

KOSMESEUTIKAL HERBAL PADA HIPERPIGMENTASI PASCAINFLAMASI (HPI)

Aulia Salma Azmi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
Email Penulis Korespondensi (^K): auliasazmi93@gmail.com

ABSTRAK

Hiperpigmentasi pascainflamasi (HPI) merupakan penggelapan warna kulit yang terjadi setelah inflamasi atau cedera pada kulit. HPI sering terjadi pada warna kulit lebih gelap dan dapat menurunkan kepercayaan diri seseorang. Pengobatan konvensional HPI adalah *hydroquinone* (HQ) topikal yang sering dikombinasikan dengan retinoid. HQ memiliki efek samping berupa dermatitis, perubahan warna kuku, leukoderma permanen, hipopigmentasi, dan okronosis eksogen sedangkan retinoid memiliki efek samping teratogenik. Senyawa fitokimia pada tanaman dapat digunakan sebagai kosmeseutikal herbal untuk terapi alternatif HPI yang lebih aman karena memiliki efek toksisitas minimal. Beberapa kosmeseutikal herbal yang dapat digunakan di antaranya adalah aloesin pada lidah buaya, alpha-bisabolol pada kamomil, arbutin pada tanaman *bearberry*, *ellagic acid* pada teh hijau, stroberi, ceri, walnut, anggur, dan geranium, glabridin dan liquirtin pada akar manis, polifenol pada teh hijau dan kedelai, vitamin C, silimarin pada *Silybum marianum*, procyanidin pada *Pinus pinaster*, hesperidin pada tanaman citrus, dan lektin pada gandum, kacang-kacangan, dan berbagai jenis sayuran.

Kata kunci : HPI (Hiperpigmentasi pascainflamasi), hydroquinone, fitokimia

ABSTRACT

Post inflammatory hyperpigmentation (PIH) is skin darkening after inflammation or injury. PIH commonly happens on darker skin and impacts self-esteem. Conventional treatment for PIH is topical hydroquinone (HQ) that is often combined with retinoid. HQ has several side effects including dermatitis, nail discoloration, permanent leukoderma, hypopigmentation, and exogenous ochronosis while retinoid has teratogenic effect. Phytochemical compounds can be used as herbal cosmeceutical for PIH alternative treatment that is considered safer due to minimal toxicity effect. Some of these photochemical compounds are aloesin in aloe vera, alpha-bisabolol in chamomile, arbutin in bearberry, ellagic acid in green tea, strawberry, cherries, walnut, grapes, and geranium, glabridin and liquirtin in licorice, polyphenol in green tea and soy, vitamin C, silymarin in *Silybum marianum*, procyanidin in *Pinus pinaster*, hesperidin in citrus, and lectin in wheat, beans, and some types of vegetables.

Keywords : PIH (Postinflammatory hyperpigmentation), hydroquinone, phytochemical

PENDAHULUAN

Kosmeseutikal merupakan produk farmaseutikal yang bertujuan untuk meningkatkan kesehatan dan fungsi kosmetik pada kulit dengan memberikan efek tertentu seperti mencegah kerutan, melindungi dari sinar matahari, mengobati kulit kering, mengobati jerawat, atau mencegah perubahan warna kulit seperti hiperpigmentasi. Produk kosmeseutikal diaplikasikan secara topikal sebagai kosmetik namun mempengaruhi fungsi biologis kulit (Bouidin, 1999; Grace, 2002; Halder dan Nootheti, 2003, Gediya *et al.*, 2011). Pada tahun 1984, Dr Albert Kligman merujuk istilah kosmeseutikal pada manfaat kosmetik dan terapeutik atau manfaat medis yang didapatkan dari penggunaan agen tertentu (Reed, 1962; Newburger, 2009).

Hiperpigmentasi pascainflamasi (HPI) merupakan penggelapan warna kulit atau hipermelanosis berbentuk makula yang terjadi setelah inflamasi atau cedera pada kulit (Soriano dan Grimes, 2006; Chang, 2009; Vashi dan Kundu, 2013). HPI lebih sering terjadi dan lebih jelas terlihat pada seseorang dengan warna kulit berwarna lebih gelap (tipe kulit Fitzpatrick IV hingga VI) dibandingkan warna kulit lebih terang (Halder *et al.*, 1983; Pandya dan Guevara, 2000). HPI paling sering terjadi akibat jerawat sehingga area terjadinya HPI paling sering adalah wajah (Lacz *et al.*, 2004; Davis dan Callender, 2010). Selain inflamasi yang disebabkan akibat cedera pada kulit, HPI juga dapat terjadi akibat reaksi alergi, erupsi obat, penyakit papuloskuamosa, penyakit eksematoid, gangguan vesikulobulous, terapi laser atau cahaya, krioterapi, *chemical peel*, dan kondisi lain yang menimbulkan sekuel pada kulit (Lacz *et al.*, 2004; Davis dan Callender, 2010; Plensdorf, 2017; Handog *et al.*, 2012). HPI dapat menurunkan kepercayaan diri seseorang yang menyebabkan 10% penderita HPI memerlukan bantuan psikologis untuk menghadapi kondisi tersebut (Schulze, 2007). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Maymone pada tahun 2015 hingga 2016, sebanyak 25,93% penderita HPI menghabiskan dana lebih dari 50 dolar Amerika dalam satu bulan untuk membeli produk pencerah kulit (Maymone, 2016).

