

**PEMANFAATAN TOPIKAL VITAMIN C DAN DERIVATNYA SEBAGAI AGEN
PENCERAH KULIT : A SCOPING REVIEW**

Karya Tulis Ilmiah

Scoping Review

**untuk Memenuhi Sebagai Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



oleh :

**Olivia Puteri Sakinah
18711148**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2022**

**UTILIZATION OF VITAMIN C AND ITS DERIVATIVES TOPICAL AS A SKIN
BRIGHTENING AGENT : A SCOPING REVIEW**

Scientific Writing

Scoping Review

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



by:

**Olivia Puteri Sakinah
18711148**

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

PEMANFAATAN TOPIKAL VITAMIN C DAN DERIVATNYA SEBAGAI AGEN PENCERAH KULIT : A SCOPING REVIEW

Karya Tulis Ilmiah

Scoping Review

Disusun dan diajukan oleh:


Olivia Puteri Sakinah
18711148

Telah diseminarkan tanggal: 23 Juni 2022

Dan telah disetujui oleh:


Penguji

Pembimbing


Dr. dr. Betty Ekawati Suryaningsih Sp.KK
NIK 047110403


Dr. dr. Rosmelia M.Kes., Sp.KK
NIK 077110436


Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana


dr. Umatul Khoiriyah, M. Med.Ed, Ph.D.
NIK 047110101




Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes
NIK 017110409

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmananirrahimm

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Olivia Puteri Sakinah
NIM : 18711148
Judul KTI : Pemanfaatan topikal vitamin C dan derivatnya sebagai agen pencerah kulit: *A scoping review*
Dosen : Dr. dr. Rosmelia M.Kes., Sp.KK
Pembimbing

Dengan ini menyatakan bahwa (pilihan diberi tanda √) :

- Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).
- Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 15 Agustus 2022

Dosen Pembimbing



Dr. dr. Rosmelia M.Kes., Sp.KK
NIK 077110436

Yang Menyatakan



Olivia Puteri Sakinah
NIM 18711148

DAFTAR ISI

Halaman Judul (Bahasa Indonesia)	i
Halaman Judul (Bahasa Inggris)	ii
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pernyataan Publikasi	iv
Daftar Isi	v
Daftar Tabel	vi
Daftar Gambar	vii
Daftar Singkatan Kata	viii
Halaman Pernyataan	ix
Kata Pengantar	x
Intisari	xi
<i>Abstract</i>	xii
Bab I. Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Perumusan Masalah	5
1.3 Tujuan <i>Scoping Review</i>	5
1.4 Manfaat	5
Bab II. Metode	7
2.1 Kriteria Artikel	7
2.2 Sumber Informasi	7
2.3 Strategi Pencarian	7
2.4 Proses Seleksi Artikel	9
2.5 Ekstraksi Data	10
2.6 Item Data	11
Bab III. Hasil	13
3.1 Hasil Seleksi Sumber Bukti	13
3.2 Karakteristik Sumber Bukti	15
3.3 Hasil dari Setiap Sumber Bukti	28
3.3.1 Pemanfaatan Vitamin C Topikal	28
3.3.2 Pemanfaatan Vitamin C Topikal yang Dikombinasi dengan Kandungan Lain atau Metode Laser	29
3.4 Sintesis Hasil	35
Bab IV. Pembahasan	36
4.1 Ringkasan dan Pembahasan Hasil	36
4.1.1 Penggunaan Topikal Vitamin C	36
4.1.2 Bentuk dan Konsentrasi Topikal Vitamin C yang Digunakan	37
4.2 Keterbatasan	39
3.3 Implikasi	40
Bab V. Simpulan dan Saran	41
5.1 Simpulan	41
5.2 Saran	41
Daftar Pusaka	42

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Tipe Kulit Fitzpatrick.....	2
Tabel 2. Lanjutan Kriteria Tipe Kulit Fitzpatrick.....	3
Tabel 2. Jenis Database dan Kata Kunci yang Digunakan dalam Pencarian Artikel	8
Tabel 3. Poin PICO	9
Tabel 4. Data Hasil Ekstraksi Artikel	11
Tabel 5. Identifikasi Item Data Artikel.....	12
Tabel 6. Karakteristik Sumber Bukti 1	15
Tabel 7. Karakteristik Sumber Bukti 2	16
Tabel 8. Karakteristik Sumber Bukti 3	17
Tabel 9. Karakteristik Sumber Bukti 4	18
Tabel 10. Karakteristik Sumber Bukti 5	19
Tabel 11. Karakteristik Sumber Bukti 6	20
Tabel 12. Karakteristik Sumber Bukti 7	21
Tabel 13. Karakteristik Sumber Bukti 8	22
Tabel 14. Karakteristik Sumber Bukti 9	23
Tabel 15. Karakteristik Sumber Bukti 10	24
Tabel 16. Karakteristik Sumber Bukti 11	25
Tabel 17. Karakteristik Sumber Bukti 12	26
Tabel 18. Karakteristik Sumber Bukti 13	27
Tabel 19. Ringkasan Hasil dari Sumber Bukti.....	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Kulit.....	1
Gambar 2. Alur Melanogenesis.....	4
Gambar 3. Alur Prisma ScR.....	10
Gambar 4. Hasil Seleksi Artikel.....	14

DAFTAR SINGKATAN KATA

5-S-CD : *5-S-cysteinyldopa*
AA-2G : *2-O- α -D-Glucopyranosyl-L-Ascorbic Acid*
AA-2P : *2-Phosphate-Ascorbic Acid*
DQ : *Dopaquinone*
DHICA : *5,6-dihydroxyindole-2 carboxylic acid*
FSCP : *Fitzpatrick Skin Phototype Classification*
GAIS : *Global Aesthetic Improvement Scale*
L-Dopa : *L-3,4-dihydroxyphenylalanine*
MAP : *Magnesium Ascorbyl Phosphate*
MASI : *Melasma Area and Severity Index*
MPA : *Multiprobe Adapter*
Nd:YAG : *Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet*
NonRCT : *Non Randomized Controlled Trial*
pH : *Power of Hydrogen*
Palm-KVK-AA : *Palmitoyl-KVK-L-Ascorbic Acid*
PICO : *Patient/problem, Intervention, Comparison, and Outcome*
PRISMA-ScR : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews*
QS-Nd:YAG : *Q-switched Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet*
QSRL : *Q-switched Ruby Laser*
RCT : *Randomized Controlled Trial*
RSCM : *RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo*
SED : *Standard Erythemat Dose*
SPF : *Sun Protection Factor*
TCA : *Trichloroacetic Acid*
THD : *Tetrahexadecyl*
TYR : *Tyrosinase*
TRP-1 : *Tyrosine-related Protein 1*
TRP-2 : *Tyrosine-related Protein 2*
UV : *Ultraviolet*
UVB : *Ultraviolet B*
VAS : *Visual Analog Scale*

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 15 Agustus 2022



Olivia Puteri Sakinah

18711148

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmaanirrahiim

Assalamua'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji bagi Allah SWT atas segala karunia, hidayah, dan limpahan rahmat-Nya sehingga Karya Tulis Ilmiah yang berjudul "Pemanfaatan topikal vitamin C dan derivatnya sebagai agen pencerah kulit : A scoping review" ini dapat diselesaikan dengan baik.

Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam memenuhi syarat kelulusan untuk memperoleh gelar Sarjana Strata 1 (S1) pada Program Studi Kedokteran Fakultas Universitas Islam Indonesia. Penyusunan karya tulis ini tidak lepas dari bimbingan, dukungan, do'a, dan saran dari berbagai pihak sehingga penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia saat ini,
2. dr. Linda Rosita, M.Kes., Sp.PK(K). selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia periode 2018-2022,
3. dr. Umatul Khoiriyah, M.Med.Ed., Ph.D selaku Ketua Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia,
4. dr. Sufi Desrini M.Sc selaku dosen pembimbing akademik,
5. Dr. dr. Rosmelia M.Kes., Sp. KK selaku dosen pembimbing atas bimbingan, masukan, motivasi, kesabaran, dan ketelitiannya kedalam penyusunan karya tulis ilmiah ini,
6. Dr. dr. Betty Ekawati Suryaningsih., Sp.KK selaku dosen penguji atas masukan dan arahan untuk penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah
7. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan ilmu selama perkuliahan di FK UII,
8. Kedua orang tua penulis Mohammad Roem Olifwan dan Melani Juwita Ningsih atas do'a, dukungan, motivasi, dan kasih sayang sepanjang hidup penulis,
9. Saudara penulis Sulthan Tsaqif A, Aqila Valerie J, dan Alexandria Maisha A yang senantiasa selalu mendukung dan memberi semangat,
10. Sahabat penulis Anggita Rifa F, Indah Siti N, Dea Ridha S, Jesica Suryanti P, Lathiifah Alyaa Y, Regyana Putri R, Shason Auraluna T I S, Dina Ayu P, Siti Anita A, Nur Haqqi F, Raisa Arum A P, Alivia Rizqiyana D, dan Elyza Nurulita S yang selalu menemani, mendukung, serta memberi saran selama fase pendidikan. Teman-teman Angkatan 2018 FK UII yang menjadi teman seperjuangan selama menempuh pendidikan ini, dan
11. Seluruh pihak yang turut membantu dalam penyelesaian karya tulis ilmiah ini yang tidak bisa penulis sebutkan satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan karya tulis ini masih banyak kekurangan, sehingga penulis menerima segala kritik dan saran yang bermanfaat bagi penulisan ini. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat memberi manfaat kepada pembaca.

Yogyakarta, 15 Agustus 2022



Olivia Puteri Sakinah

PEMANFAATAN TOPIKAL VITAMIN C DAN DERIVATNYA SEBAGAI AGEN PENCERAH KULIT : A SCOPING REVIEW

Scoping Review

Olivia Puteri Sakinah¹, Rosmelia²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Islam Indonesia

²Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

INTISARI

Latar Belakang: Sebagai salah satu agen pencerah kulit, vitamin C maupun derivatnya digunakan dalam industri kosmetik dalam beragam konsentrasi dan bentuk topikal. Formulasi kosmetik dengan kandungan vitamin C sebaiknya efektif dalam mencapai manfaat vitamin C pada kulit.

Tujuan Penelitian: Untuk mengetahui jenis, besar konsentrasi, dan bentuk topikal vitamin C dan derivatnya sebagai agen pencerah kulit manusia.

Metode: Seleksi artikel dilakukan berdasarkan alur PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews*). Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel pada *database* yaitu “(vitamin c OR ascorbic acid OR asam askorbat) AND (brightening OR lightening OR whitening OR pencerah)” pada *database* Google Scholar, Science Direct, PubMed, ProQuest, dan EBSCOHost, “vitamin C” pada *database* Neliti, serta “vitamin C DAN kulit” pada *database* GARUDA. Jenis artikel yang dipilih merupakan artikel yang terbit pada 2011 – 2021 dengan metode RCT dan nonRCT baik *original article* maupun *grey literature*.

Hasil: Vitamin C (*L-ascorbic acid*) dan derivatnya (*Palmitoyl-KVK-Lascorbic acid*, *tetrahexadecyl ascorbate*, dan *magnesium ascorbyl phosphate*) digunakan sebagai pencerah kulit seperti pada kondisi normal, melasma, atau amyloidosis makula. Ditemukan beragam besar konsentrasi yang digunakan dari 2% hingga 30% dalam bentuk losio, krim, atau serum.

Kesimpulan: Penggunaan topikal vitamin C atau derivatnya dapat mencerahkan kulit wajah

Kata Kunci: Vitamin C, topikal, pencerah kulit

UTILIZATION OF VITAMIN C AND ITS DERIVATIVES TOPICAL AS A SKIN BRIGHTENING AGENT : A SCOPING REVIEW

Scoping Review

Olivia Puteri Sakinah¹, Rosmelia²

¹Student of The Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

²Department of Dermatology and Venereology

ABSTRACT

Background: As a skin lightening agent, vitamin C and its derivatives are used in the cosmetic industry in various concentrations and topical forms. Cosmetic formulations containing vitamin C should be effective in achieving the benefits of vitamin C on the skin.

Research Objectives: To determine the type, concentration, and topical form of vitamin C and its derivatives as human skin lightening agents.

Methods: Article selection was carried out based on the PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews) flow. The keywords used in the search for articles in the database are "(vitamin c OR ascorbic acid OR asam askorbat) AND (brightening OR lightening OR whitening OR pencerah)" in the databases of Google Scholar, Science Direct, PubMed, ProQuest, and EBSCOHost, "vitamin C" in the Neliti database, and "vitamin C DAN kulit" in the GARUDA database. The types of articles selected are articles published in 2011 – 2021 using RCT and non-RCT methods, both original articles or gray literature.

