

Tinjauan Pustaka

Perkembangan Penggunaan Kosmeseutikal Herbal Pada Terapi Melasma

Mimin Oktaviana¹, Satya Wydya Yenny²

Abstrak

Kosmeseutikal herbal merupakan kosmetik topikal yang mengandung bahan alami, berasal dari tanaman. Banyak digunakan sebagai Skin Lightening Agent (SLA) dalam penatalaksanaan melasma. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk perkembangan kosmeseutikal herbal pada melasma, termasuk penggunaan bahan-bahan alami yang banyak terdapat di Indonesia seperti ekstrak biji mengkudu, ekstrak daun sukun, ekstrak etanol daun pare, ekstrak kulit batang nangka dan gambir. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa bahan alami dapat digunakan sebagai SLA dalam penatalaksanaan melasma melalui berbagai mekanisme interferensi yang mengatur sintesis melanin, mempengaruhi satu atau lebih jalur sintesis melanin. Meskipun beberapa bahan alami tersebut belum diketahui efektivitasnya terhadap pasien melasma, namun dapat dijadikan sebagai bahan penelitian lanjutan sehingga perkembangan kosmeseutikal herbal pada melasma dapat sepenuhnya diketahui

Kata kunci: kosmeseutikal herbal, melasma, SLA

Abstract

Herbal cosmeseutical is a topical cosmetic containing natural ingredients, derived from plants. Widely used as Skin Lightening Agent (SLA) in the management of melasma. Various studies have been carried out for the development of herbal cosmeseutical in melasma, including the use of natural ingredients that are widely available in Indonesia such as noni seed extract, breadfruit leaf extract, ethanol extract of pare leaves, jackfruit and gambier bark extract. The results of the study stated that natural ingredients can be used as SLAs in the management of melasma through various interference mechanisms that regulate melanin synthesis, affecting one or more melanin synthesis pathways. Although its effectiveness is not known yet for its effectiveness in melasma patient, it can be used as an advanced research material so that the development of herbal cosmeseutical in melasma can be fully known.

Keywords: herbal cosmeseutical, melasma, SLA

Affiliasi penulis: 1. Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang (FK Unand), 2. Bagian Dermatologi dan Venereologi FK Unand.

Korespondensi: mimin.oktaviana@gmail.com Telp: 08128717356

PENDAHULUAN

Istilah kosmeseutikal pertama kali digunakan oleh Raymond Reed, pendiri dan anggota *U.S Society of Cosmetics Chemist* pada tahun 1961, bertujuan untuk memberikan istilah pada kosmetik yang berbasis ilmu pengetahuan. Istilah ini kemudian dikembangkan oleh Dr. Albert Kligman pada tahun 1984, merujuk pada bahan yang mempunyai efek kosmetik dan terapeutik sekaligus.¹ Kosmeseutikal adalah bahan kosmetik mengandung obat topikal yang

meningkatkan kecantikan melalui unsur yang memberikan manfaat kesehatan, dioleskan secara topikal sebagai kosmetik, namun mengandung bahan yang mempengaruhi fungsi biologis kulit.² Kosmeseutikal dapat mengandung bahan sintetik maupun bahan alami. Sumber terbanyak kosmeseutikal berasal dari bahan alami yaitu tanaman.³

Berbagai macam tanaman banyak digunakan untuk pengembangan kosmeseutikal. Tanaman kaya akan antioksidan dan bertahan di lingkungan yang kaya akan radiasi UV. Ekstrak tanaman juga dianggap aman dan memenuhi kriteria *Food and Drug Administration* (FDA) untuk zat yang bisa diletakkan di

over the counter (OTC), sehingga secara garis besar dianggap aman bila digunakan secara topikal.³

Kosmeseutikal sering digunakan untuk kelainan hiperpigmentasi yang merupakan kelainan ketiga paling umum terjadi di bidang dermatologi, setelah akne vulgaris dan ekzema, menyebabkan gangguan psikososial yang signifikan. Gangguan hiperpigmentasi yang paling umum terjadi adalah melasma.⁴ Melasma merupakan kelainan hiper melanosis didapat, berupa bercak yang tidak teratur, berwarna coklat muda sampai coklat tua, dan mengenai daerah yang sering terpajan sinar ultraviolet.⁵