Pengobatan konvensional lini pertama untuk HPI adalah hydroquinone (HQ) topikal pada kulit yang bekerja dengan menghambat konversi dihydroxyphenylalanine (DOPA) menjadi melanin melalui inhibisi tirosinase. HQ memiliki efek samping berupa dermatitis, perubahan warna kuku, leukoderma permanen, hipopigmentasi (efek halo), dan okronosis eksogen (EO) akibat akumulasi *homogenistic acid* di lapisan dermis kulit (Grimes, 2009; Badreshia-Bansal dan Draelos, 2007; Ortonne dan Passeron, 2005; Katsambas, 2005). Pemberian HQ pada umumnya dikombinasikan dengan retinoid topikal dan steroid topikal (Desai, 2014). Retinoid merupakan analog vitamin A yang dapat dikombinasikan dengan agen terapi lain untuk hiperpigmentasi atau sebagai monoterapi. Retinoid memiliki beberapa derivat yang dapat digunakan untuk pengobatan dengan indikasi HPI yaitu, tretinoin, adapalene, dan tazarotene (Kuenzli dan Saurat, 2009; Jacyk dan Mpofu, 2001; Grimes dan Callender, 2006). Efek samping penggunaan retinoid topikal mirip dengan retinoid sistemik, yaitu adanya efek teratogenik pada fetus termasuk malformasi sistem saraf pusat, dismorfisme kraniofasial, defek pada jantung, dan defek pada kelenjar paratiroid (Lammer *et al.*, 1985).

Senyawa fitokimia pada tanaman memiliki efek terhadap kulit yang dapat digunakan sebagai kosmeseutikal alternatif untuk pengobatan konvensional. Pemanfaatan senyawa-senyawa tersebut memiliki keunggulan diantaranya, lebih murah, tidak invasif, dan mudah didapatkan secara bebas (Bigby, 1998; Fisk *et al.*, 2014). Agen kosmeseutikal herbal yang berasal dari tanaman memiliki tingkat keamanan yang baik dan efek yang poten sehingga tersertifikasi untuk digunakan sebagai agen kosmetik (Amer, 2000). Efek toksisitas minimal pada kulit dan organ tubuh lain menjadikan kosmeseutikal herbal mengalami peningkatan popularitas terutama pada kandungan antioksidan. Kecenderungan seseorang untuk memilih ekstrak tanaman sebagai agen kosmeseutikal juga didasari gambaran buruk tentang bahan yang diekstraksi dari hewan, efek plasebo dari tradisi dan budaya,

fleksibilitas bahan saat diformulasikan, dan kepercayaan bahwa ekstrak tanaman sudah digunakan sejak masa lampau (Arquette, 2002).

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel adalah studi literatur. Studi ini dilakukan dengan mendapatkan informasi dari beberapa jurnal nasional maupun internasional serta artikel ahli yang diakses *online*. Informasi yang didapatkan berupa pembahasan perkembangan terbaru dari suatu pembahasan kemudian diringkas dan dibandingkan antar-literatur selanjutnya disusun menjadi formula artikel.

HASIL

Proses pigmentasi pada kulit dimulai dari sel melanosit berfungsi untuk memproduksi melanin. Melanin merupakan molekul pigmen yang memiliki variasi warna dan menentukan warna kulit tergantung dari jenis yang dihasilkannya. Secara umum melanin dibagi menjadi pheomelanin dan eumelanin namun hanya eumelanin yang dapat menyebabkan hiperpigmentasi. Tirosin diubah menjadi DOPA dengan kofaktor tirosin hidrosilase dan tetrahidrobiopterin. Kemudian enzim tirosinase mengubah DOPA menjadi dopaquinone dan memasuki jalur sintesis pheomelanin atau eumelanin. Melanin yang diproduksi di melanosom kemudian ditransfer menuju keratinosit (Mohiuddin, 2019). Pada saat terjadi inflamasi, *arachidonic acid* akan mengalami oksidasi dan menjadi prostaglandin, leukotrien, dan mediator inflamasi lain yang mengubah melanosit dengan menstimulasi sintesis melanin dan mempercepat transfer melanin menuju keratinosit (Cardinali *et al.*, 2012; Isedeh *et al.*, 2016). Selain itu, melanosit berfungsi untuk memproduksi proopiomelanocortin (POMC), peptida, sitokin, nitrogen oksida (NO), prostaglandin, dan leukotrien yang memiliki peran dalam respon inflamasi pada kulit (Serre *et al.*, 2018; Videira *et al.*, 2013). Mekanisme ini menyebabkan terjadinya hiperpigmentasi pascainflamasi.

Pengobatan konvensional pada HPI menggunakan agen-agen pencerah kulit yang bekerja menghambat tirosinase seperti hidrokuinon (HQ) sebagai terapi lini pertama (Ruiz-Maldonado dan Orozco-Covarrubias, 1997). Selain HQ, agen-agen topikal seperti zink sulfat, arbutin, *azelaic acid*, *kojic acid*, dan beberapa kosesutikal dapat digunakan sebagai obat topikal kedua bersama agen lini pertama atau dapat dicoba sebagai monoterapi (Desai, 2014). Beberapa agen kosesutikal lain yang dapat digunakan untuk mengurangi HPI adalah niasinamid, N-acetyl glucosamine (NAG), asam askorbat atau vitamin C, ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*), dan kedelai (Davis dan Callender, 2010).