Result: Vitamin C (L-ascorbic acid) and its derivatives (Palmitoyl-KVK-Lascorbic acid, tetrahexadecyl ascorbate, and magnesium ascorbyl phosphate) are used as skin lighteners such as in normal conditions, melasma, or macular amyloidosis. There is a large variety of concentrations used from 2% to 30% in the form of lotion, cream, or serum.

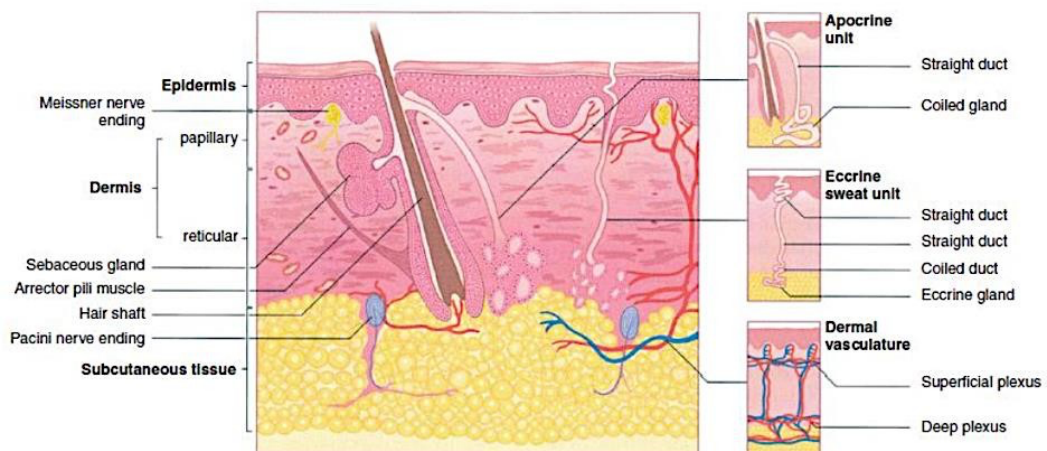
Conclusion: Topical use of vitamin C or its derivatives can brighten facial skin

Keywords: Vitamin C, topical, skin lightening

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan salah satu organ penting dalam tubuh yang memiliki berbagai macam fungsi contohnya sebagai proteksi tubuh dari cedera mekanis, mikroorganisme, zat asing, atau radiasi yang terdapat di lingkungan. Struktur kulit terdiri dari beberapa lapisan, yaitu epidermis, dermis, dan jaringan subkutan yang digambarkan pada gambar 1 (Soyata and Chaerunisaa, 2021). Sifat dan kondisi kulit dapat dipengaruhi oleh beragam faktor seperti etnik, usia, jenis kelamin, letak anatomis, dan gaya hidup (Dąbrowska *et al.*, 2017). Salah satu kondisi dermatologi yang ditemukan pada seluruh tipe kulit yaitu hiperpigmentasi (Woolery-Lloyd and Kammer, 2011).



Gambar 1. Struktur kulit (Soyata and Chaerunisaa, 2021).

Hiperpigmentasi adalah kondisi perubahan pigmen yang dapat diakibatkan baik secara kongenital maupun didapat secara sekunder pada kutan atau akibat masalah sistemik. Istilah hiperpigmentasi dapat dikatakan saat jumlah melanin bertambah pada epidermis. Sedangkan bertambahnya baik jumlah maupun kegiatan melanosom disebut hipermelanosis (Wasitaatmadja, 2012 ; Cestari, Dantas and Boza, 2014). Terdapat standar kriteria untuk klasifikasi tipe kulit yang sering diaplikasikan oleh beragam studi penelitian secara luas, yaitu *Fitzpatrick Skin Phototype Classification* (FSPC). FSPC mengelompokkan tipe kulit berdasarkan jumlah pigmen kulit dan reaksinya terhadap paparan matahari (Forset *et al.*, 2020).

Fitzpatrick membagi tipe kulit menjadi 6 tipe yang dapat dilihat pada Tabel 1 (Makgabutlane and Wright, 2015). Berdasarkan kriteria tersebut, masyarakat Indonesia pada umumnya memiliki kulit tipe 4 atau 5 yang jarang atau tidak pernah terbakar dan lebih sering *tanning* atau mencoklat sehingga angka kejadian hiperpigmentasi cukup tinggi (Minerva, 2018). Salah satu data yang menunjukkan tingginya persentase kunjungan pasien dengan hiperpigmentasi, yaitu Poliklinik Kosmetik Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSCM Jakarta yang dilaporkan terdapat 33,6% dari keseluruhan total kunjungan pasien di tahun 2011 lalu. Terdapat beberapa kondisi klinis yang dapat menimbulkan hiperpigmentasi, yaitu melasma, efelid, hiperpigmentasi pasca radang, serta kondisi lain (Melyawati *et al.*, 2014). Pada umumnya pada praktik klinis pasien dengan hiperpigmentasi seringkali datang dengan mengeluhkan estetika yang dihasilkan dari kondisi tersebut sehingga pengobatan terhadap hiperpigmentasi diperlukan (Minerva, 2018).

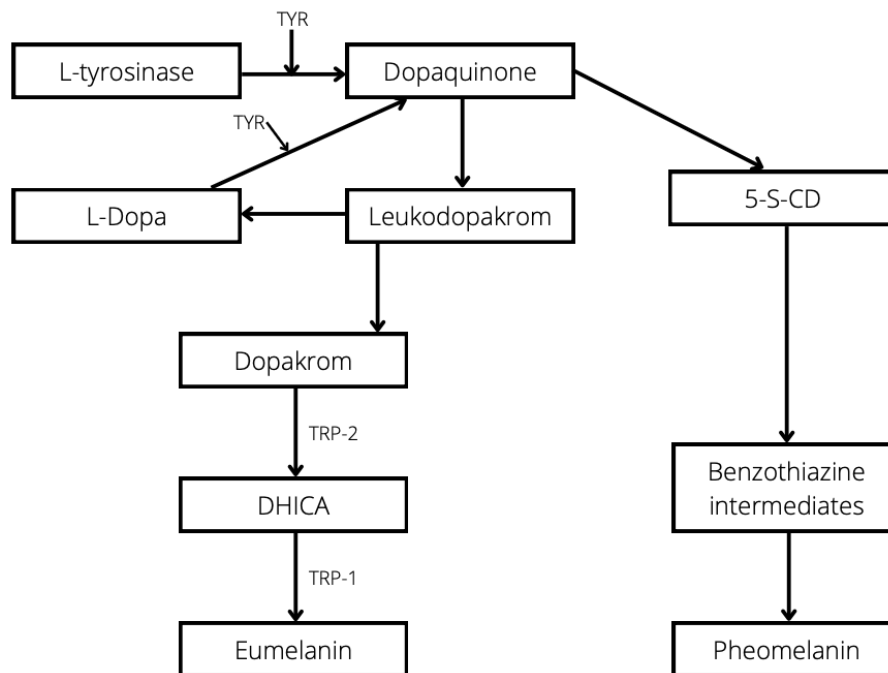
Tabel 1. Kriteria tipe kulit Fitzpatrick (Makgabutlane and Wright, 2015).

Tipe kulit	Kondisi kulit tidak terpapar radiasi sinar UV	Karakteristik pokok	Riwayat terbakar sinar matahari	Sensitivitas terhadap radiasi ultraviolet	Paparan radiasi ultraviolet terus-menerus yang dibutuhkan untuk kulit terbakar matahari (dalam SED)
I	Putih	Kulit putih, mata biru atau terang, dan <i>freckles</i>	Selalu terbakar dalam paparan matahari minimal	Sangat sensitif	2-3
II	Putih	Rambut merah atau pirang, mata biru atau cokelat muda	Cepat terbakar	Sangat sensitif	2.5 – 3
III	Putih atau cokelat terang	Rambut cokelat dan biru, mata cokelat atau cokelat	Dapat terbakar pada paparan sinar matahari biasa dengan proteksi	Cukup sensitif	3 – 5
IV	Cokelat terang	Rambut cokelat dan mata gelap	Jarang terbakar	Relatif toleran	4.5 – 6

Tabel 2. Lanjutan Kriteria tipe kulit Fitzpatrick (Makgabutlane and Wright, 2015).

Tipe kulit	Kondisi kulit tidak terpapar radiasi sinar UV	Karakteristik pokok	Riwayat terbakar sinar matahari	Sensitivitas terhadap radiasi ultraviolet	Paparan radiasi ultraviolet terus-menerus yang dibutuhkan untuk kulit terbakar matahari (dalam SED)
V	Cokelat	Mata cokelat dan rambut cokelat gelap atau hitam	Dapat terbakar dengan mudah meskipun berpigmentasi	Sangat bervariasi	6 – 20
VI	Hitam	Mata cokelat dan rambut cokelat tua atau hitam	Jarang terbakar, meskipun sulit dideteksi pada kulit yang sangat berpigmen	Relatif tidak sensitif	6 - 20

Warna kulit ditentukan sebagai hasil dari campuran 4 biokrom, yaitu *oxyhaemoglobin* (merah), *reduced haemoglobin* (biru), karoten (kuning), dan melanin (oranye – hitam). Pigmen melanin menjadi penentu utama terbesar dari warna kulit manusia yang diproduksi di dalam melanosit. Depigmentasi kulit dapat dilakukan dengan mempengaruhi proses sintesis melanin atau melanogenesis pada lapisan basal epidermis kulit. Melanogenesis diawali dengan terjadinya oksidasi *L-tyrosine* menjadi *dopaquinone* (DQ) oleh enzim tirosinase (TYR). Bentuk DQ dapat diubah menjadi 5-S-CD (*5-S-cysteinyl-dopa*) apabila terdapat sistein atau glutation. Proses oksidasi akan menghasilkan *benzothiazine intermediates* dan akhirnya akan membentuk pheomelanin atau melanin tipe merah-kuning. Selain itu, DQ dapat mengalami siklisasi intramolekul sehingga menghasilkan leukodopakrom. Pertukaran redoks antara leukodopakrom dan DQ akan menghasilkan L-Dopa (*L-3,4-dihydroxyphenylalanine*) dan dopakrom. Bentuk L-Dopa dapat teroksidasi menjadi bentuk DQ kembali dengan bantuan tirosinase, sedangkan dopakrom akan terurai menjadi bentuk lain seperti DHICA (*5,6-dihydroxyindole-2 carboxylic acid*). Selanjutnya, DHICA akan dioksidasi menjadi eumelanin yang merupakan tipe melanin cokelat-hitam seperti pada gambar 2 (Ota and Yokoyama, 2010) ; (Desmedt *et al.*, 2016) ; (Pillaiyar, T. *et al.*, 2017).



Gambar 2. Alur melanogenesis (Ota and Yokoyama, 2010 ; Desmedt *et al.*, 2016 ; Pillaiyar, T. *et al.*, 2017).

Vitamin C merupakan salah satu agen antipigmentasi yang dapat menghambat produksi melanin. Vitamin C akan berinteraksi dengan ion tembaga pada area aktif enzim tirosinase dan akan menghambat pembentukan DQ sehingga pembentukan melanin berkurang (Al-Niami dan Yi dan Zhen Chiang, 2017 ; Nokinsee D., *et al* 2015). Asam L-askorbik merupakan bentuk aktif dari vitamin C yang dapat digunakan dalam praktik medis. Penggunaan asam askorbat secara topikal digunakan dalam praktik dermatologis dikarenakan bioavailabilitas vitamin C dalam kulit inadekuat jika diberikan secara oral. Namun, bentuk ini memiliki sifat hidrofilik dan tidak stabil yang mengakibatkan rendahnya penetrasi ke dalam kulit dikarenakan lapisan korneum yang bersifat hidrofobik. Sifatnya yang tidak stabil pada saat terpapar sinar matahari dapat teroksidasi menjadi asam dehidroaskorbat sehingga dibutuhkan pengontrolan stabilitas vitamin C dengan menurunkan pH menjadi kurang dari 3.5. Dalam rentang pH tersebut, molekul ionik dapat dihilangkan sehingga vitamin C diserap dengan baik menembus stratum korneum. Saat ini telah dikembangkan berbagai macam derivat atau turunan vitamin C yang lebih stabil dibandingkan dengan asam askorbat dan memiliki sifat lipofilik sehingga lebih mudah terabsorpsi

dalam kulit. Contoh derivat dari vitamin C yaitu askorbil fosfat magnesium yang merupakan ester askorbil yang paling stabil (Telang, 2013). Bentuk derivat tersebut dapat menurunkan sintesis melanin pada melanosit kultur maupun in vivo sehingga derivat vitamin C juga dapat digunakan sebagai pengobatan pada hiperpigmentasi kulit seperti melasma atau age spot (Pullar, Carr and Vissers, 2017).