Melasma banyak dijumpai di daerah tropis, termasuk Indonesia.⁶ Kelainan ini umumnya bersifat kronik, persisten, relaps dan sulit untuk diobati, sehingga kebutuhan akan *skin lightening agent* (SLA) termasuk kosmeseutikal herbal meningkat. Hidrokuinon banyak digunakan sebagai SLA tetapi sangat tidak stabil dan cepat teroksidasi, dapat mencetuskan eritem, iritasi kulit, dermatitis kontak dan depigmentasi kulit permanen. Efek sitotoksiknya membatasi penggunaan hidrokuinon dalam kosmetik. Efek sampingnya antara lain okronosis eksogenous, katarak, pigmentasi kuku dan sklera dan kehilangan elastisitas kulit. Penggunaan jangka panjang menyebabkan bau ikan busuk (*fish odor*) pada keringat, dikenal dengan sindroma *fish odor*. Hal ini disebabkan eksresi bahan kimia seperti trimetialamin pada pernafasan, urin, saliva dan sekresi vagina. Asam glikolat, retinoid, steroid topikal juga berperan sebagai SLA dan sering dikombinasikan dengan hidrokuinon. Dapat menyebabkan pengelupasan kulit, eritem, rasa tersengat dan terbakar, dermatitis kontak, gatal persisten, atrofi dan telengiektasia.⁷

Dewasa ini berbagai peran ekstrak tumbuhan banyak dipelajari pada melasma sehingga semakin banyak digunakan oleh produsen herbal terkemuka dan menyebabkan terjadinya metamorfosis dalam industri kosmeseutikal yang dipadukan dengan bahan herbal.^{2,4} Saat ini kosmeseutikal herbal menjadi tren modern dan semakin populer di bidang kecantikan karena sebagian besar wanita lebih memilih produk alami daripada bahan kimia untuk perawatan kulit karena bebas dari bahan kimia sintetis dan memiliki

efek samping yang relatif sedikit dibandingkan dengan kosmetik sintetis.¹

Dengan masalah keamanan tentang penggunaan hidrokuinon dan SLA lainnya, kebutuhan akan bahan alternatif SLA alami, aman dan berkhasiat menjadi lebih penting sehingga timbulah kecenderungan penggunaan ekstrak bahan alamiah untuk masalah hiperpigmentasi.² Ditambah dengan ditariknya produk hidrokuinon di pasar USA, Eropa dan Jepang memotivasi para peneliti untuk mengembangkan alternatif SLA yang lebih aman.⁷

Perkembangan penggunaan kosmeseutikal herbal pada terapi melasma

Kosmeseutikal herbal adalah bahan kosmetik mengandung obat topikal yang memberikan manfaat kesehatan, dioleskan secara topikal sebagai kosmetik, mengandung bahan yang mempengaruhi fungsi biologis kulit, berasal dari bahan alami yaitu tanaman. Kosmeseutikal yang berasal dari tanaman merupakan kosmeseutikal yang paling banyak ditemukan dipasaran. Ekstrak tanaman diambil dari daun, akar, buah, batang, ranting, kulit pohon dan bunga. Tanaman dihancurkan, digiling, dididihkan, disuling dan dikeringkan kemudian diambil ekstraknya. Ekstrak ini dapat dengan mudah ditambahkan kedalam *cleanser*, *moisturizer*, *astringen*, krim perawatan dan masker wajah.⁸

Kosmeseutikal herbal yang digunakan pada kelainan pigmentasi menunjukkan perkembangan. Dengan dihilangkannya hidrokuinon, yang merupakan *gold standar* SLA, sebagai bahan OTC di pasar Eropa dan Asia, maka dikembangkanlah alternatif lain sebagai pengganti hidrokuinon. Ekstrak tanaman secara konsisten menunjukan perbaikan pada melasma, *photoaging* dan pigmentasi yang disebabkan sinar UV. Berbagai macam ekstrak tanaman telah dievaluasi kegunaannya terhadap mekanisme melanogenesis.³ Pemahaman tentang manfaat ekstrak tumbuhan alami memberikan peluang untuk mengembangkan produk baru untuk mengatasi masalah pigmentasi, termasuk melasma. Senyawa aktif yang diambil dari tanaman, seperti arbutin, aloesin, flavonoid, *licorice*, niasinamid dan polifenol menghambat melanogenesis tanpa melanosito-

toksitas dengan mekanisme yang berbeda. Kosmeseutikal herbal ini dapat diklasifikasikan berdasarkan mekanisme interferensi yang mengatur sintesis melanin, mempengaruhi satu atau lebih jalur sintesis melanin.⁹

Banyak ekstrak tanaman yang menghambat tirosinase, enzim yang mengkatalisis beberapa reaksi oksidatif yang diperlukan untuk sintesis melanin yang berasal dari prekursor asam amino, tirosin. Tirosinase merupakan suatu glikoprotein yang berada di membran vesikula yang berfungsi transport bagi melanin *polymers* yaitu melanosom. Beberapa ekstrak tanaman juga mengandung *serine protease inhibitor* (SPI), enzim yang menghambat transfer melanosom menuju keratinosit.¹⁰ Kosmeseutikal herbal yang mempengaruhi proses melanogenesis dapat bersifat sebagai 1) penghambat aktivitas tirosinase (*Tyrosinase inhibitor*) yaitu *kojic acid* (2-4%), glabridin (10-40%) (ekstrak *Licorice*), mulberry, arbutin dan turunannya, ekstrak biji mengkudu, ekstrak daun pare, ekstrak daun sukun, ekstrak kulit pohon nangka, aleosin dan ekstrak *mulberry*, 2) mengurangi transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit atau transfer melanin (*serine protease inhibitor/SPI*) adalah kedelai (*Soybean Trypsin Inhibitor*) dan niasinamid, 3) *copper chelation* adalah *kojic acid*, *ellagic acid*, dan tanaman yang mengandung flavonol. 4) bersifat sebagai antioksidan adalah *ellagic acid*, ekstrak biji anggur, *coffeeberry*, ekstrak biji mengkudu dan daun sukun.^{7,9}