Terapi lini kedua HPI adalah *chemical peels* yang dikombinasikan dengan obat topikal dan terapi laser (Desai, 2014). *Chemical peels* superfisial dapat dilakukan menggunakan *glycolic acid*

(GA), *salicylic acid* (SA), dan *trichloroacetic acid* (TCA) atau larutan Jessner (JS) (Burns *et al.*, 1997; Roberts, 2004; Grimes, 1999). Penggunaan tabir surya spektrum luas perlu dilakukan selama 2 – 3 bulan sebelum dilakukan *peeling* untuk mengurangi risiko HPI sebagai komplikasi kemudian penggunaan krim retinoid pada malam hari 6 minggu sebelum tindakan dapat membantu proses penyembuhan dan penetrasi dari agen yang digunakan untuk *peeling*. Akan tetapi, penggunaan tretinoin perlu dihentikan 48 jam sebelum tindakan *chemical peels* pada individu dengan kulit lebih cerah dan 2 – 3 minggu sebelum tindakan pada individu dengan kulit lebih gelap untuk mengurangi risiko efek samping *chemical peels* seperti hiperpigmentasi, hipopigmentasi, atau bekas luka (Soriano dan Grimes, 2006; Singh-Behl dan Tung, 2009). Terapi laser dan terapi berbasis cahaya dapat dilakukan menggunakan cahaya hijau (510 nm, 532 nm), merah (694 nm), atau *near-infrared* (755 nm, 1064 nm) yang spesifik terhadap pigmen kulit. Cahaya dengan gelombang panjang dapat menembus kulit lebih dalam dengan absorpsi lebih selektif sehingga lebih aman digunakan untuk pasien dengan kulit gelap. Laser yang dapat digunakan untuk HPI pada pasien kulit gelap adalah terapi fotodinamik cahaya biru, laser neodmium-doped yttrium aluminum garnet (Nd: YAG), dan fototermolisis fraksional (Alster dan Tanzi, 2003).

Selain agen topikal konvensional, beberapa jenis tanaman memiliki kandungan fitokimia yang dapat mengurangi hiperpigmentasi seperti lidah buaya, *Matricaria chamomilla*, tanaman bearberry, teh hijau, stroberi, ceri, walnut, geranium, akar manis, buah sitrus, *Silybum marianum*, *Pinus pinaster*, kedelai, dan tanaman dengan kandungan lektin (Choi *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2010; Boissy *et al.*, 2005; Ertam *et al.*, 2008; Yokota *et al.*, 1998; Huang *et al.*, 2010; Usach *et al.*, 2015; Zubair dan Mujtaba, 2009; Handog *et al.*, 2009; Altaei, 2012; Kanlayavattanukul dan Lourith, 2018; Lee *et al.*, 2002; Leyden dan Wallo, 2011; Lu *et al.*, 1996; Maeda dan Fukuda, 1996; Picardo dan Cerrera, 2007; Chae dan Ha, 2011; Waqas *et al.*, 2015). Senyawa yang menurunkan pigmentasi pada tanaman-tanaman tersebut adalah sebagai berikut:

Aloesin pada Lidah buaya

Tanaman lidah buaya atau *Aloe vera* memiliki kandungan aloesin yang berfungsi untuk menghambat 3,4-dihidroxyphenylalaninase (DOPA) oksidase yang kemudian menghambat aktivitas tirosinase (Jarratt, 2004). Molekul aloesin bekerja sebagai inhibitor kompetitif tirosinase (Draelos, 2008). Ekstrak *A. vera* menghambat agregasi melanin melalui bloker reseptor spesifik $\alpha 2$ adrenergik. Aloesin juga dapat diekstraksi dari tanaman lain dengan genus *Aloes* seperti *Aloe ferrox* yang memiliki kandungan aloesin hingga 25% pada daun kering yang diekstraksi (Lynch *et al.*, 2011). Penggunaan campuran aloesin dan arbutin menunjukkan aktivitas inhibisi tirosinase dan melanogenesis secara signifikan (Yang *et al.*, 2004).

Alpha-bisabolol pada Kamomil

Tanaman kamomil atau *Matricaria chamomilla* memiliki kandungan alpha-bisabolol yang berupa alcohol sesquiterpene yang dihasilkan oleh tanaman secara alami. Selain kamomil, tanaman lain yang menghasilkan alpha-bisabolol adalah *Salvia runcinata*, *Vanillosmopsis sp.*, *Myoporum grassifolium*, dan *Eremanthus erythropappus* (Isaac dan Thiemer, 1975; Viljoen *et al.*, 2006; De Souza *et al.*, 2008). Penggunaan alpha-bisabolol pada kulit dapat menurunkan pigmentasi karena memiliki kemampuan menghambat aktivasi elemen respon cAMP (CRE) yang diinduksi hormon α -melanocyte-stimulating (α -MSH). *Microphthalmia-associated transcription factor* (MITF) merupakan ekspresi gen yang teraktivasi pada saat α -MSH menginduksi ekspresi gen tirosinase. Alpha-bisabolol memiliki fungsi menghambat aktivitas melanogenesis dengan menghambat ekspresi gen MITF dan tirosinase (Kim *et al.*, 2008). Penelitian efek mencerahkan kulit dari alpha-bisabolol pada wanita asia menunjukkan adanya efek hipopigmentasi *in vivo* dari alpha-bisabolol dengan nilai $p = 0.01$ atau $p < 0.05$ dibandingkan dengan kontrol (Lee *et al.*, 2010).