Berbagai masalah klinis hiperpigmentasi pada kulit mendorong agar manfaat dari vitamin C maupun derivatnya dapat digunakan untuk mengurangi atau menangani hiperpigmentasi yang dialami. Pemetaan bentuk topikal vitamin C dan derivatnya penting dipetakan sehingga dapat digali konsep pemanfaatan topikal vitamin C melalui pengumpulan data bukti artikel yang sudah ada (Arksey and O'Malley, 2005).

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah yang dapat dibentuk yaitu :

1. Apa saja jenis bentuk topikal vitamin C dan derivatnya yang dapat digunakan sebagai agen pencerah pada kulit manusia?
2. Apa saja besar konsentrasi bentuk topikal vitamin C dan derivatnya yang dapat digunakan sebagai agen pencerah pada kulit manusia?
3. Apa hasil dari pemberian bentuk topikal vitamin C dan derivatnya pada kulit manusia?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apa saja jenis, karakteristik, dan besar konsentrasi vitamin C serta derivatnya dalam bentuk topikal yang dapat digunakan sebagai agen pencerah pada kulit manusia. Selain itu untuk mengetahui hasil terhadap kulit dalam pemberian topikal vitamin C dan derivatnya.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memiliki manfaat baik untuk peneliti, masyarakat, ilmu pengetahuan, maupun institusi atau *stakeholder* kesehatan berupa :

1. Mengetahui dan memberikan informasi mengenai jenis-jenis vitamin C dan derivatnya beserta besaran konsentrasi bentuk topikal yang dapat digunakan sebagai agen pencerah pada kulit

2. Memberikan informasi tambahan mengenai efektivitas atau hasil dari pemberian topikal vitamin C dan derivatnya sebagai agen pencerah pada kulit
3. Menjadi sumber informasi untuk perkembangan penelitian selanjutnya yang berhubungan atau memiliki topik yang relevan dengan penelitian ini.

BAB II. METODE PENELITIAN

2.1 Kriteria Artikel

Artikel yang akan digunakan dalam *scoping review* ini merupakan artikel dengan topik efek vitamin C dan derivatnya pada kulit sebagai agen pencerah. Artikel yang dipilih adalah *original article* dan *grey literature* dengan metode *Randomized Controlled Trial* (RCT) ataupun *Non Randomized Controlled Trial* (NonRCT). Artikel tersebut harus berbahasa Indonesia atau Inggris sesuai pemahaman peneliti serta telah diterbitkan dari rentang tahun 2011 hingga 2021.

2.2 Sumber Informasi

Pencarian artikel yang sesuai dengan kriteria maupun tujuan penelitian akan dilakukan menggunakan *database* elektronik. *Database* yang akan digunakan dalam pencarian artikel adalah :

1. PubMed dengan alamat *website* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>,
2. *ScienceDirect* dengan alamat *website* <https://www.sciencedirect.com>,
3. Google Scholar dengan alamat *website* <https://scholar.google.com>,
4. ProQuest dengan alamat *website* <https://www.proquest.com>,
5. EBSCOhost dengan alamat *website* <https://search.ebscohost.com>,
6. Neliti dengan alamat *website* <https://www.neliti.com/id/>, dan
7. GARUDA (Garba Rujukan Digital) dengan alamat *website* <https://garuda.ristekbrin.go.id>

Pencarian melalui *database* tersebut dilakukan karena mencakup *original article* dan *grey literature*, mudah diakses, serta tidak membutuhkan biaya.

2.3 Strategi Pencarian

Pencarian artikel dilakukan melalui pencarian *database* elektronik dengan memasukkan kombinasi kata kunci pada kolom pencarian pada masing-masing laman. Kata kunci dimasukkan berdasarkan strategi pencarian *Boolean Operators* untuk memperluas pencarian kata vitamin C, yang dapat diubah menjadi *ascorbic acid* pada laman berbahasa Inggris atau asam askorbat pada laman berbahasa Indonesia. Sedangkan kata pencerah dapat diganti menjadi *brightening*, *whitening*, atau *lightening*.

Pada laman *Google Scholar*, *Science Direct*, *PubMed*, *ProQuest*, dan *EBSCOHost* menggunakan kombinasi kata kunci berupa (vitamin C OR *ascorbic acid* OR asam askorbat) AND (*brightening* OR *lightening* OR *whitening* OR pencerah) yang kemudian dilakukan filter untuk tahun penerbitan, yaitu diantara tahun 2011 hingga 2021. Terdapat tambahan pemilihan filter, yaitu pada *database ProQuest* mencentang pilihan “*English*”, “*fulltext*”, dan “*peer review*” serta pada *database EBSCOHost* dilakukan pencentangan filter “*English*”.

Pada *database* Neliti menggunakan kata kunci “vitamin C” saja sedangkan pada *database* GARUDA menggunakan kata kunci “vitamin C DAN kulit” pada kolom pencarian dikarenakan kombinasi kata kunci “asam askorbat” dan “pencerah” tidak menghasilkan pemaparan dokumen pada hasil pencarian.

Tabel 2. Jenis *Database* dan Kata Kunci yang Digunakan dalam Pencarian Artikel

<i>Database</i>	Kombinasi Kata Kunci yang Digunakan
<i>Google Scholar</i> , <i>Science Direct</i> , <i>PubMed</i> , <i>ProQuest</i> , dan <i>EBSCOHost</i>	Penggunaan kata kunci : (vitamin c OR <i>ascorbic acid</i> OR asam askorbat) AND (<i>brightening</i> OR <i>lightening</i> OR <i>whitening</i> OR pencerah) Keterangan : 1. Filter yang digunakan berupa tahun 2011-2021 pada seluruh <i>database</i> 2. Pada <i>database</i> EBSOHost mencentang pilihan “ <i>English</i> ” 3. Pada <i>database ProQuest</i> mencentang pilihan “ <i>English</i> ”, “ <i>fulltext</i> ”, dan “ <i>peer review</i> ”
Neliti dan GARUDA	“Vitamin C” Keterangan : 1. Pada <i>database</i> neliti mencentang pilihan “2011 – 2021”, “ <i>English</i> ”, dan “Indonesia” 2. Pada <i>database</i> GARUDA kata kunci yang digunakan “vitamin C DAN kulit”

2.4 Proses Seleksi Artikel

Artikel akan ditelaah berdasarkan poin PICO (*Patient/problem, Intervention, Comparison, dan Outcome*) yang dipaparkan dalam tabel 3.

Tabel 3 Poin PICO

No	Kriteria	Determinan
1.	<i>Patient/problem</i>	Pengaruh pemberian topikal vitamin C dan derivatnya sebagai agen pencerah
2.	<i>Intervention</i>	Topikal vitamin C atau derivatnya
3.	<i>Comparison</i>	Tidak diberikan topikal vitamin C atau derivatnya, pemberian selain vitamin C dan derivatnya, plasebo, atau pemberian vitamin C dan derivatnya dengan bentuk sediaan lain
4.	<i>Outcome</i>	Efektifitas sebagai pencerah, jenis vitamin C dan konsentrasi yang dibutuhkan, serta efek samping

Artikel akan ditelaah berdasarkan poin PICO (*Patient/problem, Intervention, Comparison, dan Outcome*) yang dipaparkan. Artikel dipilih sesuai kriteria inklusi dan eksklusi penelitian berupa :

a. Kriteria inklusi :

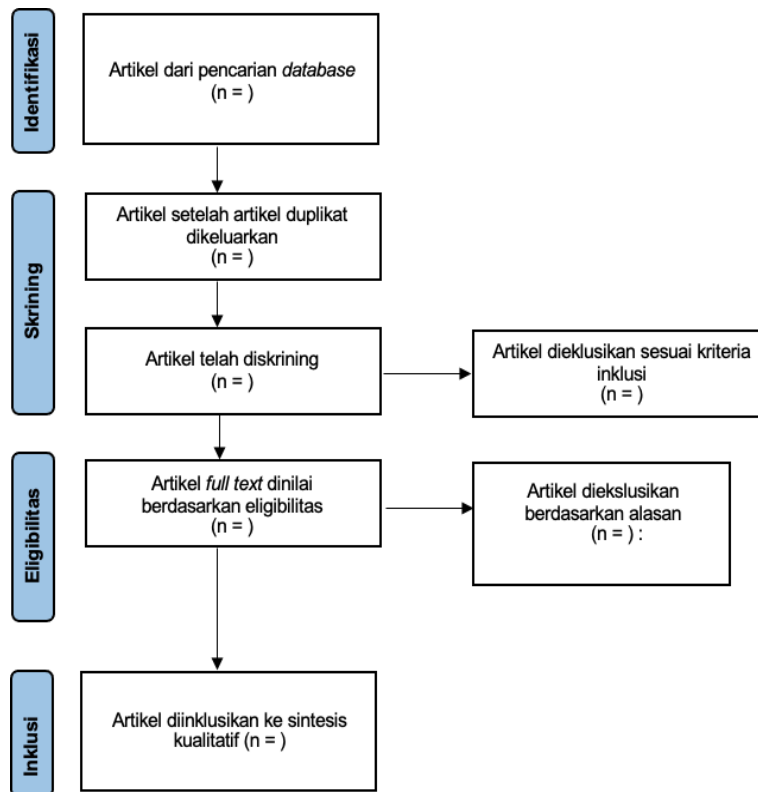
1. Artikel yang terbit diantara tahun 2011 – 2021
2. Artikel berbahasa Indonesia atau bahasa Inggris
3. Artikel yang membahas mengenai efek vitamin C dan derivatnya terhadap pencerah kulit
4. Artikel merupakan *original article* atau *grey literature* baik yang memiliki metode RCT maupun nonRCT

b. Kriteria eksklusi :

1. Artikel yang tidak menyediakan *full text*
2. Artikel penelitian yang menggunakan subjek selain manusia

Artikel diseleksi berdasarkan alur PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews*) yang digambarkan pada gambar 5. Seleksi artikel diawali dengan identifikasi melalui laman pencarian *database* kemudian dilakukan skrining dengan menyingkirkan artikel yang sama dari berbagai *database*. Setelah mendapatkan artikel yang berbeda, artikel dinilai berdasarkan kriteria inklusi maupun eksklusi serta diperiksa apakah terdapat

akses *full text* sehingga artikel dapat digunakan sesuai kriteria penelitian (Peters *et al.*, 2015).



Gambar 3. Alur PRISMA-ScR (Peters *et al.*, 2015).

2.5 Ekstraksi Data

Ekstraksi data bertujuan untuk memetakan hasil pencarian setelah artikel diseleksi berdasarkan kriteria artikel. Proses ekstraksi dilakukan secara mandiri yang dilakukan secara manual pada teks dan hasil data dipaparkan dengan tabel pada aplikasi *Micorosoft Office Excel* (tabel 4). Informasi yang didapatkan dari hasilekstraksi ditinjau sesuai rumusan masalah penelitian ini dengan mencantumkan data sesuai menurut Peters (2015) berupa :

1. Penulis
2. Tahun publikasi
3. Lokasi pembuatan studi
4. Tujuan
5. Populasi studi dan ukuran sampel (jika ada)

6. Metode
7. Tipe intervensi dan komparator (jika ada)
8. Hasil penelitian
9. Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah *scoping review*

Tabel 4. Data Hasil Ekstraksi Artikel

Judul artikel :		
No.	Data artikel	Keterangan
1.	Penulis	
2.	Tahun publikasi	
3.	Lokasi studi	
4.	Tujuan	
5.	Populasi & ukuran sampel	
6.	Metode	
7.	Intervensi :	
	a. Durasi	
	b. Lain-lain	
	Komparasi	
8.	Hasil penelitian	
9.	Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	

2.6 Item Data

Artikel yang telah diekstraksi ditinjau kembali dan dimasukkan ke dalam item data yang terdiri dari variabel yang akan dianalisis sesuai tujuan *scoping review* berupa :

1. Jenis vitamin C dan derivatnya yang digunakan
2. Konsentrasi vitamin C dan derivatnya
3. Durasi pemberian intervensi
4. Hasil pemberian intervensi

Hasil variabel yang ditemukan dimasukkan kedalam tabel 5 dan setiap artikel tidak harus memenuhi semua kriteria variabel yang dijabarkan. Data akan dimasukkan ke dalam tabel menggunakan aplikasi *Microsoft Office Excel*.