Tirosinase inhibitor

1. Kojic acid

Kojic acid adalah salah satu SLA yang paling populer dalam kosmeseutikal yang digunakan untuk penatalaksanaan melasma, merupakan turunan jamur hidrofilik yang berasal dari spesies *Aspergillus dan Penicillium*. *Kojic acid* mengurangi hiperpigmentasi dengan cara menghambat aktivitas tirosinase, tirosin hidroksilase, DOPA oksidase, *copper chelation* dan juga sebagai antioksidan poten, digunakan pada konsentrasi antara 1% sampai 4%.¹⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Garcia A dkk. (California, 1996) pada 39 pasien yang menderita melasma, membandingkan hidrokuinon dengan *kojic acid* yang dioles 2 kali sehari selama 3 bulan, *split face*, memberikan hasil yang memuaskan dan tidak terdapat perbedaan yang

signifikan terhadap perbaikan antara wajah kanan dan kiri pasien sehingga dapat disimpulkan bahwa *kojic acid* mempunyai efektifitas yang sama dengan hidrokuinon.¹¹ Campuran antara *kojic acid*, ekstrak *emblica* (buah Malaka) dan asam glikolat menunjukkan hasil yang memuaskan karena buah *emblica* mengandung tannins yang dapat menghambat melanisasi, sedangkan asam glikolat menyebabkan pengelupasan sehingga penetrasi *kojic acid* dan ekstrak buah *emblica* menjadi lebih baik. Namun *kojic acid* dilaporkan mempunyai efek samping berupa rasa terbakar, iritasi, kemerahan dan pengelupasan. Formulasi yang lebih baru dari *kojic acid* telah dikembangkan, yaitu *kojic dipalmitate*, namun keampuhan dari bahan ini belum banyak dipelajari.^{2,3}

2. Ekstrak licorice

Ekstrak *licorice*, berasal dari akar *Glycyrrhiza Glabra Linnaea*, di Indonesia dikenal dengan akar manis, memiliki beberapa senyawa aktif flavonoid yang dapat menghambat proses melanogenesis dengan cara menghambat aktivitas tirosinase, penyebaran melanin dan biosintesis melanin serta meningkatkan deskuamasi. Glabridin merupakan senyawa utama ekstrak *licorice* yang dapat menghambat aktivitas tirosinase. Senyawa aktif lainnya seperti *glabrene*, *isoliquiritigenin licurasidase*, *isoliquiritin dan licochalcone A*. juga berperan dalam menghambat aktivitas tirosinase.^{9,10} Penelitian yang dilakukan oleh Amer dan Metwalli (Mesir, 2000) pada 20 pasien melasma, membandingkan krim liquiritin 2% dengan vehikulum, *split face*, menunjukkan dengan penggunaan liquiritin krim selama 4 minggu efektif untuk melasma.¹² Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Zubair dan Mujtaba (Pakistan, 2009) membandingkan efektifitas liquiritin 2%, liquiritine 4% dan hidrokuinon 4% pada 90 pasien melasma selama 8 minggu, menunjukkan hasil liquiritin 4% lebih efektif dibanding hidrokuinon 4%. Tidak ada efek samping yang dilaporkan pada penelitian ini, kecuali pada grup hidrokuinon terjadi dermatitis kontak.¹³

3. Ekstrak Mulberry

Ekstrak *mulberry* berasal dari tanaman *Morus alba L* dari keluarga *Moraceae*, di Indonesia dikenal dengan murbei. Kulit akar dan daun tanaman ini