Arbutin pada Tanaman Bearberry

Arbutin atau hydroquinone O- β -D-glucoside merupakan bahan aktif yang diekstraksi dari tanaman bluberi, *Arctostaphylos uvaursi (L) Spreng. (bearberry)*, *Vaccinium vitis-idea L.*, *Pyrus communis L.*, *Bergenia crassifolia (L.)*, dan *Lathyrus sp.* (Pop *et al.*, 2009). Tanaman *Vaccinium vitis-idea L.* dan *Bergenia crassifolia (L.)* memiliki kandungan arbutin paling tinggi pada bagian daun. Peranan arbutin pada tanaman belum diketahui namun kadar arbutin pada tanaman dapat meningkat pada keadaan tertentu seperti kekeringan, musim gugur, dan musim hujan sehingga arbutin sebagai sumber hydroquinone diperkirakan dapat menurunkan tingkat peroksidasi dari membran lipid tidak jenuh tanaman sehingga menjaga sel tanaman dari penurunan akibat penuaan atau pajanan stres (Pop *et al.*, 2009). Arbutin dapat menurunkan hiperpigmentasi dengan menghambat aktivitas melanosomal tirosinase dan 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA) dan tirosinase (Kren dan Walterová, 2005; Lall dan Kishore, 2014).

Ellagic acid

Ellagic acid merupakan senyawa polifenol yang dihasilkan oleh teh hijau, stroberi, ceri, walnut, anggur, dan geranium (Ertam *et al.*, 2008). *Ellagic acid* dapat menghambat melanogenesis pada kulit melalui inhibisi aktivitas tirosinase yang menyebabkan kelasi dari atom tembaga pada molekul tirosinase 40 41 (Lee *et al.*, 2002; Leyden dan Wallo, 2011).

Glabridin pada akar manis (*Glycyrrhiza glabra*)

Glabridin merupakan piranoisoflavan yang memiliki efek antiinflamasi dan merupakan inhibitor melanogenesis dan inflamasi (Sheth dan Pandya, 2011). Akar manis yang diekstraksi dengan etanol merupakan agen pemutih yang poten karena dapat menghambat aktivitas tirosinase dengan nilai

IC50 sebesar 126.75 ppm. Ekstrak ini dapat diformulasikan ke dalam krim sebanyak 1, 01% dan menghasilkan tekstur lembut yang mudah untuk diratakan (Noor *et al.*, 2016).

Polifenol

Polifenol ditemukan dengan kadar tinggi pada beberapa tanaman teh hijau dan kedelai (*Glycine max L. Merrill*) (Robeiro *et al.*, 2015; Sarkar *et al.*, 2013; Chae dan Ha, 2011; Waqas *et al.*, 2015). Senyawa polifenol memiliki berbagai jenis, di antaranya adalah *phenolic acid*, flavonoid, antosianin, tanin, dan lignan yang dapat ditemukan pada berbagai jenis tanaman (Ajila *et al.*, 2011). Senyawa polifenol dapat menurunkan hiperpigmentasi dengan menghambat jalur transfer melanin menuju keratinosit atau jalur sintesis melanin dengan menghambat tirosinase (Hanamura, Uchida and Aoki, 2008). Kandungan polifenol terbanyak adalah catechins epigallocatechin (EGC), epicatechin (EC), epigallo-catechin-3-gallate (ECGC), dan epicatechin gallate (ECG) (Kim *et al.*, 2018; Choi dan Kim, 2011). ECGC merupakan senyawa terbanyak yang ditemukan pada daun teh kering memiliki efek menurunkan kerutan dan antikanker pada kulit selain dari efek menurunkan pigmentasi melalui inhibisi tirosinase (Kim *et al.*, 2015; An *et al.*, 2005).

Ascorbic acid

Ascorbic acid atau vitamin C dapat menurunkan produksi melanin sebagai antioksidan, yaitu dengan cara menurunkan o-quinones sehingga produksi melanin tidak akan terjadi hingga seluruh vitamin C teroksidasi (Taira *et al.*, 2018). Aplikasi 5% vitamin C pada kulit yang mengalami kerusakan akibat sinar UV atau *photodamage* menunjukkan perbaikan dengan toleransi yang baik. Salah satu kerusakan kulit yang disebabkan oleh sinar UV adalah pigmentasi sehingga vitamin C dapat menurunkan pigmentasi akibat sinar UV (Humbert *et al.*, 2003).

Silimarin pada *Silybum marianum*

Silimarin merupakan flavonoid polifenolik yang memiliki efek antioksidan dan menghambat oksidasi L-DOPA pada tirosinase sehingga menurunkan melanogenesis (Altaei, 2012; Provinciali *et al.*, 2016). Selain itu, silimarin memiliki efek protektif terhadap paparan sinar UV dengan menurunkan stress oksidatif, inflamasi, respon imun, kerusakan DNA, dan induksi apoptosis (Kren dan Walterova, 2005).

Procyanidin pada *Pinus pinaster*

Procyanidin merupakan senyawa aktif pada *Pinus pinaster* yang memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan. Kedua efek ini merupakan mekanisme inhibisi tirosinase sehingga menurunkan proliferasi melanosit dan sintesis melanin (Picardo dan Carrera, 2007). Pemberian procyanidin secara oral yang dikombinasikan dengan vitamin A, C, dan E ditetapkan aman dan efektif untuk menurunkan

hiperpigmentasi akibat melisma pada penelitian yang melibatkan wanita Filipina selama 8 minggu percobaan (Handog *et al.*, 2009).