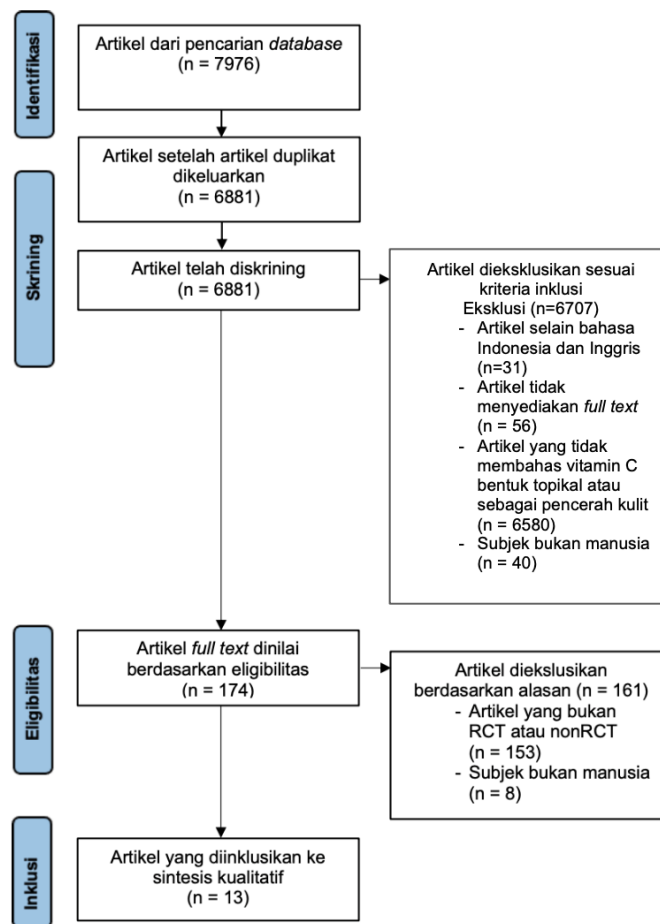
Tabel 5. Identifikasi Item Data Artikel

No.	Sumber	Intervensi				Hasil intervensi	Lain-lain
		Jenis vitamin C	Bentuk topikal	Konsentrasi	Durasi		
1.							
2.							
3.							
...							

BAB III. HASIL

3.1 Hasil Seleksi Sumber Bukti

Artikel diseleksi setelah dilakukan pencarian artikel pada tujuh *database* elektronik yang sudah ditentukan, yaitu PubMed, *ScienceDirect*, Google Scholar, ProQuest, EBSCOhost, Neliti, dan GARUDA (Garba Rujukan Digital). Artikel yang muncul sebagai hasil pencarian berdasarkan kata kunci dari *database* tersebut dimasukkan ke dalam Mendeley dan dilakukan skrining. Terdapat 7976 artikel yang terdeteksi di dalam Mendeley. Sebanyak 1068 artikel merupakan artikel duplikat sehingga dieksklusikan. Kemudian, artikel dilakukan skrining judul dan abstrak sehingga ditemukan 31 artikel yang menggunakan bahasa selain Indonesia dan Inggris, 56 artikel tidak menyediakan *full text*, 6580 artikel tidak membahas vitamin C dalam bentuk topikal atau sebagai pencerah kulit, dan 40 artikel menggunakan subjek selain manusia. Terdapat 174 artikel yang kemudian dilakukan uji eligibilitas dan ditemukan 153 artikel merupakan artikel yang bukan RCT atau nonRCT serta 8 artikel yang menggunakan subjek selain manusia. Hasil keseluruhan seleksi artikel dipaparkan pada gambar 4.



Gambar 4. Hasil Seleksi Artikel

3.2 Karakteristik Sumber Bukti

Sebanyak 13 artikel dilakukan pencatatan karakteristik yang dipaparkan menggunakan tabel 5 hingga 7.

Tabel 6. Karakteristik Sumber Bukti 1

Judul artikel : A clinical study of melasma and a comparison of the therapeutic effect of certain currently available topical modalities for its treatment	
Data artikel	Keterangan
Penulis	Vidyadhar R Sardesai, Jennifer N Kolte, Babu N Srinivas
Tahun publikasi	2013
Lokasi studi	India
Tujuan	Menilai efek terapi dan efek samping modalitas terapi melasma
Populasi & ukuran sampel	160 pasien terdiagnosis melasma yang belum mendapatkan terapi
Metode	NonRCT
Intervensi : a. Durasi Lain-lain	<ul style="list-style-type: none"> • Intervensi <i>regime</i> pada area kulit yang terkena melasma pada malam hari selama 3 bulan • 5 <i>regime</i> yang digunakan yaitu : <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Regime I</i> : krim <i>kojic acid</i> (3%) + vitamin C (2%) 2. <i>Regime II</i> : krim <i>azelaic acid</i> (20%) 3. <i>Regime III</i> : krim hidrokuinon (2%) + tretinoin (0.025%) + <i>mometasone furoate</i> (0.1%) 4. <i>Regime IV</i> : krim arbutin (5%) + glabridin (0.5%) <i>Regime V</i> : krim arbutin (5%) + <i>glycolic acid</i> (10%) + <i>kojic acid</i> (3%)
Komparasi	<ul style="list-style-type: none"> • 5 <i>Regime</i> dikomparasikan
Hasil penelitian	<ul style="list-style-type: none"> • Penggunaan <i>regime</i> yang paling efektif adalah formula milik Kligman, yaitu <i>regime III</i>.
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinasi krim <i>kojic acid</i> (3%) + vitamin C (2%) dapat memperbaiki kondisi melasma

Tabel 7. Karakteristik Sumber Bukti 2

Judul artikel : A comparative study of the efficacy of 4% hydroquinone vs 0.75% kojic acid cream in the treatment of facial melasma	
Data artikel	Keterangan
Penulis	Rochelle C Monteiro, B Nanda Kishore, Ramesh M Bhat, D Sukumar, Jacintha Martis, H Kamath Ganesh
Tahun publikasi	2013
Lokasi studi	India
Tujuan	Mengetahui efikasi aplikasi harian krim hidrokuinon 4% dan krim <i>kojic acid</i> 0.75% (mengandung <i>kojic acid</i> 0.75% dan vitamin C 2.5%) untuk terapi melasma fasial
Populasi & ukuran sampel	60 pasien dengan melasma fasial
Metode	NonRCT
Intervensi :	<ul style="list-style-type: none"> • Intervensi : krim <i>kojic acid</i> 0.75% + vitamin C 2.5% • Evaluasi pada minggu ke 4, 8, dan 12 • Pemberian krim setiap malam 1 kali sehari
a. Durasi	
b. Komparasi	Komparasi : krim hidrokuinon 4%
c. Lain-lain	
Hasil penelitian	Terapi dengan krim hidrokuinon 4% menunjukkan efikasi yang lebih baik secara statistik dibandingkan krim <i>kojic acid</i> + vitamin C
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	Penggunaan krim vitamin C dengan konsentrasi 2.5% yang dikombinasikan dengan <i>kojic acid</i> dengan konsentrasi 0.75% dapat memperbaiki melasma fasial.

Tabel 8. Karakteristik Sumber Bukti 3

Judul artikel : Terapi <i>L-ascorbic acid</i> 10% dan <i>glutation</i> 2% dibandingkan dengan hidrokuinon 4% pada pasien melasm	
Data artikel	Keterangan
Penulis	Ummi Rinandari, Putti Fatiharani Dewi, Arie Kusumawardani, Muhammad Eko Irawanto, Moerbono Mochtar
Tahun publikasi	2021
Lokasi studi	Indonesia
Tujuan	Membuktikan dan menganalisa efektivitas terapi kombinasi serum <i>L-ascorbic acid</i> 10% dan <i>glutation</i> 2% dalam menurunkan skor MASI dibandingkan serum hidrokuinon 4% pada pasien melasma
Populasi & ukuran sampel	36 pasien melasma
Metode	RCT
Intervensi :	Intervensi :
a. Durasi	a. Kelompok I : kombinasi serum <i>L-ascorbic acid</i> 10% + <i>glutation</i> 2%
b. Komparasi	b. Kelompok II : serum hidrokuinon 4%
c. Lain-lain	
Hasil penelitian	Kombinasi serum <i>L-ascorbic acid</i> 10% dan <i>glutation</i> 2% menurunkan skor MASI tetapi tidak terbukti lebih efektif menurunkan skor MASI dibandingkan serum hidrokuinon 4% pada pasien melasma
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	Serum dengan vitamin C 10% memberikan perbaikan pada melasma

Tabel 9. Karakteristik Sumber Bukti 4

Judul artikel : A novel skin brightening topical technology	
Data artikel	Keterangan
Penulis	Zoe Diana Draelos, Isabel Diaz, Aaron Cohen, Junhong Mao, dan Thomas Boyd
Tahun publikasi	2020
Lokasi studi	Prancis
Tujuan	Menguji formulasi topikal yang mengandung <i>hexylresorcinol</i> , <i>silymarin</i> , vitamin C 20%, dan vitamin E 5% dalam <i>anhydrous vehicle</i> pada kulit untuk efek fotoprotektif UVB dan manfaat klinis
Populasi & ukuran sampel	In vitro : 12 eksplan kulit manusia In vivo : 42 wanita 35 – 55 tahun dengan tipe kulit Fitzpatrick I – VI
Metode	NonRCT
Intervensi :	<ul style="list-style-type: none"> • In vitro : <ul style="list-style-type: none"> a. 6 eksplan diberikan 10 µL produk (formulasi) b. 6 eksplan diberikan 10 µL <i>anhydrous vehicle</i> c. Proses diulang selama 4 hari berurut-urut d. Setelah 96 jam, sebagian sampel dipaparkan 250 mJ/cm² radiasi UVB dan sebagian lainnya tidak terpapar • In vivo : <ul style="list-style-type: none"> a. Produk (formulasi) satu kali sehari + <i>sunscreen</i> fasial b. Dilakukan dan diamati selama 12 minggu
Hasil penelitian	In vitro : produk mengandung <i>hexylresorcinol</i> , <i>silymarin</i> , vitamin C 20%, dan vitamin E 5% memberikan proteksi dari radiasi UVB <ul style="list-style-type: none"> • In vivo : terdapat peningkatan yang signifikan secara statistik terhadap mencerahkan kulit, <i>evenness</i> kulit, garis halus, dan tampilan wajah secara global
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	Formulasi krim yang mengandung <i>hexylresorcinol</i> , <i>silymarin</i> , vitamin C 20%, dan vitamin E 5% dalam <i>anhydrous vehicle</i> dapat memberikan efek pencerahan kulit

Tabel 10. Karakteristik Sumber Bukti 5

Judul artikel : Preliminary randomized controlled trial of antiaging effects of L-ascorbic acid applied in combination with no-needle and microneedle mesotherapy	
Data artikel	Keterangan
Penulis	Malwina Zasada, Agata Markiewicz, Zuzanna Drożdż, Paula Mosińska, Anna Erkiert-Polguj, dan Elżbieta Budzisz
Tahun publikasi	2018
Lokasi studi	Polandia
Tujuan	Menilai efikasi <i>L-ascorbic acid</i> yang digunakan dengan kombinasi mesoterapi tanpa jarum dan kombinasi mesoterapi jarum mikro (<i>microneedle</i>) pada terapi anti penuaan
Populasi & ukuran sampel	17 wanita usia 45 – 70 tahun terdiagnosa tanda-tanda penuaan
Metode	RCT
Intervensi :	<ul style="list-style-type: none"> • Intervensi : mesoterapi tanpa jarum + 2.5 ml serum <i>L-ascorbic acid</i> 20% dengan hidrat stroberi • Komparasi : mesoterapi jarum mikro + 2.5 ml serum <i>L-ascorbic acid</i> 20% dengan hidrat stroberi • Durasi : 4 <i>treatment</i> • Area intervensi : dahi dan pipi
a. Durasi	
b. Komparasi	
c. Area intervensi	
Hasil penelitian	Studi in vivo menunjukkan kedua metode menunjukkan peningkatan hidrasi dan warna kulit
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	Mesoterapi tanpa jarum yang dikombinasikan dengan serum vitamin C dengan konsentrasi 20% dapat meningkatkan hidrasi kulit, mencerahkan kulit (tingkat melanin menurun) pada pipi dan dahi, perbaikan pada eritema (keparahan berkurang), dan peningkatan elastisitas kulit