memiliki efek SLA karena dapat menghambat aktivitas DOPA oksidase. Nilai IC50 (konsentrasi yang dapat menyebabkan 50% penghambatan aktivitas tirosinase) sangat rendah (0,396%) dibandingkan dengan 5,5% untuk hydroquinone dan 10,0% untuk kojic acid, namun uji klinis mengenai efektifitas *mulberry* sebagai SLA masih sedikit. Uji tempel menggunakan kertas yang mengandung ekstrak *mulberry* 1% menunjukkan tidak ada iritasi kulit yang signifikan pada 24 jam dan 48 jam.² Penelitian yang dilakukan oleh Alvin *et al* pada tahun 2011 membandingkan efektifitas 75% ekstrak *mulberry* dengan vehikulum pada 50 pasien melasma selama 8 minggu, menunjukkan hasil perbaikan signifikan pada ekstrak *mulberry* berdasarkan skor MASI. Dilaporkan efek samping yang terjadi pada grup 75% ekstrak *mulberry* adalah rasa gatal ringan, sedangkan pada grup placebo adalah rasa gatal dan eritem.¹⁴ Penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Lee *et al* (Cina, 2002) menyatakan bahwa *Mulberroside F* yang berasal dari ekstrak *mulberry* menunjukkan efektifitas yang lebih superior dalam menghambat enzim tirosinase dan pembentukan melanin pada sel melan-a dibandingkan *kojic acid*.¹⁵

4. Arbutin

Arbutin merupakan turunan alami dari hidrokuinon, berasal dari daun yang dikeringkan dari berbagai macam tanaman, yang paling banyak terdapat pada pir, *cranberry*, *blueberry*, *bearberry*. Cara kerja arbutin sebagai SLA adalah dengan menghambat kerja enzim tirosinase dan DHCI 720isbanding. Penelitian membuktikan efektifitas α -*arbutin* dalam menghambat kerja enzim tirosinase dan DHCI 720isbanding lebih kuat 720isbanding arbutin sendiri. *Deoxyarbutin* juga menunjukkan keefektifitasannya dalam menghambat tirosinase jamur secara *in vitro*.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Han *et al* (Korea, 2011) pada 54 pasien 720isband membandingkan penggunaan masker arbutin 2% dengan masker tanpa arbutin setiap hari selama 8 minggu menunjukkan perbaikan yang bermakna pada masker arbutin 2%, ditandai dengan penurunan skor MASI. Tidak ada efek samping yang dilaporkan pada penelitian ini.¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Boissy *et al* (Amerika, 2005) membandingkan efektifitas

vehikulum, arbutin, *deoxyarbutin* dan hidrokuinon yang dioleskan selama 12 minggu. Tampak perbaikan yang bermakna pada hiperpigmentasi kulit pada arbutin, *deoxyarbutin* dan hidrokuinon, namun efektifitas *deoxyarbutin* lebih superior 720isbanding hidrokuinon dan arbutin.¹⁷

5. Aloesin

Aloesin merupakan senyawa yang diisolasi dari tanaman lidah buaya. Senyawa aloesin telah terbukti menghambat aktivitas tirosinase, DOPA oksidase dan secara khusus menghambat produksi melanin secara *in vitro*. Penelitian yang dilakukan oleh Jones *et al* (Amerika, 2002) dengan membandingkan efektifitas aloesin, arbutin dan kojic acid secara invitro, didapatkan bahwa efektifitas aloesin lebih superior dibanding arbutin, namun lebih inferior dibanding kojic acid.¹⁸ Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Choi *et al* (Korea, 2002) dengan menggunakan vehikulum, aloesin, arbutin, campuran arbutin dan aloesin empat kali sehari selama 15 hari pada lengan bawah yang sudah terpapar UV dan mengalami pigmentasi, menunjukkan pengurangan pigmentasi pada aloesin sebanyak 34%, sedangkan pada arbutin 43%. Hal tersebut menunjukkan bahwa efektifitas aloesin lebih rendah dibanding arbutin. Tidak ada laporan mengenai efek samping pada penelitian ini.¹⁹

6. Ekstrak biji mengkudu

Buah mengkudu (*Morinda citifolia*) merupakan tanaman asli yang berasal dari Asia Tenggara dan banyak ditemukan di Indonesia. Buah mengkudu merupakan salah satu tanaman yang mudah didapatkan dan secara empiris telah digunakan di masyarakat tertentu di Indonesia sebagai obat tradisional. Hasil pemeriksaan fitokimia ekstrak biji mengkudu diketahui mengandung antioksidan, flavonoid, fenol, tannin dan vitamin C. Pada pemeriksaan biji mengkudu di Pusat Studi Obat Bahan Alam Fakultas Farmasi Universitas Indonesia didapatkan aktivitas antioksidan ekstrak dengan metode DPPH (IC50) sebesar 48,924 ug/ml; kadar total flavonoid ekstrak 34,6% kuersetin; dan kadar vitamin C ekstrak 13,99%. Tingkat kekuatan antioksidan biji mengkudu menurut nilai IC50 tergolong sangat kuat. Senyawa polifenol (flavonoid)

