawford, J. K. Webster, and D. Leyden, “Overview of pathogenesis of acne,” *Journal of Drugs in Dermatology*, vol. 8, pp. 4–7, 2009.
- [4] G. F. Brooks et al., *Jawetz, Melnick & Adelberg’s Medical Microbiology*, 23rd ed. New York: McGraw-Hill, 2007.
- [5] P. Coates and S. Vyakarnam, “Antimicrobial resistance in acne,” *Dermatology Therapy*, vol. 29, no. 2, pp. 1–9, 2016.
- [6] D. Thiboutot et al., “New insights into the management of acne,” *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 73, pp. 61–70, 2015.
- [7] A. M. Abalaka, S. Y. Daniyan, and A. Mann, “Evaluation of the antimicrobial activities of two *Ziziphus* species on some microbial pathogens,” *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 4, no. 4, pp. 135–139, 2010.
- [8] E. Hanani, *Analisis Fitokimia*. Jakarta: EGC, 2015.
- [9] M. D. Y. Al-Musayeb, M. M. Mothana, A. Al-Massarani, and S. Al-Sohaibani, “Phytochemical and biological activities of *Ziziphus spina-christi* (L.) Willd,” *Journal of Saudi Chemical Society*, vol. 18, pp. 1–8, 2014.
- [10] M. Ajemain, “Uji Aktivitas Ekstrak Etil Asetat Daun Bidara Arab terhadap *Staphylococcus epidermidis* dan *Propionibacterium acnes*,” *Integrated Journal of Pharmacy Innovations*, vol. 1, no. 1, pp. 16–20, 2025.
- [11] P. S. Puteri, “Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Bidara Arab terhadap Penyebab Jerawat,”

Skripsi, Universitas Islam Bandung, 2015.

- [12] P. J. Sinko, Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [13] J. Cappuccino and N. Sherman, Microbiology: A Laboratory Manual, 8th ed. Pearson, 2014.
- [14] OECD, "OECD Guidelines for the Testing of Chemicals," Organization for Economic Co-operation and Development, Paris, 2020.