Tabel 11. Karakteristik Sumber Bukti 6

Judul artikel : A single-blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of topical nanosome vitamin C ionotophoresis in the treatment of melasma	
Data artikel	Keterangan
Penulis	Rehab Mohamed Sobhi dan Ahmed Mohamed Sobhi
Tahun publikasi	2012
Lokasi studi	Mesir
Tujuan	Evaluasi efikasi dan keamanan <i>nanosome vitamin C ionotophoresis</i> , serta membandingkan efek terapi <i>nanosome vitamin C ionotophoresis</i> dengan <i>glycolic acid peel 70%</i> pada terapi melasma wanita Mesir
Populasi & ukuran sampel	14 pasien melasma dengan tipe kulit IV - V
Metode	NonRCT
Intervensi :	<ul style="list-style-type: none"> • Intervensi : Solusio liposomal mengandung asam askorbat, proteoglikan, vitamin A, dan vitamin E dalam bentuk nanosom, serta vial yang mengandung air, 10% asam askorbat, <i>alcohol denat</i>, sodium kolat, tokoferol, dosium hidroksida, sodium klorida, dan <i>pgeroxyethanol</i> yang diberikan sebanyak 0.5 mL solusio pada wajah kiri pasien • Komparasi : Wajah kanan : diberikan <i>glycolic acid 70% peel</i> dan ditunggu 1 – 3 menit
a. Durasi	
b. Komparasi	
c. Lain-lain	
Hasil penelitian	Kedua sisi menunjukkan perbaikan klinis namun sisi kiri wajah menunjukkan reduksi skor MASI (<i>melasma area and severity index</i>) lebih signifikan secara statistik
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	Solusio liposomal yang mengandung asam askorbat menunjukkan perbaikan klinis pada melasma

Tabel 12. Karakteristik Sumber Bukti 7

Judul artikel : Anti-aging and brightening effects of a topical treatment containing vitamin C, vitamin E, and raspberry leaf cell culture extract: A split-face, randomized controlled trial	
Data artikel	Keterangan
Penulis	Pattarawan Rattanawiwatpong, Rungsima Wanitphakdeedecha, Akkarach Bumrungpert, dan Mart Maiprasert
Tahun publikasi	2020
Lokasi studi	Thailand
Tujuan	Mengevaluasi efek pencerah dan anti penuaan pada serum mengandung vitamin C (20% w/w), vitamin E, dan ekstrak kultur daun <i>raspberry</i> Eropa (<i>Rubus idaeus</i>)
Populasi & ukuran sampel	50 wanita usia 30 – 65 tahun dengan tipe kulit III atau IV
Metode	RCT
Intervensi :	<ul style="list-style-type: none"> • Serum mengandung asam askorbat 20%, <i>tocopheryl acetate</i> 1%, dan kultur sel daun <i>Rubus idaeus</i> 0.0005%
a. Durasi	• Dipaparkan pada wajah setiap malam selama 8 minggu
b. Komparasi	• Hasil dilihat setelah 4 dan 8 minggu
Hasil penelitian	Warna, elastisitas, <i>radiance</i> , <i>smoothness</i> , <i>scaliness</i> , dan keriput pada wajah menunjukkan perbaikan yang signifikan. Kulit ditemukan lebih cerah dan terdapat peningkatan elastisitas pada bagian yang diberikan serum dibandingkan sisi wajah tanpa intervensi setelah 8 minggu pemakaian. Efek samping reaksi yang ringan muncul berupa rasa kesemutan dan rasa kulit tertarik pada kulit.
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	Serum dapat memperbaiki tampilan pigmentasi

Tabel 13. Karakteristik Sumber Bukti 8

Judul artikel : Effects of palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid on skin wrinkles and pigmentation	
Data artikel	Keterangan
Penulis	Hyeoing Mi Kim, Hyo Sun An, Jung-Soo Bae, Yung Yun Kim, Chi Ho Choi, Ju Yeon Kim, Joo Hyuck Lim, Joon-hun Choi, Hyunnam Song, Sung Ho Moon, Young Jun Park, Shin-Jae Chang, dan Sun Young Choi
Tahun publikasi	2017
Lokasi studi	Korea
Tujuan	Mengetahui efek <i>palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid</i> terhadap sintesis kolagen pada fibroblast dermal manusia, melanogenesis pada sel B16F1, serta efek anti penuaan dan depigmentasi pada manusia
Populasi & ukuran sampel	21 wanita usia 41 – 55 tahun untuk evaluasi efek anti keriput dan 23 wanita usia 36 – 53 tahun untuk evaluasi efek depigmentasi
Metode	RCT
Intervensi :	<ul style="list-style-type: none"> • Intervensi : krim <i>palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid</i> 0.075% (0.075 mg/mL)
a. Durasi	<ul style="list-style-type: none"> • Durasi : 2 kali sehari selama 12 minggu untuk evaluasi efek anti keriput dan 2 kali sehari selama 8 minggu untuk evaluasi efek depigmentasi
b. Komparasi	<ul style="list-style-type: none"> • Komparasi : krim placebo
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	Penggunaan krim <i>palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid</i> 0.075% (0.075 mg/mL) memberikan efek pencerah kulit pada 8 minggu intervensi

Tabel 14. Karakteristik Sumber Bukti 9

Judul artikel : Effective lightening of facial melasma during the summer with a dual regimen: A prospective, open-label, evaluator-blinded study	
Data artikel	Keterangan
Penulis	Ryan C. Kelm, Alisar S. Zahr, Tatiana Kononov, dan Ober Ibrahim
Tahun publikasi	2020
Lokasi studi	
Tujuan	Mengetahui efikasi dan tolerabilitas pengaplikasian 2 kali sehari serum <i>tetrahexadecyl (THD) ascorbate</i> 30% yang dikombinasikan dengan tabir surya 100% berbasis mineral pada terapi melasma selama musim panas
Populasi & ukuran sampel	10 wanita usia 18 – 60 tahun dengan melasma wajah
Metode	NonRCT
Intervensi :	<ul style="list-style-type: none"> • Intervensi : serum <i>tetrahexadecyl (THD) ascorbate</i> 30% dan pelembab tabir surya 100% berbasis mineral dengan perlindungan SPF 45
a. Durasi	<ul style="list-style-type: none"> • Durasi : 2 kali sehari selama untuk serum dan minimal 1 kali sehari untuk tabir surya selama 3 bulan
b. Komparasi	<ul style="list-style-type: none"> • Komparasi : krim placebo
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	Penggunaan serum <i>tetrahexadecyl (THD) ascorbate</i> 30% yang dikombinasikan dengan tabir surya 100% berbasis mineral menunjukkan perbaikan signifikan pada hiperpigmentasi dan kemerahan

Tabel 15. Karakteristik Sumber Bukti 10

Judul artikel : Ascorbic acid derivative-loaded modified aspasomes: formulation, in vitro, ex vivo, and clinical evaluation for melasma treatment	
Data artikel	Keterangan
Penulis	Mona H. Aboul-Einen, Soha M. Kandil, Ebtsam M. Abdou, Heba M. Diab, dan Marwa S. E. Zaki
Tahun publikasi	2019
Lokasi studi	Mesir
Tujuan	<ol style="list-style-type: none"> a. Mendesain sistem vesikular untuk pembawa (<i>carrier</i>) topikal pada derivat asam askorbat hidrofilik, <i>Magnesium Ascorbyl Phosphate</i> (MAP), sehingga mendorong stabilitas kulit serta meningkatkan peresapan dan retensi kulit b. Mengevaluasi efektifitas krim aspasomal dengan kandungan MAP terhadap pengobatan melasma
Populasi & ukuran sampel	Evaluasi klinis formulasi aspasomal topikal : 20 pasien wanita Mesir dengan melasma
Metode	NonRCT
Intervensi :	<ol style="list-style-type: none"> a. Studi ex vivo peresapan kulit : formulasi F7, F8, dan F9 pada kulit abdominal tikus b. Evaluasi krim aspasomal mengandung MAP : <ul style="list-style-type: none"> - Krim formulasi aspasomal MAP F7 setiap hari sebelum waktu tidur pada sisi kanan wajah - Dikomparasi dengan <i>Trichloroacetic acid</i> (TCA) 15% pada sisi kiri wajah setiap 2 minggu dalam 6 sesi selama 12 minggu
Hasil penelitian	<ol style="list-style-type: none"> a. Pembawa (<i>carrier</i>) vesikular dapat disediakan dari derivat asam askorbat hidrofobik, <i>ascorbyl palmitate</i>, dengan adanya kolesterol dan lesitin. <i>Carrier</i> ini dapat membawa derivat asam askorbat hidrofilik, MAP, dalam konsentrasi yang tinggi. b. Terdapat perbedaan signifikan secara statistik terhadap derajat perubahan hemi-MASI yang menunjukkan sisi kanan wajah menghasilkan perbaikan terbesar dalam 12 minggu
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	Formulasi krim mengandung MAP dapat menghasilkan perbaikan pada melasma

Tabel 16. Karakteristik Sumber Bukti 11

Judul artikel : Comparative study of fractional CO ₂ laser and fractional CO ₂ laser-assisted drug delivery of topical steroid and topical vitamin C in macular amyloidosis	
Data artikel	Keterangan
Penulis	Rehab Mohamed Sobhi, Iman Sharoui, Eman Ahmad El Nabarawy, Reham Shehab El Nemr Esmail, Rehab Aly Hegazy, dan Dina Hesham Fouad Aref
Tahun publikasi	2018
Lokasi studi	Mesir
Tujuan	Mengetahui efek laser CO ₂ fraksional pada amyloidosis makular dibandingkan efek laser CO ₂ fraksional yang diikuti oleh topikal steroid dan vitamin C
Populasi & ukuran sampel	10 wanita dengan amyloidosis makulat kutan usia 20 – 62 tahun
Metode	NonRCT
Intervensi :	a. Laser fraksional saja (area 1)
a. Durasi	b. Dikomparasi dengan laser fraksional + krim betametason valerat 0.1% yang dioklusi selama 24 jam (area 2)
b. Komparasi	c. Dikomparasi dengan laser fraksional + serum vitamin C 10% yang dioklusi selama 24 jam (area 3)
	Dilakukan selama 4 sesi (interval 4 minggu)
Hasil penelitian	a. Perbaikan histologis secara signifikan dalam penurunan jumlah amyloid : area 2 mengalami penurunan paling tinggi, kemudian diikuti pada area 1 dan 3
	b. Seluruh area menunjukkan penurunan signifikan dalam skor pigmentasi : area 2 menunjukkan perbaikan paling baik, kemudian diikuti area 3 dan area 1
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	Kombinasi terapi laser dengan vitamin C 10% memberikan perbaikan pigmentasi

Tabel 17. Karakteristik Sumber Bukti 12

Judul artikel : Treatment of melasma with mixed parameters of 1.064 nm Q-switched Nd:YAG laser toning and an enhanced effect of ultrasonic application of vitamin C: a split-face study	
Data artikel	Keterangan
Penulis	Mei-Ching Lee, Chun-Shin Chang, Yau-Li Huang, Shyue-Luen Chang, Chih-Hsiang Chang, Ying-Fan Lin, dan Sindy Hu
Tahun publikasi	2013
Lokasi studi	Taiwan
Tujuan	Mengevaluasi perbaikan melasma menggunakan parameter yang berbeda dengan laser QS-Nd:YAG dengan aplikasi ultrasonik vitamin C topikal
Populasi & ukuran sampel	8 pasien usia 32 – 45 tahun dengan melasma jangka panjang
Metode	Non-RCT
Intervensi :	a. Intervensi : laser QS-Nd:YAG 1.064 nm + losion vitamin C (20% <i>L-ascorbic acid</i>)
a. Durasi	b. Dikomparasi dengan LasQS-Nd:YAG 1.064 nm + losion pelembab
b. Komparasi	
Lain-lain	Durasi : 4 sesi interval 1 bulan
Hasil penelitian	c. Kombinasi terapi laser QS-Nd:YAG 1.064 nm dengan topikal vitamin C ultrasonik menghasilkan respon perbaikan melasma dengan cepat
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	d. Terdapat perbaikan signifikan secara statistik dengan penggunaan vitamin C ultrasonik dibandingkan monoterapi laser.

Tabel 18. Karakteristik Sumber Bukti 13

Judul artikel : Efficacy of 694-nm fractional Q-switched ruby laser (QSRL) combined with sonophoresis on leveratatory vitamin C for treatment of melasma in Chinese patients	
Data artikel	Keterangan
Penulis	H. L. Zhou, B. Hu, dan C. Zhang
Tahun publikasi	2016
Lokasi studi	China
Tujuan	Mengetahui efikasi dan keamanan QSRL fraksional 694-nm yang dikombinasikan dengan sonoforesis pada vitamin C leveratatory untuk terapi pasien melasma
Populasi & ukuran sampel	26 pasien dengan melasma
Metode	NonRCT
Intervensi :	a. Intervensi : terapi QSRL yang dikombinasikan sonoforesis 5 ml losion vitamin C leveratatory (20% <i>L-ascorbic acid</i>)
a. Durasi	
b. Komparasi	b. Durasi : 4 sesi interval 2 minggu
	c. Komparasi : -
Hasil penelitian	Terapi QSRL yang dikombinasikan dengan sonoforesis pada vitamin C leveratatory aman dan efektif untuk terapi melasma pada pasien China
Hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah <i>scoping review</i>	Bentuk losion vitamin C konsentrasi 20% yang dikombinasikan dengan terapi laser QSRL dapat menurunkan rata-rata skor MASI dalam 4 minggu dan 3 bulan (penurunan 35% dari kondisi awal)

3.3 Hasil dari Setiap Sumber Bukti

Setiap artikel yang dipilih kemudian dijelaskan mengenai data yang berhubungan dengan pertanyaan dan tujuan studi. Pemaparan hasil dibagi menjadi pemanfaatan vitamin C topikal tanpa kombinasi lain dan pemanfaatan vitamin C topikal yang dikombinasi dengan kandungan atau terapi lain. Ringkasan hasil dari sumber bukti dipaparkan pada tabel 19.