yang merupakan kelompok terbesar berefek menghambat proses melanogenesis sebagai tirosinase inhibitor mencegah meningkatnya jumlah melanin di lapisan epidermis. Vitamin C merupakan antioksidan poten yang mencegah sintesis melanin dengan cara menghambat inflamasi serta autooksidasi DOPA dan Dopaquinon. Suatu penelitian *in vitro* telah dilakukan untuk menguji aktivitas penghambatan melanogenesis mengkudu terhadap kulit. Uji aktivitas tirosinase inhibitor dan aktivitas antioksidan yang dilakukan terhadap ekstrak mengkudu mendapatkan ekstrak biji mengkudu mempunyai potensi tirosinase inhibitor dan antioksidan tertinggi 721armot721ing buah dan daun mengkudu. Sofiana dkk. (Indonesia, 2017) meneliti tentang efektivitas krim ekstrak etanol biji mengkudu 4% dibandingkan dengan hidrokuinon 4% pada kulit 721armot yang dipapar dengan sinar UV. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kelompok yang diberikan krim ekstrak mengkudu 4% dengan kelompok yang diberikan krim hidrokuinon 4%. Hal ini mengindikasikan bahwa efektivitas kedua senyawa ini sama dalam mencegah peningkatan melanin pada kulit yang dipapar sinar UVB.²⁰ Belum ditemukan penelitian penggunaan ekstrak biji mengkudu ini pada manusia sehingga tidak dapat dinilai efek samping yang dapat terjadi.

7. Ekstrak daun sukun

Pohon sukun (*Artocarpus altilis*) merupakan tanaman asli yang berasal dari Papua Nugini, Indonesia dan Filipina. Pohon sukun merupakan salah satu tanaman yang mudah didapatkan dan secara empiris telah digunakan di masyarakat tertentu di Indonesia sebagai obat tradisional. Hampir seluruh bagian dari tanaman ini telah dimanfaatkan sebagai obat, baik dari daun, buah, kulit batang, bahkan getahnya. Berdasarkan penelitian fitokimia, ekstrak daun sukun memiliki kandungan flavonoid yang dapat menghambat aktivitas enzim tirosinase. Suatu penelitian telah dilakukan untuk menguji aktivitas antioksidan daun sukun. Uji flavonoid dilakukan terhadap daun sukun muda, tua dan gugur. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak daun sukun tua mengandung kadar flavonoid yang lebih tinggi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Riliani (2015)

didapatkan simpulan bahwa dengan pemberian krim ekstrak daun sukun 3% mencegah peningkatan jumlah melanin kulit marmut (*Cavia porcellus*) yang dipapar sinar UVB dan pemberian krim ekstrak daun sukun 3% sama efektifnya dengan krim hidrokuinon 4% dalam mencegah peningkatan jumlah melanin kulit marmut yang dipapar sinar UVB.²¹ Belum ditemukan penelitian penggunaan ekstrak daun sukun ini pada manusia sehingga tidak dapat dinilai efek samping yang dapat terjadi.

7. Ekstrak etanol daun pare

Ekstrak etanol daun pare (*Momordica charantia*) diketahui memiliki kandungan flavonoid yang dapat menghambat aktivitas enzim tirosinase sebagai senyawa inhibitor kompetitif enzim tirosinase karena struktur dari flavonoid yang mirip dengan DOPA. Fithria *et al* (2017) melakukan penelitian pada marmut yang sudah dipapar dengan sinar UV B kemudian membandingkan efektifitas ekstrak daun pare dengan berbagai konsentrasi 200 ppm, 400 ppm, 600 ppm dengan krim farma yang terdiri atas hidrokuinon 4%, tretinoin 0,05%, fluosinolon asetonid 0,01%. Hasil penelitian ini menunjukkan seluruh konsentrasi ekstrak etanol daun pare menunjukkan jumlah melanin yang lebih sedikit secara signifikan dibandingkan kontrol negatif yang artinya ekstrak etanol daun pare mempunyai efek antihiperpigmentasi. Bahkan seluruh konsentrasi tersebut mempunyai efek antihiperpigmentasi yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol positif.²² Belum ditemukan penelitian penggunaan ekstrak daun pare ini pada manusia sehingga tidak dapat dinilai efek samping yang dapat terjadi.

8. Ekstrak kulit batang nangka

Nangka termasuk ke dalam suku *Moraceae*. Pohon nangka (*Artocarpus Heterophyllus*) banyak terdapat di Indonesia, mengandung senyawa potensial dalam menghambat tirosinase, yaitu flavonoid. Ekstrak kulit batang pohon nangka berdasarkan literatur, setelah diisolasi kulit kayunya terdapat senyawa flavonoid seperti morusin, artonin E, sikloartobilosanton, artonol B, mempunyai zat aktif *norartocarpetin* dan *artocarpesin*. *Norartocarpetin* dan *artocarpesin* mempunyai efek sebagai *competitive*

enzim tyrosinase inhibitor yang menghambat tirosin menjadi DOPA dan Dopakuinon, sehingga dapat menghambat peningkatan jumlah melanin pada sel melanosit serta juga mempunyai efek antioksidan yang dapat berfungsi melindungi kulit dari radikal bebas. Ekstrak kulit batang nangka juga mengandung *linoleic acid ethyl ester*, mempunyai aktivitas mendegradasi enzim tirosinase sehingga dapat menghambat proses melanogenesis dan mencegah meningkatnya jumlah melanin di lapisan epidermis.²³