Hesperidin

Hesperidin merupakan senyawa yang terdapat dalam tanaman sitrus seperti lemon, jeruk, jeruk nipis, dan anggur (Liu *et al.*, 2013; Ye *et al.*, 2015; Omidbaigi dan Nasiri, 2004; Levaj *et al.*, 2009; Agcam *et al.*, 2014; Abad-Gracia *et al.*, 2012). Hesperidin dapat menurunkan ekspresi dan aktivitas tirosinase, *tyrosinase-related protein* (TRP), MITF pada sel-sel melanoma B16 tikus dan melanosit manusia (Zhang *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2013; Kiefer *et al.*, 2010). Selain itu, hesperidin juga dapat mengaktifasi reseptor alpha adrenergik (Galgut dan Ali, 2012). Penelitian keamanan hesperidin pada tikus sebanyak 2% selama 9 hari dan Daflon-500 mg yang mengandung 10% hesperidin dengan dosis harian 100 mg tidak menunjukkan reaksi kutaneus dan efek samping lainnya (Man *et al.*, 2015; Damon *et al.*, 1987). Pemberian Daflon-500 mg secara oral dinyatakan aman pada manusia (Cospite, 1994; Rabe *et al.*, 2015).

Liquiritin

Senyawa lain yang dihasilkan oleh tanaman akar manis adalah liquiritin. Studi perbandingan efikasi pemberian 2% liquiritin topikal, 4% liquiritin topikal, dan 4% HQ topikal pada penderita melasma menunjukkan efektivitas 4% liquiritin topikal lebih tinggi dibandingkan 2% liquiritin topikal dan 4% HQ untuk mencerahkan kulit (Zubair dan Mujtaba, 2009). Mekanisme kerja liquiritin untuk depigmentasi adalah penekanan dan penghilangan melanin yang sudah terbentuk (Amer dan Metwalli, 2000).

Lektin

Lektin merupakan protein yang terdapat pada gandum, kacang-kacangan, dan sayuran seperti kentang, terung, lentil, paprika, dan *wheat germ*. Lektin dapat menghambat proses pigmentasi kulit dengan mengikat reseptor plasma membran spesifik sehingga transfer melanosom dari melanosit menuju keratinosit terhambat (Naturopath, 2018; Ebanks *et al.*, 2009).171 87)

SIMPULAN

Beberapa jenis senyawa fitokimia dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan konvensional pada HPI. Senyawa tersebut adalah aloesin pada lidah buaya, alpha-bisabolol pada kamomil, arbutin pada tanaman *bearberry*, *ellagic acid* pada teh hijau, stroberi, ceri, walnut, anggur, dan geranium, glabridin dan liquiritin pada akar manis, polifenol pada teh hijau dan kedelai, vitamin C, silimaritin pada *Silybum marianum*, procyanidin pada *Pinus pinaster*, hesperidin pada tanaman citrus, dan lektin pada gandum, kacang-kacangan, dan berbagai jenis sayuran.

RUJUKAN

- Abad-Garcia B, Berrueta LA, Garmon-Lobato S, Urkaregi A, Gallo B, Vicente F. Chemometric characterization of fruit juices from Spanish cultivars according to their phenolic compound contents: I. Citrus fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 60(14): 3635–44.
- Agcam E, Akyıldız A, Evrendilek GA. (2014). Comparison of phenolic compounds of orange juice processed by pulsed electric fields (PEF) and conventional thermal pasteurisation. *Food Chemistry*. 143: 354–61.
- Ajila CM, Bar SK, Verma M, Tyagi RD, Godbout S, Valéro JR. (2011). Extraction and Analysis of Polyphenols: Recent trends. *Critical Reviews in Biotechnology*. 31(3): 227–49.
- Alster TS, Tanzi EL. (2003). Laser surgery in dark skin. *SKINmed*. 2(2): 80–5.
- Altaei T. (2012). The treatment of melasma by silymarin cream. *BMC Dermatology*. 12(1): 18.
- Amer M, Metwalli M. 2000. Topical liquiritin improves melasma. *International Journal of Dermatology*. 39(4):299-301.
- An BJ, Kwak JH, Son JH, Park JM, Lee JY, Park TS, Kim SY, Kim YS, Jo C, Byun MW. (2005). Physiological activity of irradiated green tea polyphenol on the human skin. *American Journal of Chinese Medicine*. 33(4): 35–46.
- Arquette, DJG. (2002). Dry Emollient Composition Comprising monounsaturated jojoba esters. US Patent 6432428.
- Badreshia-Bansal S, Draelos ZD. 2007. Insight into skin lightening cosmeceuticals for women of Color. *Journal of Drugs in Dermatology*. 6(1):32–9.
- Bigby M. (1998). Snake oil for the 21st century. *Archives of Dermatology*. 134(12): 1512–14.
- Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. (2005). DeoxyArbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Experimental Dermatology*. 14(8): 601–8.
- Boudin AS. (1999). *Social Science Medicine*. 49: 279–89.
- Burns RL, Prevost-Blank PL, Lawry MA, Lawry TB, Faria DT, Fiveson DP. (1997). Glycolic acid for postinflammatory hyperpigmentation in black patients. *Dermatologic Surgery*. 23(3):171–5.
- Cardinali, G., Kovacs, D. and Picardo, M. (2012). Mechanisms underlying post-inflammatory hyperpigmentation: lessons from solar lentigo. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 139(SUPPL.4), S148–S152.
- Chae GY, Ha BJ. (2011). The Comparative Evaluation of Fermented and Non-fermented Soybean Extract on Antioxidation and Whitening. *Toxicology Research*. 27(4): 205–9.
- Chang MW. Disorders of hyperpigmentation. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds *Dermatology* 2nd ed. Elsevier Mosby. 2009: 333–89.
- Choi S, Lee SK, Kim JE, Chung MH, Park YI. (2002). Aloesin inhibits hyperpigmentation induced by UV radiation. *Clinical and Experimental Dermatology*. 27(6): 513–5.
- Choi SY, Kim YC. (2011). Whitening effect of black tea water extract on brown Guinea pig skin. *Toxicology Research*. 27(3): 153–60.