3.3.1 Pemanfaatan Vitamin C Topikal

Terdapat berbagai bentuk derivat vitamin C yang ditemukan telah terbukti berperan sebagai agen pencerah kulit. Penelitian Kim, H.M., *et al* (2017) menunjukkan krim derivat vitamin C berupa Palm-KVK-AA (*palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid*) 0.075% (0.075 mg/mL) memberikan efek depigmentasi selama 8 minggu. Perbaikan dilihat menggunakan parameter kecerahan *L-values* yang menunjukkan peningkatan lebih tinggi pada minggu ke 4, 6, dan 8 dibandingkan pada saat sebelum terapi (*baseline*) dan krim placebo. Selain itu, serum *tetrahexadecyl (THD) ascorbate* 30% yang dilengkapi dengan penggunaan tabir surya 100% berbasis mineral menunjukkan perbaikan signifikan pada hiperpigmentasi ($p < 0.01$) dan kemerahan ($p < 0.05$) pada penelitian Kelm, R.C *et al* (2020). Penilaian perbaikan kulit pasien dinilai menggunakan *Modified Griffiths' 10-point scale* dan *GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale)*. Seluruh subjek menunjukkan perbaikan hiperpigmentasi dengan rata-rata perbaikan yaitu 33.7% dan sebanyak 70% subjek menunjukkan perbaikan kemerahan kulit dengan perbaikan rata-rata sebesar 33.3%. Sebanyak 2 subjek menunjukkan penurunan perbaikan dibandingkan kondisi kemerahan kulit sebelum terapi dan 1 subjek tidak menunjukkan perubahan kondisi kemerahan kulit dibandingkan sebelum terapi. Berdasarkan penilaian GAIS, ditemukan skor median seluruh pasien yaitu 2.0 (sangat menunjukkan perbaikan) dan perbaikan rata-rata 20% dibandingkan kondisi awal. Penelitian ini juga melaporkan tidak ditemukan efek samping pada pasien seperti iritasi atau reaksi lain pada kutan.

Efek pencerah kulit oleh bentuk lain derivat vitamin C, yaitu *Magnesium Ascorbyl Phosphate* (MAP) dilakukan oleh Aboul-Einien, M *et al* (2019) yang membandingkan penggunaan krim aspasomal yang mengandung *Magnesium Ascorbyl Phosphate* (MAP) dengan *Trichloroacetic Acid* (TCA) 15% dalam

menurunkan rata-rata hemi-MASI sebagai terapi melasma. Formulasi krim yang digunakan adalah formulasi 7 (F7) yang mengandung MAP. Formulasi ini merupakan satu-satunya formulasi dari 9 formulasi yang dapat mempertahankan *drug release* hingga 24 jam. Hasil penilaian secara global menunjukkan sebanyak 35% pasien dengan intervensi krim asposomal MAP mengalami perbaikan yang sangat baik (*excellent* atau >75% perbaikan) dibandingkan intervensi TCA yang hanya pada 10% pasien. Tidak ada efek samping yang muncul akibat hasil dari intervensi krim formulasi asposomal MAP. Selain itu, terdapat peningkatan perbaikan terbesar berdasarkan perubahan signifikan secara statistik nilai hemi-MASI pada intervensi krim asposomal MAP setelah 12 minggu.

3.3.2 Pemanfaatan Vitamin C Topikal yang Dikombinasi dengan Kandungan Lain atau Metode Laser

Sediaan vitamin C menggunakan besar konsentrasi yang beragam dalam mencerahkan kulit. Sardesai, V. R *et al* (2013) menunjukkan penggunaan krim vitamin C dengan konsentrasi 2% yang dikombinasikan dengan *kojic acid* 3% dapat memperbaiki kondisi melasma. Artikel tersebut menggunakan 2 tipe penilaian tingkat perbaikan, yaitu penilaian secara subjektif dan objektif. Tingkatan perbaikan secara subjektif terdiri dari 4 tingkatan, yaitu tingkat pertama yang menunjukkan sedikit perbaikan dan perbaikan kurang terlihat (perbaikan hingga 25%), tingkat kedua menunjukkan perbaikan sedang dan terlihat (perbaikan 25% - 50%), tingkat ketiga menunjukkan perbaikan yang terlihat (perbaikan 51% – 75%), dan tingkat keempat menunjukkan perbaikan yang nyata (perbaikan >75%). Sedangkan penilaian objektif menggunakan sistem skor MASI (*Melasma Area Severity Index*). Penggunaan krim kombinasi vitamin C 2% yang dikombinasikan dengan *kojic acid* 3% menghasilkan perbaikan melasma pada tingkat satu hingga tiga dalam penilaian subjektif serta menunjukkan perbedaan rata-rata skor masi yaitu 2. Efek samping yang dilaporkan akibat penggunaan krim kombinasi tersebut adalah eritema dan sensasi terbakar. Selain itu, penelitian Monteiro, R.C *et al* (2013) memaparkan penggunaan krim vitamin C dengan konsentrasi 2.5% yang dikombinasikan dengan *kojic acid* dengan konsentrasi 0.75% dapat memperbaiki melasma fasial. Terdapat penurunan skor MASI dari minggu ke-0 hingga ke-4 secara signifikan ($p \leq 0.001$). Artikel ini

menyebutkan efek samping pada satu pasien berupa eritema setelah menggunakan krim kombinasi *kojic acid* dan vitamin C ini namun tidak signifikan secara statistik. Kombinasi serum *L-ascorbic acid* 10% dengan *glutathione* 2% dapat memberikan perbaikan pasien melasma pada penelitian Rinandari, U *et al* (2021). Area yang dievaluasi pada pasien adalah dahi, malar kiri, malar kanan, dan dagu pada pasien melasma dengan pola klinis sentrofasial dan tipe kulit Fitzpatrick III hingga V. Tingkat keparahan melasma dinilai melalui skor MASI dengan memperhatikan area, tingkat kegelapan, dan homogenitas dari lesi melasma. Skor MASI dievaluasi pada minggu ke-0, 4, dan 8. Kedua kelompok menunjukkan penurunan skor MASI setelah 8 minggu intervensi.

Penelitian yang dilakukan oleh Draelos, Z.D *et al* (2020) menguji formulasi topikal dengan kandungan *hexylresorcinol*, *silymarin*, vitamin C 20%, dan vitamin E 5% melalui uji in vitro dan in vivo. Kandungan *hexylresorcinol* berfungsi dalam pengelupasan pigmen mengandung korneosit sekaligus meningkatkan penetrasi dari vitamin C. Pada uji in vivo difokuskan dalam melihat perbaikan pada kulit seperti warna, *evenness*, keriput, garis halus, dan tampilan wajah secara global. Hasil terlihat setelah minggu ke 12 dengan rata-rata 45% perbaikan dalam pencerahan kulit, 27% peningkatan *evenness*, 25% perbaikan pada garis halus, dan 25% peningkatan pada tampilan wajah secara global. Perbandingan kondisi awal dan akhir wajah menunjukkan terdapat 36% subjek dengan perbaikan secara baik, 21% subjek dengan perbaikan sedang, 29% subjek dengan sedikit perbaikan, dan 14% subjek tidak menunjukkan adanya perbaikan. Tidak ada subjek yang menunjukkan perburukan pada pigmen kulit. Bantuan dari *anhydrous backbone* pada formulasi membuat konsentrasi tinggi vitamin C dan E bergabung secara stabil.

Zasada, M *et al* (2018) memaparkan mesoterapi tanpa jarum maupun dengan jarum mikro yang keduanya dikombinasikan dengan serum vitamin C dengan konsentrasi 20% dapat meningkatkan hidrasi kulit, mencerahkan kulit (tingkat melanin menurun) pada pipi dan dahi, perbaikan pada eritema (keparahan berkurang), dan peningkatan elastisitas kulit. Artikel ini menggunakan digital *Multiprobe Adapter* (MPA) dalam menilai parameter kulit dan memaparkan nilai *mean ± standard deviation* (*mean ± SD*) sebagai hasil. Selain itu, terapi iontophoresis dengan solusio

nanosom vitamin C 10% yang dikombinasikan dengan proteoglikan, vitamin A, dan vitamin E dapat menghasilkan perbaikan klinis pada melasma pada penelitian oleh Sobhi, R.M. dan Sobhi, A.M. (2012). Penelitian ini menunjukkan penurunan signifikan secara statistik skor MASI sebesar 42.519% dibandingkan skor MASI sebelum terapi. Selain itu, dilaporkan terdapat efek samping setelah terapi yaitu sensasi terbakar pada satu pasien. Vitamin C juga dapat dikombinasikan dengan vitamin lain seperti pada penelitian oleh Rattanawiwatpong, P *et al* (2020) yang menunjukkan bahwa kombinasi vitamin C, vitamin E, dan ekstrak kultur daun *raspberry* dapat memperbaiki penuaan kulit, tampilan pigmentasi, dan integritas kulit dalam bentuk topikal. Kombinasi ini dilakukan dengan mengaplikasikan serum mengandung asam askorbat 20%, *tocopheryl acetate* 1%, dan kultur sel daun *Rubus idaeus* 0.0005% pada kulit, sehingga terbukti dapat meningkatkan kecerahan, elastisitas, *smoothness*, dan *scaliness* kulit serta memperbaiki kondisi keriput. Kecerahan kulit dinilai menggunakan parameter indeks melanin oleh alat Mexameter dan ditemukan peningkatan kecerahan warna kulit atau penurunan signifikan indeks melanin secara statistik selama 8 minggu terapi. Tidak ada efek samping seperti kemerahan, pembengkakan, kekeringan, deskuamasi, gatal, atau sensasi terbakar yang muncul selama observasi. Sebanyak 4 subjek mengalami rasa kulit tertarik yang ringan pada wajah di minggu ke 4 dan kemudian menurun pada 2 subjek di minggu ke 8. Terdapat 38 subjek mengalami kesemutan ringan dan sementara (umumnya kurang dari 1 menit) pada minggu ke 4 dan menurun menjadi 25 subjek pada minggu ke 8.

Penggunaan vitamin C topikal sering dilakukan sebagai kombinasi dengan terapi laser. Sobhi, R. M *et al* (2018) memaparkan penggunaan serum vitamin C 10% setelah terapi laser CO₂ fraksional dapat memberikan perbaikan dalam pigmentasi pada kondisi amyloidosis makula. Hasil intervensi menunjukkan terdapat 60% pasien menunjukkan skor pigmentasi yaitu 1 (derajat lesi pigmentasi terdapat perbaikan yang terlihat jelas) dan penurunan signifikan (sebesar 49.9%) jumlah amyloid yang terdeteksi pada dermis papillaris melalui studi *Morphometric* menggunakan spesimen biopsi sebelum dan sesudah terapi. Selain itu, penelitian yang dilakukan Lee, M.C *et al* (2013) menunjukkan terapi melasma jangka panjang menggunakan laser QS-Nd:YAG 1064 nm sebagai *toning* yang dikombinasi dengan terapi topikal vitamin C

(20% *L-ascorbic acid*) ultrasonik dapat memberikan perbaikan melasma yang signifikan secara statistik ($p < 0.05$). Progres terapi dinilai menggunakan 6 tingkat *Visual Analog Scale (VAS) self-assessment* pada kedua sisi wajah. Penilaian ini dilakukan oleh pasien dan dokter ahli (dermatologis dan ahli bedah plastik). Seluruh pasien menerima 3 fase terapi laser, yaitu dengan 8 mm *spot size* 2.0 J/cm², 6 mm *spot size* 2.0 J/cm², dan 4 mm *spot size* 3.2 J/cm². Kemudian pasien diaplikasikan *ice packs* selama 5 menit yang selanjutnya diaplikasikan losio vitamin C pada sisi kanan dan losio pelembab pada sisi kiri. Hasil menunjukkan terapi laser dengan topikal vitamin C dapat memudahkan melasma secara baik (pemudaran sebesar 60% – 80% atau VAS = 1) berdasarkan penilaian oleh pasien dan pemudaran sedang (*moderate*) melasma (pemudaran sebesar 40% – 60% atau VAS = 2) berdasarkan penilaian oleh dokter ahli). *Follow-up* dilakukan setelah 3 bulan dan menunjukkan tidak adanya *relaps* atau kondisi hiperpigmentasi pasca inflamasi pada pasien.