Penelitian yang dilakukan oleh Hastiningsih (2014) didapatkan bahwa konsentrasi krim ekstrak kulit batang pohon nangka 4% bermakna dapat menghambat peningkatan jumlah melanin. Hastiningsih melanjutkan penelitian tersebut pada tahun 2015 dengan membandingkan efektifitas ekstrak kulit batang nangka 4% dengan hidrokuinon 4% pada marmut. Didapatkan hasil bahwa krim ekstrak kulit batang pohon nangka (*Artocarpus Heterophyllus*) 4% memiliki efektifitas yang sama dengan krim hidrokuinon 4% dalam mencegah peningkatan jumlah melanin pada kulit marmut (*Cavia porcellus*) yang dipapar sinar UVB.²³ Belum ditemukan penelitian penggunaan ekstrak kulit batang nangka ini pada manusia sehingga tidak dapat dinilai efek samping yang dapat terjadi.

Serine protease inhibitor/menghambat transfer melanosom

1. Ekstrak Kedelai (*Soybean*)

Selama berabad-abad, kedelai telah dikaitkan dengan kesehatan dan nutrisi. Terbukti berperan produk dalam perawatan kulit. Beberapa senyawa yang ditemukan pada kedelai telah banyak dipelajari kegunaannya untuk kesehatan kulit. Isoflavanoid merupakan senyawa biologikal aktif yang ditemukan pada kedelai, terdiri dari *genistein*, *disidzin* dan *glycitein*. *serine protease inhibitors*, terdiri dari *soybean trypsin inhibitor* (STI) dan *Bowman-birk protease inhibitor* (BBI) juga ditemukan pada kedelai. Pada studi preklinik membuktikan sediaan yang mengandung isoflavanoid memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan kemampuan dalam inhibisi tirosin kinase. Preotease inhibitor menghambat aktivasi PAR-2 sehingga menghambat transfer melanosom. Asam lemak yang ada pada kedelai menghambat tripsin

yang dikenal sebagai activator PAR-2. Selanjutnya isoflavone menghambat aktivitas DOPA oksidase sehingga menghambat melanogenesis dan dapat menghambat sinar UV. Penelitian yang dilakukan oleh Hermanns *et al* (2000) membandingkan efektifitas antara ekstrak kedelai, *azelaic acid* 15%, dan asam glikolat 12% yang dioleskan satu kali sehari pada hiperpigmentasi wajah selama 3 minggu, didapatkan hasil penurunan signifikan luas area hiperpigmentasi pada wajah pada grup ekstrak kedelai dan *azelaic acid*, namun tidak pada grup asam glikolat. Tidak ada efek samping yang terjadi pada penelitian ini.²⁴ Sementara penelitian yang dilakukan oleh Wallo *et al* (2007) membandingkan efektifitas ekstrak kedelai dengan vehikulum pada 68 pasien hiperpigmentasi pada wajah, dioleskan 2 kali sehari selama 12 minggu, menunjukkan hasil perubahan yang signifikan pada grup ekstrak kedelai. Tidak ada efek samping yang dikeluarkan selama penelitian ini.²⁵

2. Niasinamid

Niasinamid merupakan senyawa aktif dari niasin (vitamin B3) yang dapat ditemukan pada sebagian besar akar sayur-sayuran seperti wortel, kentang, bit dan ragi-ragian. Penelitian telah membuktikan bahwa niasinamid dapat menghambat transfer melanosom dari melanosit menuju keratinosit dan juga bersifat sebagai antioksidan. Penelitian yang dilakukan oleh Bissett *et al* (2004) pada 50 pasien secara *split face*, membandingkan antara pelembab (kontrol) dengan pelembab yang mengandung niasinamid 5% memberikan hasil bahwa bagian wajah yang dioles pelembab yang mengandung niasinamid 5% selama 12 minggu menunjukkan perubahan yang bermakna terhadap hiperpigmentasi dan kerut halus. Tidak ada laporan mengenai efek samping yang terjadi pada penelitian ini.²⁶ Penelitian yang dilakukan Solis *et al* (2011) pada 27 pasien melasma, membandingkan efektifitas niasinamid 4% dengan hidrokuinon 4% selama 8 minggu, *split face*, terdapat perbedaan yang tidak signifikan dalam menghilangkan pigmentasi wajah pasien melasma. Efek samping yang terjadi pada penelitian ini adalah eritema, gatal dan rasa terbakar, sebanyak 2% pada kelompok niasinamid dan 5% pada kelompok hidrokuinon.²⁷