- Cospite M. (2016). Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology*. 45(6): 566–73.
- Damon M, Flandre O, Michel F, Perdrix L, Labrid C, Crastes de Paulet A. (1987). Effect of chronic treatment with a purified flavonoid fraction on inflammatory granuloma in the rat. Study of prostaglandin E2 and F2 and thromboxane B2 release and histological changes. *Drug Research*. 37(10): 1149– 53.
- Davis EC, Callender VD. (2010). A Review of the Epidemiology , Clinical Features , and Treatment Options in Skin of Color YEAR STUDY POPULATION PREVALENCE RANK. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 3(7): 20–31.
- Desai SR. (2014). Hyperpigmentation therapy: A review. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 7(8): 13–7.
- De Souza AT, Benazzi TL, Grings MB, Cabral V, da Silva EA, Cardozo-Filho L, Antunes OAC. (2008). Supercritical extraction process and phase equilibrium of Candeia (*Eremanthus erythropappus*) oil using supercritical carbon dioxide. *Journal of Supercritical Fluids* 47(2): 182–7.
- Ebanks JP, Wickett RR, Boissy RE. (2009). Mechanisms regulating skin pigmentation: the rise and fall of complexion coloration. *International Journal of Molecular Sciences*. 10(9): 4066–87.
- Draelos ZD. (2008). The cosmeceutical realm. *Clinics in Dermatology*. 26: 627–32.
- Ertam I, Mutlu B, Unal I, Alper S, Kivcak B, Ozer O. (2008). Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, openlabel study. *The Journal of Dermatology*. 35(9):570–4.
- Fisk WA, Agbai O, Lev-Tov HA, Sivamani RK. (2014). The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 70(2): 352–65.
- Galgut JM, Ali SA. (2012). Hesperidin induced melanophore aggregatory responses in tadpole of *bufo melanostictus* via adrenoceptors. *Pharmacologia*. 3(10): 519–24.
- Gediya SK, Mistry RB, Patel UK, Blessy M, Jain HN. (2011). Herbal Plants: Used as a cosmetics. *Journal of Natural Product and Plant Resources*. 1(1): 24–32.
- Grace R. (2003). Cosmeceuticals: Functional food for the skin. *Natural Foods Merchandiser*. 23(3): 92-9.
- Grimes PE. (1999). The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatologic Surgery*. 25(1): 18–22.
- Grimes PE. (2009). Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 28(2): 77–85.
- Grimes PE, Callender V. (2006). Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis*. 77(1):45–50.
- Halder RM, Grimes PE, McLaurin CI, Kreiss MA, Kenney JA. (1983). Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis*. 32(4): 388–90.

- Halder RM, Nootheti PK. (2003). Ethnic skin disorders overview. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 48(6 Suppl):S143–8.
- Hanamura T, Uchida E, Aoki H. (2008). Skin-lightening effect of a polyphenol extract from acerola (*Malpighia emarginata* DC.) fruit on UV-induced pigmentation. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 72(12): 3211–18.
- Handog EB, Datuin MS, Singzon IA. (2012). Chemical peels for acne and acne scars in asians: evidence based review. *Journal of Cutaneous Aesthetic Surgery*. 5(4): 239–46.
- Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, Chan GP. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women. *International Journal of Dermatology*. 48(8): 896–901.
- Huang YB, Lee KF, Huang CT, Tsai YH, Wu PC. (2010). The effect of component of cream for topical delivery of hesperetin. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 58(5): 611–4.
- Humbert PG, Haftek M, Creidi P, Lapière C, Nulgens B, Richard A, Schmitt D, Rpugier A, Zahouani H. (2003). Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: Double-blind study vs. placebo. *Experimental Dermatology*. 12(3): 237–44.
- Isaac O, Thiemer K. (1975). [Biochemical studies on camomile components/III. In vitro studies about the antipeptic activity of (-)-alpha-bisabolol (author's transl)]. *Arzneimittelforschung* 25(9): 1352–4.
- Isedeh P, Kohli I, Al-Jamal M, Agbai ON, Chaffins M, Devpura S, Mahan M, Vanderover G, Lim HW, Matsui MS, Hamzavi IH. (2016). An in vivo model for postinflammatory hyperpigmentation: an analysis of histological, spectroscopic, colorimetric and clinical traits. *British Journal of Dermatology*. 174(4), 862–8.
- Jacyk AK, Mpfu P. 2001. Adapalene gel 0.1% for topical treatment of acne vulgaris in African patients. *Cutis*. 68(4 supl): 48–54.
- Jarratt M. (2004). Mequinol 2%/tretinoin 0.01% solution: An effective and safe alternative to hydroquinone 3% in the treatment of solar lentigines. *Cutis*. 74(5): 319–22.
- Kamatou GPP, Viljoen AM. (2010). A review of the application and pharmacological properties of α -bisabolol and α -bisabolol-rich oils. *JAOCs, Journal of the American Oil Chemists' Society*. 87(1): 1–7.
- Kanlayavattanakul M, Lourith N. (2018). Skin hyperpigmentation treatment using herbs: A review of clinical evidences. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 20(2):123–31.
- Katsambas AD. (2005). RALGA (Diacneal) a retinaldehyde and glycolic acid association and postinflammatory hyperpigmentation in acne—a review. *Dermatology*. 210(Suppl 1):39–45.
- Kim E, Hwang K, Lee J, Han SY, Kim EM, Park J, Cho JY. (2018). Skin Protective Effect of Epigallocatechin Gallate. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(1): 173.
- Kim S, Lee J, Jung E, Huh S, Park J-O, Lee J-W, Byun SY, Park D. (2008). Mecahnisms of depigmentation by a-bisabolol. *Journal of Dermatological Sciences*. 52(3):219–22.
- Kim SS, Kim MJ, Choi YH, Kim BK, Kim KS, Park KJ, Park SM, Lee HH, Hyun CG, Sreenivasan S. (2013). Down-regulation of tyrosinase, TRP-1, TRP-2 and MITF expressions by citrus presscakes in murine B16 F10 melanoma. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 3(8):