Terapi 694 nm *fractional Q-switched ruby laser (QSRL)* yang dikombinasikan dengan sonoforesis pada vitamin C leveratatory terbukti dapat menurunkan rata-rata skor MASI pada pasien melasma. Penelitian ini dilakukan oleh Zhou, H.L *et al* (2016) dan menghasilkan penurunan skor MASI sebesar 35% ($p < 0.01$) dibandingkan sebelum dilakukan intervensi. Sebanyak 26 pasien diberikan 5 mL losion vitamin C leveratatory (20% *L-ascorbic acid*) secara sonoforesis setelah terapi laser. Rata-rata skor MASI menurun dari 15.51 ± 3 menjadi 10.42 ± 4.34 ($p < 0.01$) setelah 4 minggu terapi dan menjadi 10.02 ± 4.39 ($p < 0.01$) setelah 3 bulan terapi ($p < 0.01$).

Tabel 19. Ringkasan Hasil dari Sumber Bukti

No. Sumber	Intervensi				Hasil intervensi	Lain-lain
	Jenis vitamin C	Bentuk topikal	Konsentrasi	Durasi intervensi		
1. Sardesai, V. R. <i>et al</i> (2013)	Vitamin C	Krim	2%	3 bulan	a. Efektif pada melasma (rata-rata perubahan skor MASI adalah 2) b. Efek samping : sensasi terbakar dan eritema	Kombinasi dengan <i>kojic acid</i> 3%
2. Monteiro, R. C. <i>et al</i> (2013)	Vitamin C	Krim	2.5%	Setiap malam selama 12 minggu	a. Perbaikan pada melasma fasial (penurunan signifikan skor MASI) b. Efek samping eritema (tidak signifikan)	Kombinasi dengan <i>kojic acid</i> 0.75%
3. Rinandari, U. <i>et al</i> (2021)	Vitamin C (<i>L-ascorbic acid</i>)	Serum	10%	-	a. Perbaikan pada melasma (penurunan skor MASI)	Kombinasi dengan <i>glutathione</i> 2%
4. Draelos, Z. D. <i>et al</i> (2020)	Vitamin C	-	20%	12 minggu	a. Peningkatan signifikan kecerahan kulit secara statistik	Kombinasi dengan <i>hexylresorcinol</i> , <i>silymarin</i> , dan vitamin E 5%
5. Zasada, M. <i>et al</i> (2018)	Vitamin C (<i>L-ascorbic acid</i>)	Serum	20%	Setiap 10 hari selama 40 hari	a. Perbaikan warna kulit (penurunan nilai	Kombinasi dengan mesoterapi tanpa jarum atau

Tabel 19. Lanjutan Ringkasan Hasil dari Sumber Bukti

No.	Sumber	Intervensi			Durasi intervensi	Hasil intervensi	Lain-lain
		Jenis Vitamin C	Bentuk topikal	Konsentrasi			
6.	Sobhi, R. M dan Sobhi, A. M (2012)	Vitamin C	Solusio	10%	6 sesi	a. $mean \pm SD$ melanin dan eritema) Perbaikan melasma (penurunan signifikan rata-rata skor MASI)	dengan jarum mikro Kombinasi dengan proteoglikan, vitamin A, dan vitamin E
7.	Rattanawiwatpo ng, P <i>et al</i> (2020)	Vitamin C	Serum	20%	Setiap malam selama 8 minggu	a. Meningkatkan kecerahan kulit (penurunan signifikan indeks melanin secara statistik)	Kombinasi dengan <i>tocopheryl acetate</i> 1%, dan kultur sel daun <i>Rubus idaeus</i> 0.0005%
8.	Kim H. M <i>et al</i> (2017)	<i>Palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid</i>	Krim	0.075%	2 kali sehari selama 8 minggu	a. Menunjukkan depigmentasi kulit (peningkatan skor parameter kecerahan <i>L value</i>)	-
9.	Kelm, R. C <i>et al</i> (2020)	<i>Tetrahexadecyl (THD) ascorbate</i>	Serum	30%	2 kali sehari selama 3 bulan	a. Perbaikan hiperpigmentasi dan kemerahan	-
10.	Aboul-Einien, M. H <i>et al</i> (2019)	<i>Magnesium Ascorbyl Phosphate (MAP)</i>	Krim	-	12 minggu	a. Perbaikan pada melasma (penurunan signifikan rata-rata hemi-MASI)	-

Tabel 19. Lanjutan Ringkasan Hasil dari Sumber Bukti

No. Sumber	Intervensi				Hasil intervensi	Lain-lain
	Jenis Vitamin C	Bentuk topikal	Konsentrasi	Durasi intervensi		
11. Sobhi, R. M <i>et al</i> (2018)	Vitamin C	Serum	10%	4 sesi interval 4 minggu	a. Perbaikan pigmentasi pada amyloidosis makula	Kombinasi dengan laser CO ₂ fraksional
12. Lee, M. C <i>et al</i> (2013)	Vitamin C (<i>L-ascorbic acid</i>)	Losio	20%	4 sesi interval 1 bulan	a. Perbaikan pada melasma (pemudaran secara baik dan <i>moderate</i> melasma berdasarkan VAS)	Kombinasi dengan laser QS-Nd:YAG 1.064 nm
13. Zhou, H. L <i>et al</i> (2016)	Vitamin C	Losio	20%	4 minggu	a. Perbaikan pada melasma (penurunan rata-rata skor MASI)	Kombinasi dengan laser QSRL

3.4 Sintesis Hasil

Dari 13 artikel RCT dan nonRCT yang dianalisis, terdapat 10 artikel yang membahas topikal vitamin C (*L-ascorbic acid*) dan 3 artikel yang membahas topikal derivat vitamin C (*Palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid*, *Tetrahexadecyl ascorbate*, dan *Magnesium Ascorbyl Phosphate*) dalam pemanfaatan mencerahkan kulit dengan rentang waktu 2011 hingga 2021. Besar konsentrasi vitamin C yang digunakan adalah 2%, 2.5%, 10% dan 20% sedangkan *Palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid* sebesar 0.075% dan *Tetrahexadecyl (THD) ascorbate* sebesar 30%. Terdapat 4 bentuk topikal yang digunakan, yaitu krim, serum, solusio, dan losio. Hasil yang didapatkan setelah penggunaan vitamin C dan derivatnya menunjukkan peningkatan atau perbaikan kecerahan warna kulit. Terdapat efek samping yang muncul pada penelitian Sardesai, V. R. *et al* (2013) berupa rasa terbakar dan eritema setelah penggunaan vitamin C 2.5%.

BAB IV. PEMBAHASAN

4.1 Ringkasan dan Pembahasan Hasil

4.1.1 Penggunaan Topikal Vitamin C

Berdasarkan review pada 13 artikel yang telah dilakukan, terdapat 3 artikel yang menguji efek pencerah derivat vitamin C tanpa kombinasi dengan kandungan lain atau dilengkapi metode laser. Bentuk yang diuji adalah *Palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid* (Palm-KVK-AA), *Tetrahexadecyl (THD) ascorbate*, dan *Magnesium Ascorbyl Phosphate* (MAP). Krim Palm-KVK-AA 0.075% terbukti dapat memberikan hasil depigmentasi kulit setelah 8 minggu intervensi. Dibandingkan dengan *L-ascorbic acid*, bentuk Palm-KVK-AA memiliki stabilitas dan penetrasi pada kulit yang lebih baik. Selain itu, bentuk ini juga terbukti dapat menurunkan kandungan melanin sebanyak 20% pada sel B16F1 setelah pengaplikasian Palm-KVK-AA dengan konsentrasi 20 µg/mL dibandingkan kontrol (Kim, H. M. *et al.*, 2017).

Derivat vitamin C lainnya adalah *Tetrahexyldecyl (THD) ascorbate* yang stabil secara termal, mudah menetrasi stratum korneum, dan dapat melintasi membran selular hidrofobik. Pada uji in vitro dengan model kulit manusia, THD askorbat 30% terbukti 10 kali lebih cepat menetrasi stratum korneum dibandingkan 20% *L-ascorbic acid* setelah 6 dan 24 jam pengaplikasian. Serum THD askorbat 30% yang dilengkapi dengan penggunaan terpisah tabir surya SPF 45, dapat memberikan perbaikan hiperpigmentasi dan kemerahan kulit yang signifikan secara statistik pada pasien melasma. Serum ini telah terbukti dapat mencegah kerusakan radikal bebas akibat polusi dan cahaya biru tinggi energi, mengontrol produksi melanin, membuat warna kulit lebih merata, dan meningkatkan kesehatan penampilan. Selain itu, penggunaan tabir surya yang mengandung mineral zink oksida dan titanium dioksida ikut membantu melindungi kulit dari kerusakan radikal bebas (Kelm R.C *et al.*, 2020).

Bentuk derivat vitamin C lain yang ditemukan adalah *Magnesium Ascorbyl Phosphate* (MAP) yang juga terbukti dapat menurunkan rata-rata hemi-MASI sehingga terlihat adanya perbaikan pada pasien melasma (Aboul-Einien, M *et al.*, 2019). Ketidakstabilan asam askorbat khususnya dalam larutan air, dapat dibantu dengan derivat vitamin C yaitu bentuk MAP karena bentuk ini bersifat stabil pada air khususnya larutan dengan pH sekitar 7 atau larutan alkalin mengandung asam *boric*.

Bentuk ini dapat dihidrolisis oleh fosfatase kulit menjadi bentuk asam askorbat sehingga dapat memberikan efek aktivitas pereduksi vitamin C. MAP terbukti dapat terabsorpsi percutan dengan baik, menetap di dalam kulit, dan dapat menekan pembentukan melanin dengan menghambat aktivitas tirosinase melanosit pada sel melanoma murin B16F10 dan sel melanoma manusia. Selain itu, krim MAP 10% yang diaplikasikan 2 kali sehari ini juga efektif pada pasien dengan kloasma selama 3 bulan intervensi (Kameyama, *et al.*, 1996 ; Stamford, N. 2012).

Penggunaan topikal vitamin C dengan kombinasi terapi laser dapat membantu dalam efek pencerah kulit. Laser CO₂ fraksional yang digunakan dengan serum vitamin C 10% menunjukkan perbaikan pigmentasi pada amyloidosis makula. Terapi laser ini dapat membantu *delivery* kandungan topikal vitamin C hingga ke dalam dermis papilaris (Sobhi, R. M. *et al.*, 2018). Selain itu, kondisi peningkatan sirkulasi darah pada dermis akibat efek panas oleh laser dapat meningkatkan efek mekanis *ultrasound* dalam mendorong penetrasi losio vitamin C (Lee, M. C. *et al.*, 2013). Perkembangan *sonophoresis* dapat meningkatkan absorpsi vitamin C dan menjadi salah satu pilihan metode medikasi dalam meningkatkan absorpsi ke dalam kulit. Aplikasi ultrasonik vitamin C lebih menunjukkan perbaikan signifikan dibandingkan monoterapi laser. Dalam menurunkan frekuensi efek dari penggunaan laser, pemakaian tabir surya yang ketat dapat dilakukan (Zhou, H. L., *et al.*, 2016).

4.1.2 Bentuk dan Konsentrasi Topikal Vitamin C yang Digunakan

Berdasarkan review pada 13 artikel yang telah dilakukan, bentuk topikal yang digunakan berupa krim, serum, solusio, dan losio. Seluruh bentuk topikal tersebut dapat diabsorpsi pada kulit dengan baik, contohnya pada penelitian lain seperti Kumano Y. *et al* (1998) yang menguji bentuk topikal krim derivat vitamin C 2-O- α -D-glucoopyranosyl-L-ascorbic acid (AA-2G) dan asam askorbat 2 fosfat (AA-2P). Kedua krim tersebut terbukti dapat diabsorpsi percutan secara baik pada subjek manusia. Selain itu, bentuk topikal losion vitamin C 20% memiliki efikasi paling tinggi terhadap penetrasi transdermal dan persentasi difusi yang mencapai 84.707% setelah 24 jam (Wang, M. *et al.*, 2022).