Copper chelation

1. Ellagic acid

Ellagic acid adalah zat antioksidan yang dapat ditemukan pada tanaman tertentu seperti teh hijau, tanaman dikotiledonous, *Castanea* (perdu peluruh/*chestnut*), *eukaliptus*, dan *quercus* (pohon ek/oak). *Ellagic acid* juga ditemukan dalam berbagai buah dan sayuran biasanya dikonsumsi oleh manusia seperti buah anggur, ceri, stroberi, delima dan kenari (*walnut*). *Ellagic acid* terbukti bisa menghambat pigmentasi kulit yang dihasilkan oleh iradiasi ultraviolet. Hasil percobaan *in vitro* telah menunjukkan bahwa *ellagic acid* menekan melanogenesis dengan menghambat aktivitas tirosinase. Penghambatan ini disebabkan oleh khelasi atom tembaga (*copper chelating*) pada molekul tirosinase. *Ellagic acid* ini disetujui pada tahun 1996 untuk digunakan sebagai bahan aktif dalam formula untuk pencegahan pigmentasi karena sinar UV. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Shimogaki *et al* (2000) pada 6 marmut yang sudah dilakukan iradiasi sinar ultraviolet kemudian diolesi *ellagic acid*, arbutin, *kojic acid* dan hidrokuinon selama 6 minggu, disimpulkan bahwa efektivitas *ellagic acid* sebagai SLA lebih superior dibanding arbutin atau *kojic acid* pada tingkat dosis yang sama, yaitu 1% dan setara dengan efektivitas hidrokuinon.²⁸ Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Ertam *et al* (2008) membandingkan efektivitas *ellagic acid* (diambil dari ekstrak tanaman), arbutin dan *ellagic acid* sintetik pada 30 pasien melasma selama 6 minggu, didapatkan tampak perbaikan densitas pigmen pada ketiga grup tanpa perbedaan yang bermakna. Pasien tetap *follow up* selama 6 bulan dan tidak ada keluhan efek samping pada penelitian ini.²⁹

Antioksidan

1. Ekstrak anggrek

Ekstrak anggrek sudah banyak digunakan sebagai bahan kosmetik yang bertujuan untuk melembabkan dan menghambat radikal bebas karena mengandung berbagai macam flavonoid yang bersifat sebagai antioksidan, namun efek ekstrak anggrek sebagai SLA belum sepenuhnya terbukti sampai Tadokoro *et al* (2010) melakukan penelitian ekstrak anggrek sebagai SLA dibandingkan dengan formula yang mengandung derivat vitamin C 3% pada 48

perempuan Jepang yang menderita melasma dan lentigo senilis. Penelitian ini menggunakan metode *split face, controlled clinical trial*, dioles 2x sehari selama 8 minggu. Didapatkan efektifitas ekstrak anggrek sama dengan vitamin C 3% dalam mengurangi hiperpigmentasi pada melasma dan lentigo senilis. Tidak ditemukan efek samping pada penelitian ini.³⁰

2. Ekstrak Coffeaberry

Ekstrak *Coffeaberry* adalah antioksidan alami yang berasal dari buah kopi (*Coffea arabica*) yang menunjukkan potensi manfaat anti penuaan. Ekstrak *coffeaberry* kaya akan antioksidan polifenol, termasuk asam klorogenik, proantosianidins, asam quinic, dan asam ferulik.

DAFTAR PUSTAKA

- Joshi LS, Pawar AH. Herbal cosmetics and cosmeceuticals: an overview. *Nat Prod Chem Res.* 2015;3(2):1-8.
- Sarkar R, Arora P, Garg KV. Cosmeceuticals for hyperpigmentation: what is available ?. *J Cutan Aesthet Surg.* 2013;6(1):4-11.
- Draeos ZD. The art and science of new advances in cosmeceuticals. *Clin Plastic Surg.* 2011;38:397-407.
- Chermani SH, Majid FAA, Sarmidi MR. Cosmeceutical value of herbal extract as natural ingredients and novel technologies in anti-aging. *J Med Plants Res.* 2011; 5(14):3074-77.
- Lapeere H, Boone B, Schepper SDD, Verhaeghe E, Gele MV, Ongenaes K, *et al.* Hypomelanoses and Hypermelanoses. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, eds *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 8th, vol 1. Mc Graw Hill, 2012;804-26.
- Rizal Y, Lestari S. Insiden melasma di poli kulit dan kelamin RSUP Dr M. Djamil Padang tahun 2001-2006. *MDVI.* 2008; 35: 56-9.
- Kanthraj GR. Skin-lightening Agents: new chemical and plant extract ongoing search for holy grail. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(1);3-6.
- Draeos ZD. Cosmeceutical botanicals: part 1. Dalam: *Cosmeceuticals.* Draeos ZD, editor. *Procedures in Cosmetic Dermatology.* 2005; 71-8.