617–22.

- Kim YC, Choi SY, Park EY. (2015). Anti-melanogenic effects of black, green, and white tea extracts on immortalized melanocytes. *Journal of Veterinary Science*. 16(2):135–43.
- Kuenzli S, Saurat JH. (2009). Retinoids. Dalam: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. 2nd ed. Elsevier Mosby.
- Kiefer S, Weibel M, Smits J, Juch M, Tiedke J, Herbst N. (2010). Citrus flavonoids with skin lightening effects – safety and efficacy studies. *International Journal of Applied Sciences SOFW*. 136: 46–54.
- Kren V, Walterova D. (2005). Silybin and silymarin -new effects and applications. *Biomedical Papers Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czech Republic*. 49(1): 29–41.
- Lacz NL, Vafaie J, Kihiczak NI, Schwartz RA. (2004). Postinflammatory hyperpigmentation: a common but troubling condition. *International Journal of Dermatology*. May 2004(43): 362–5.
- Lall N, Kishore N. Are plants used for skin care in South Africa fully explored? *Journal of Ethnopharmacology*. 153(11): 61–84.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Banke P, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW, Lott IT. (1985). Retinoic acid embryopathy. *New England Journal of Medicine*. 313(14): 837–41.
- Lee HJ, Lee WJ, Chang SE, Lee GY. (2015). Hesperidin, a popular antioxidant inhibits melanogenesis via Erk1/2 mediated MITF degradation. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(8): 18384–95.
- Lee J, Jun H, Ha J, Park D. (2010). Whitening effect of α -bisabolol in Asian women subjects. *International Journal of Cosmetic Science*. 32(4): 299–303.
- Lee SH, Choi SY, Kim H, Hwang JS, Lee BG, Gao JJ, Kim SY. (2002). Mulberroside F isolated from the leaves of *Morus alba* inhibits melanin biosynthesis. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 25(8): 1045–8.
- Levaj B, Verica DU, Kovacevic DB, Krasnici N. (2009). Determination of flavonoids in pulp and peel of mandarin fruits. *Agriculturae Conspectus Scientificus*. 74(3): 221–5.
- Leyden J, Wallo W. (2011). The mechanism of action and clinical benefits of soy for the treatment of hyperpigmentation. *International Journal of Dermatology*. 50(4): 470–7.
- Liu EH, Zhao P, Duan L, Zheng GD, Guo L, Yang H, Li P. (2013). Simultaneous determination of six bioactive flavonoids in *Citri Reticulatae Pericarpium* by rapid resolution liquid chromatography coupled with triple quadrupole electrospray tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*. 141(4): 3977–83.
- Lu H, Edwards C, Gaskell S, Pearse A, Marks R. (1996). Melanin content and distribution in the surface corneocyte with skin phototypes. *British Journal of Dermatology*. 135(2): 263–7.
- Lynch B, Simon R, Roberts, A. (2011). In vitro and in vivo assessment of the genotoxic activity of aloesin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 61(2): 215–21.
- Maeda K, Fukuda M. (1996). Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 276(2):765–9.