Menurut Burke (2007), dalam mencapai manfaat vitamin C pada kulit, produk topikal yang digunakan harus mengandung *L-ascorbic acid*, memiliki konsentrasi

yang cukup tinggi atau paling sedikit 10%, bersifat stabil, dan berada pada pH asam (kurang dari pKa vitamin C, yaitu 4.2) atau memiliki pH 3.5 yang merupakan formulasi pH optimal vitamin C. Dengan kriteria tersebut, absorpsi efektif kandungan vitamin C pada kulit dapat tercapai (Burke, K. E., 2007). Kriteria ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Pinnel, S. R. *et al.* (2001) yang melakukan uji formulasi *L-ascorbic acid* 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, dan 30% pada pH 3.2 terhadap efek absorpsi perkutan. Hasil uji tersebut ditemukan bahwa konsentrasi *L-ascorbic acid* pada jaringan kulit babi (*white Yorkshire*) meningkat dan berada pada tingkat maksimal pada konsentrasi 20%. Konsentrasi lebih dari 20% menghasilkan penurunan kadar *L-ascorbic acid* pada jaringan. Selain itu, studi tersebut juga melakukan uji formulasi *L-ascorbic acid* 15% dengan efek absorpsi perkutan berdasarkan pH yang digunakan. Studi ini menggunakan pH dalam rentang 2.0 hingga 5.0 dan ditemukan bahwa kadar *L-ascorbic acid* pada jaringan kulit babi hanya meningkat pada formulasi dengan pH kurang dari 3.5 (Pinnel, S. R. *et al.*, 2001). *Scoping review* ini memaparkan 13 studi menggunakan beragam konsentrasi vitamin C dan derivatnya dalam mencerahkan kulit. Besar konsentrasi yang digunakan adalah 2%, 2.5%, 10% dan 20% pada sediaan vitamin C. Sedangkan derivatnya, yaitu *Palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid* sebesar 0.075% dan *Tetrahexadecyl (THD) ascorbate* sebesar 30%. Meskipun terdapat perbedaan dengan kriteria yang harus dipenuhi berdasarkan Burke, studi yang menggunakan topikal vitamin C dengan konsentrasi kurang dari 10% memiliki kandungan kombinasi lain sehingga dapat memaksimalkan efek pencerah pada kulit. Seperti pada penelitian Sardesai, V. R. *et al* (2013) yang menggunakan krim vitamin C 2% dengan *kojic acid* 3% terbukti efektif pada perbaikan melasma. Asam kojic juga dapat mencegah aktivasi tirosinase sehingga pembentukan melanin pada kulit terhambat (Saeedi, M. *et al.*, 2019). Selain itu, penelitian Monteiro, R. C. *et al* (2013) yang menggunakan krim vitamin C 2.5% menunjukkan penurunan skor MASI yang signifikan sehingga menunjukkan perbaikan pada pasien melasma fasial

4.2 Keterbatasan

Penelitian terkait penggunaan vitamin C topikal sebagai efek pencerah pada rentang tahun 2011 hingga 2021 masih terbatas karena kebanyakan penelitian telah dilakukan sebelum tahun 2011. Selain itu beberapa penemuan novel derivat vitamin

C belum diuji terhadap efek pencerah pada kulit manusia dan terbatas pengujian menggunakan subjek selain manusia seperti tikus, mencit, *porcine*, atau sel untuk uji in vitro. Penggunaan kata kunci dapat diatur menjadi lebih spesifik pada setiap pencarian *database* sehingga dapat menemukan artikel yang lebih relevan dan menemukan tipe artikel penelitian yang diinginkan.

4.3 Implikasi

Scoping review ini menunjukkan penggunaan topikal vitamin C bermanfaat dalam mencerahkan kulit dengan formulasi yang beragam. Diharapkan hasil dari *scoping review* ini dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Hasil *scoping review* ini memaparkan tidak hanya bentuk vitamin C (*L-ascorbic acid*) saja yang telah diketahui sebagai agen pencerah kulit. Namun, derivat vitamin C yang telah ditemukan juga dapat mencerahkan kulit pada kondisi tertentu.

5.2 Saran

Diperlukan penelitian lebih lanjut terkait jenis derivat vitamin C yang baru ditemukan, pengaruh besar konsentrasi dan bentuk topikal yang digunakan, serta efek yang dihasilkan pada kulit. Selain itu, penelitian terkait perbandingan penggunaan derivat vitamin C dengan pemberian agen pencerah lain dapat dilakukan sehingga memberikan manfaat penelitian yang lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

- Aboul-Einien, M.H., Kandil, S.M., Abdou, E.M., Diab, H.M. and Zaki, M.S., 2020. Ascorbic acid derivative-loaded modified aspasomes: formulation, in vitro, ex vivo and clinical evaluation for melasma treatment. *Journal of liposome research*, 30(1), pp.54-67.
- Al-Niami, F. and Yi Zhen Chiang, N., 2017. Topical vitamin C and the skin. *Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 10(7), pp. 14-17.
- Arksey, H. and O'Malley, L., 2005. Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology: Theory and Practice*, 8(1), pp. 19–32. doi: 10.1080/1364557032000119616.
- Burke, K.E., 2007. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Dermatologic therapy*, 20(5), pp.314-321.
- Cestari, T. F., Dantas, L. P. and Boza, J. C., 2014. Acquired hyperpigmentations. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89(1), pp. 11–25. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142353.
- Dąbrowska, A. K. *et al.*, 2017. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Research and Technology*, 24(2), pp. 165–174. doi: 10.1111/srt.12424.
- Desmedt, B. *et al.*, 2016. Overview of skin whitening agents with an insight into the illegal cosmetic market in Europe. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(6), pp. 943–950. doi: 10.1111/jdv.13595.
- Draelos, Z.D., Diaz, I., Cohen, A., Mao, J. and Boyd, T., 2020. A novel skin brightening topical technology. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(12), pp.3280-3285.
- Fors, M. *et al.*, 2020. Validity of the Fitzpatrick Skin Phototype Classification in Ecuador', *Advances in Skin and Wound Care*, 33(12), pp. 1–5. doi: 10.1097/01.ASW.0000721168.40561.a3.
- Kameyama, K., Sakai, C., Kondoh, S., Yonemoto, K., Nishiyama, S., Tagawa, M., Murata, T., Ohnuma, T., Quigley, J., Dorsky, A. and Bucks, D., 1996. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 34(1), pp.29-33.
- Kandil, S.M., Soliman, I.I., Diab, H.M., Bedair, N.I., Mahrous, M.H. and Abdou, E.M., 2022. Magnesium ascorbyl phosphate vesicular carriers for topical delivery;

preparation, in-vitro and ex-vivo evaluation, factorial optimization and clinical assessment in melasma patients. *Drug Delivery*, 29(1), pp.534-547.

Kelm, R.C., Zahr, A.S., Kononov, T. and Ibrahim, O., 2020. Effective lightening of facial melasma during the summer with a dual regimen: A prospective, open-label, evaluator-blinded study. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(12), pp.3251-3257.

Kelm, R.C., Zahr, A.S., Kononov, T. and Ibrahim, O., 2020. Effective lightening of facial melasma during the summer with a dual regimen: A prospective, open-label, evaluator-blinded study. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(12), pp.3251-3257.

Kim, H.M., An, H.S., Bae, J.S., Kim, J.Y., Choi, C.H., Kim, J.Y., Lim, J.H., Choi, J.H., Song, H., Moon, S.H. and Park, Y.J., 2017. Effects of palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid on skin wrinkles and pigmentation. *Archives of Dermatological Research*, 309(5), pp.397-402.

Kumano, Y., Sakamoto, T., Egawa, M., Iwai, I., Tanaka, M. and Yamamoto, I., 1998. In vitro and in vivo prolonged biological activities of novel vitamin C derivative, 2-O- α -D-glucopyranosyl-L-ascorbic acid (AA-2G), in cosmetic fields. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 44(3), pp.345-359.

Lee, M.C., Chang, C.S., Huang, Y.L., Chang, S.L., Chang, C.H., Lin, Y.F. and Hu, S., 2015. Treatment of melasma with mixed parameters of 1,064-nm Q-switched Nd: YAG laser toning and an enhanced effect of ultrasonic application of vitamin C: a split-face study. *Lasers in medical science*, 30(1), pp.159-163.

Makgabutlane, M. and Wright, C. Y., 2015. Real-time measurement of outdoor worker's exposure to solar ultraviolet radiation in Pretoria, South Africa. *South African Journal of Science*, 111(5–6). doi: 10.17159/sajs.2015/20140133.

Melyawati *et al.*, 2014. Korelasi klinik patologis pada kelainan kulit hiperpigmentasi. 41, pp. 170–176.

Minerva, P., 2018. Hiperpigmentasi Kulit. 148, pp. 148–162.

Monteiro, R.C., Kishore, B.N., Bhat, R.M., Sukumar, D., Martis, J. and Ganesh, H.K., 2013. A comparative study of the efficacy of 4% hydroquinone vs 0.75% kojic acid cream in the treatment of facial melasma. *Indian journal of dermatology*, 58(2), p.157.

Nokinsee, D., Shank, L., Lee, V. S., and Nimmanpipug, P., 2015. Estimation of inhibitory effect against tyrosinase activity through homology modeling and molecular docking. *Enzyme research*, 2015.

- Ota, M. and Yokoyama, M., 2010. Chemistry of cosmetics. *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology*, 3, pp. 317–349. doi: 10.1021/ed055p802.
- Peters, M.D., Godfrey, C.M., McInerney, P., Soares, C.B., Khalil, H. and Parker, D., 2015. The Joanna Briggs Institute reviewers' manual 2015: methodology for JBI scoping reviews.
- Pillaiyar, T., Manickam, M. and Namasivayam, V., 2017. Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 32(1), pp.403-425.
- Pinnell, S.R., Yang, H., Omar, M., Riviere, N.M., Debuys, H.V., Walker, L.C., Wang, Y. and Levine, M., 2001. Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatologic surgery*, 27(2), pp.137-142.
- Pullar, J. M., Carr, A. C. and Vissers, M. C. M., 2017. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients*, 9(8). doi: 10.3390/nu9080866.
- Rattanawiwatpong, P., Wanitphakdeedecha, R., Bumrungpert, A. and Maiprasert, M., 2020. Anti-aging and brightening effects of a topical treatment containing vitamin C, vitamin E, and raspberry leaf cell culture extract: a split-face, randomized controlled trial. *Journal of cosmetic dermatology*, 19(3), pp.671-676.
- Rinandari, U., Dewi, P.F., Kusumawardani, A., Irawanto, M.E. and Mochtar, M., 2021. Terapi L-Ascorbic Acid 10% dan Glutation 2% Dibandingkan dengan Hidrokuinon 4% pada Pasien Melasm. *Jurnal Health Sains*, 2(8), pp.1091-1108.
- Saeedi, M., Eslamifar, M. and Khezri, K., 2019. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110, pp.582-593
- Sardesai, V.R., Kolte, J.N. and Srinivas, B.N., 2013. A clinical study of melasma and a comparison of the therapeutic effect of certain currently available topical modalities for its treatment. *Indian journal of dermatology*, 58(3), p.239.
- Stamford, N.P., 2012. Stability, transdermal penetration, and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *Journal of cosmetic dermatology*, 11(4), pp.310-317.
- Sobhi, R.M. and Sobhi, A.M., 2012. A single-blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of topical nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melasma. *Journal of cosmetic dermatology*, 11(1), pp.65-71.

- Sobhi, R.M., Sharaoui, I., El Nabarawy, E.A., El Nemr Esmail, R.S., Hegazy, R.A. and Aref, D.H.F., 2018. Comparative study of fractional CO₂ laser and fractional CO₂ laser-assisted drug delivery of topical steroid and topical vitamin C in macular amyloidosis. *Lasers in medical science*, 33(4), pp.909-916.
- Soyata, A. and Chaerunisaa, A. Y., 2021. Whitening Agent: Mekanisme, Sumber dari Alam dan Teknologi Formulasinya. *Majalah Farmasetika*, 6(2), p. 169. doi: 10.24198/mfarmasetika.v6i2.28139.
- Telang, P., 2013. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatology Online Journal*, 4(2), p. 143. doi: 10.4103/2229-5178.110593.
- Wang, M., Lu, W., Ge, X., Lu, Y., Jia, X., Li, H. and Liu, Q., 2022. Study on the Efficacy of Vitamin C Lotion on Skin: Permeable and Anti-Aging. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 12(1), pp.67-82.
- Wasitaatmadja, S. M., 2012. *Dermatologi Kosmetik : Penuntun Ilmu Kosmetik Medik Edisi 2*. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Woolery-Lloyd, H. and Kammer, J. N., 2011. Treatment of Hyperpigmentation. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 30(3), pp. 171–175. doi: 10.1016/j.sder.2011.06.004.
- Zasada, M., Markiewicz, A., Drożdż, Z., Mosińska, P., Erkiert-Polguj, A. and Budzisz, E., 2019. Preliminary randomized controlled trial of antiaging effects of l-ascorbic acid applied in combination with no-needle and microneedle mesotherapy. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(3), pp.843-849.
- Zhou, H.L., Hu, B. and Zhang, C., 2016. Efficacy of 694-nm fractional Q-switched ruby laser (QSRL) combined with sonophoresis on levorotatory vitamin C for treatment of melasma in Chinese patients. *Lasers in medical science*, 31(5), pp.991-995.