9. Zhu W, Gao J. The used of botanical extract as topical skin lightening agent for the improvement of skin pigmentation disorder. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2008;13:20-4.
10. Fisk WA, Agbai O, Tod HAT, Sivamani RJ. The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: a systemic review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;1-14.
11. Garcia A, Fulton JE Jr. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1996;22(5):443–47.
12. Amer M, Metwalli M . Topical liquiritin improves melasma. *Int J Dermatol.* 2000;39:299–301.
13. Zubair S, Mujtaba G. Comparison of efficacy of topical 2% liquiritin, topical 4% liquiritin and topical 4% hydroquinone in the management of melasma. *J Pak Assoc Dermatol.* 2009;19:158-63.
14. Alvin G, Catambay N, Vergara A, Jamora MJ. A comparative study of the safety and efficacy of 75% mulberry (*Morus alba*) extract oil versus placebo as a topical treatment for melasma: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Drugs Dermatol.* 2011;10:1025-31.
15. Lee SH, Choi SY, Kim H, Hwang JS, Lee BG, Gao JJ, *et al.* Mulberroside F isolated from leaves of *Morus alba* inhibits melanin biosynthesis. *Biol Pharm Bull.* 2002;25(8):1045-48.
16. Han TY, Son IP, Jang WS, Chang HS, Kim JH, Sim YH, *et al.* Efficacy of hydrogel mask with 2% arbutin for melasma. *Korean J Dermatol.* 2011; 49(3):210-16.
17. Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. Deoxy arbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Exp Dermatol.* 2005;14:601–8.
18. Jones K, Hughes J, Hong M, Jia Q, Orndorff S. Modulation of melanogenesis by aloesin: a competitive inhibitor of tyrosinase. *Pigment Cell Res.* 2002;15:335–40.
19. Choi S, Lee SK, Kim JE, Chung MH, Park YI. Aloesin inhibits hyperpigmentation induced by UV radiation. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:513–5.
20. Sofiana R, Wiraguna AA, Pangkahila W. Krim ekstrak etanol biji mengkudu (*Morinda citrifolia*) sama efektifnya dengan krim hidrokuinon dalam mencegah peningkatan jumlah melanin kulit marmut (*Cavia porcellus*) yang dipapar sinar ultraviolet B. *EBM.* 2017; 5(1):1-6.
21. Riliani M. Krim ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis*) sama efektifnya dengan krim hidrokuinon dalam mencegah peningkatan jumlah melanin kulit marmot (*Cavia porcellus*) yang dipapar sinar ultraviolet B [tesis]. Denpasar: Program Pasca Sarjana Universitas Udayana; 2015.
22. Fithria RF, Anas Y, Putri F. The antihyper pigmentation effect pare leaves (*Momordica charantia* L.) ethanol extract on guinea pig (*Cavia porcellus*) skin. *Cendekia Eksata.* 2017;2(1):47-53.
23. Hastiningsih I. Krim ekstrak etanol kulit batang pohon nangka (*Arthocarpus heterophilus*) sama efektifnya dengan krim hidrokuinon dalam mencegah peningkatan jumlah melanin pada kulit marmut (*Cavia porcelus*) yang dipapar sinar UV B [tesis]. Denpasar: Program Pasca Sarjana Universitas Udayana; 2015.
24. Hermanns JF, Petit L, Martalo O, Pierard-Franchimont C, Cauwenbergh G, Pierard GE. Unraveling the patterns of subclinical pheomelanin-enriched facial hyperpigmentation: effect of depigmenting agents. *Clin Lab Investig Dermatol* 2000;201:118-22.
25. Wallo W, Nebus J, Leyden JJ. Efficacy of a soy moisturizer in photoaging: a double-blind, vehicle-controlled, 12-week study. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:917-22.
26. Bissett DI, Miyamoto K, Li SJ, Berge CA. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkle, red blotchiness and hyperpigmented spot in aging facial skin. *Int J Cosmetic Sci.* 2004;26:231-38.
27. Solis JN, Cazares JP, Alvarez BT, Ovalle CO, Ahumada CF, Gonzales FJ, *et al.* A double blind randomized clinical trial of niacinamide 4% versus hydroquinone 4% in the treatment of melasma. *Dermatol Res Pract.* 2011;1:1-5.

-
28. Shimogaki H, Tanaka Y, Tamai H, Masuda M. In vitro and in vivo evaluation of ellagic acid on melanogenesis inhibition. *Int J Cosm Sci.* 2000;22: 291-303.
29. Ertam I, Mutlu B, Unal I, Alper S, Kivcak B, Ozer O. Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study. *J Dermatol.* 2008;35:570-74.
30. Tadokoro T, Bonte F, Archambault JC, Cauchard JH, Neveu M, Ozawa K, *et al.* Whitening efficacy of plant extracts including orchid extract on Japanese female skin with melasma and lentigo senilis. *J of Derm.* 2010;37:522-30.