- Man G, Mauro TM, Zhai Y, Kim PL, Cheung C, Hupe M, Crumrine D, Elias PM, Man MQ. (2015). Topical hesperidin enhances epidermal function in an aged murine model. *Journal of Investigative Dermatology*. 135(4): 1184–7.
- Maymone BDC. (2016). *Skin hyperpigmentation disorders : associations and impact on health-related quality of life*. Boston University.
- Mohiuddin AK. (2019). Skin Lighteners & Hyperpigmentation Management. *ASIO Journal of Pharmaceutical & Herbal Medicines Research*. 5(1): 1–42.
- Naturopath. 2018. Lectins in Food. *Superpharmacy*, 5 Agustus 2018.
- Newburber AE. (2009). Cosmeceuticals: myths and misconceptions. *Clinics in Dermatology*. 27(5): 446–52.
- Noor SU, Faridah F, Michico M. (2016). FORMULATION OF LIQUORICE ROOT EXTRACT (*Glycyrrhiza glabra* L.) AS SKIN WHITENING CREAM. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*. 9(2): 93–9.
- Omidbaigi R, Nasiri MF. (2004). Quantitative distribution of hesperidin in Citrus species, during fruit maturation and optimal harvest time. *Natural Product Radiance*. 3(1): 12– 5.
- Ortonne JP, Passeron T. (2005). Melanin pigmentary disorders: treatment update. *Dermatologic Clinics*. 23(2): 209–26.
- Pandya AG, Guevara IL. (2000). Disorders of hyperpigmentation. *Dermatologic Clinics*. 18(1): 91–8, ix, Review.
- Picardo M, Carrera M. (2007). New and experimental treatments of cloasma and other hypermelanoses. *Dermatologic Clinics*. 25(3): 353–62.
- Plensdorf S, Livieratos M, Dada N. (2017). Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management. *American family physician*. 96(12): 797–804.
- Pop C, Vlase L, Tamas M. (2009). Natural resources containing arbutin. Determination of arbutin in the leaves of *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch. acclimated in Romania. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*. 37(1): 129–32.
- Provinciali M, Papalini F, Orlando F, Pierpoli S, Donnini A, Morazzoni P, Riva A, Smorlesi A. (2007). Effect of the silybin-phosphatidylcholine complex (IdB 1016) on the development of mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Cancer Research*. 67(5): 2022–29.
- Rabe E, Agus GB, Roztocil K. (2015). Analysis of the effects of micronized purified favonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients sufering from chronic venous disease: From a prospective randomized trial. *International Angiology*. 34(5): 428–36.
- Reed R (1962). The definiton of "cosmeceuticals". *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*. 13: 103–6.
- Roberts WE. (2004). Chemical peeling in ethnic/dark skin. *Dermatologic Therapy*. 17: 196–205.
- Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. (1997). Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Seminars in Cutaneous Medicine Surgery*. 16: 36–43.

- Sarkar R, Arora P, Garg KV. (2013). Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available? *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 6(1): 4–11.
- Serre C, Busuttill V, Botto JM. (2018). Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *International Journal of Cosmetic Sciences*. 40(4): 328–47.
- Singh-Behl D, Tung R. (2009). Chemical peels. Dalam: Alam M, Tung R, Gladstone H, editors. *Cosmetic Dermatology*. Saunders Elsevier.
- Soriano T, Grimes PE. (2006). Post-Inflammatory Hyperpigmentation dalam Tosti, A., Grimes, P. E., and De Padova, M. (eds) *Color Atlas of Chemical Peels*. Berlin: Springer.
- Schulze B. (2007). Stigma and mental health professionals: a review of the evidence on an intricate relationship. *International Review of Psychiatry*. 19(2):137-55.
- Sheth VM, Pandya AG. (2011). Melasma: a comprehensive update: part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 65(4): 699–714.
- Taira N, Katsuyama Y, Yoshioka M, Muraoka O, Morikawa T. (2018). Structural Requirements of Alkylglyceryl-l-Ascorbic Acid Derivatives for Melanogenesis Inhibitory Activity. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(4): 1144.
- Usach I, Talens-Visconti R, Magraner-Pardo L, Peris JE. (2015). Hesperetin induces melanin production in adult human epidermal melanocytes. *Food and Chemical Toxicology*. 80: 80–4.
- Vashi NA, Kundu RV. (2013). Facial hyperpigmentation: Causes and treatment. *British Journal of Dermatology*. 169(SUPPL. 3): 41–56.
- Videira IF, Moura DF, Magina S. (2013). Mechanisms regulating melanogenesis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 88(1):76-83.
- Viljoen AM, Gono-Bwalya AB, Kamatou GPP, Bas,er KHC, Demirci B. (2006). The essential oil composition and chemotaxonomy of *Salvia stenophylla* and its allies *S. repens* and *S. runcinata*. *Journal of Essential Oil Research*. 18(sup1): 37–45.
- Waqas MK, Akhtar N, Mustafa R, Jamshaid M, Khan HM, Murtaza G. (2015). Dermatological and cosmeceutical benefits of Glycine max (soybean) and its active components. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 72(1): 3–11.
- Yang ZQ, Wang ZH, Tu JB, Li P, Hu XY. (2004). The effects of aloesin and arbutin on cultured melanocytes in a synergetic method]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 20(5): 369–71.
- Ye X, Song F, Fan G, Wu F. (2015). Simultaneous determination of 11 constituents in *Citrus reticulata* 'Chachi' by high performance liquid chromatography. *Chinese Journal of Chromatography*. 33(4): 423–27.
- Yokota T, Nishio H, Kubota Y, Mizoguchi M. (1998). The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment Cell Research*. 11(6): 355–61.
- Zhang RZ, Zhu WY, Xie F, Ge XS, Jin HL. (2008). Effect of hesperidin on B16 and HaCaT cell lines irradiated by narrowband-UVB light. *Journal of Clinical Dermatology*. 37: 146–9.
- Zubair S, Mujtaba G. (2009). Comparison of efficacy of topical 2% liquiritin, topical 4% liquiritin and topical 4% hydroquinone in the management of melasma. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 19: 158–63.