



Aplikasi Gold Nanopartikel dengan Bahan Alam sebagai Kosmetik Pemutih Wajah: Tinjauan Sistematis

(Application of gold nanoparticle with natural ingredients as a skin whitening cosmetic: a systematic review)

Lisnawati Tiara Putri¹, Yandi Syukri² & Sista Werdyani*³

¹Program Studi Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia

²Jurusan Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia

³Laboratorium Kimia Farmasi, Jurusan Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia

ABSTRACT: The use of natural ingredients as skin whitening has the advantage of being safer even though the absorption into the skin is relatively low. Therefore, the development of gold nanoparticles (AuNPs) in natural materials can solve this problem. This review aims to collect data related to the development of natural materials with gold nanoparticles as a whitening agent. Identification is done by searching literature through pubmed media, Science Direct, and Google Scholar using the keywords "gold nanoparticle", "natural ingredients", "cosmetics", "tyrosinase inhibition", "melanin" and "whitening". The search was based on the inclusion and exclusion criteria that had been set. The results of the literature evaluation show that the development of natural ingredients as skin whitening agents has been developed, but due to the nature of the active compounds it is difficult to absorb, causing less than optimal results in inhibiting tyrosinase activity. So that a modification is made in the form of gold nanoparticles to facilitate the absorption process. The results of testing the tyrosinase activity of natural ingredients in the form of gold nanoparticles are better when compared to natural materials in the form of extracts. This is indicated by the smaller IC₅₀ value when compared to natural ingredients in the form of extracts.

Keywords: skin whitening, gold nanoparticles, tyrosinase enzyme activity, natural ingredients, IC₅₀ value.

ABSTRAK: Penggunaan bahan alam sebagai pemutih memiliki keuntungan lebih aman meskipun penyerapan dalam kulit relatif rendah. Oleh karenanya, pengembangan nanopartikel emas (AuNPs) bahan alam dapat menjadi solusi permasalahan tersebut. Review ini bertujuan untuk mengumpulkan data terkait pengembangan bahan alam dengan nanopartikel emas yang berkhasiat sebagai agen pemutih. Identifikasi dilakukan dengan mencari literature melalui media *pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci 'gold nanoparticle', 'natural ingredients', 'cosmetics', 'tyrosinase inhibition', 'melanin' dan 'whitening'. Pencarian didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Hasil evaluasi literatur menunjukkan pengembangan bahan alam sebagai pemutih kulit telah banyak dikembangkan, namun dikarenakan sifat senyawa aktif sulit terserap menyebabkan hasil yang kurang maksimal dalam menghambat aktivitas tirosinase. Sehingga dilakukan modifikasi dalam bentuk nanopartikel emas untuk mempermudah proses penyerapan. Hasil pengujian aktivitas tirosinase bahan alam dalam bentuk nanopartikel emas lebih baik jika dibandingkan dengan bahan alam dalam bentuk ekstrak. Hal ini ditunjukkan dengan nilai IC₅₀ yang semakin kecil jika dibandingkan dengan dengan bahan alam dalam bentuk ekstrak.

Kata kunci: pemutih kulit, nanopartikel emas, aktivitas enzim tirosinase, bahan alam, nilai IC₅₀.

Pendahuluan

Skin whitening atau pemutih kulit merupakan salah satu produk kosmetik yang banyak diminati. Akan tetapi belakangan ini kosmetik pemutih kulit diketahui menggunakan bahan berbahaya yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan kulit seperti merkuri. Merkuri merupakan salah satu bahan aktif yang sering digunakan dalam kosmetik karena efek pemutihannya yang relatif lebih singkat. Kandungan amina klorida dan asam klorida dalam merkuri dapat menyebabkan terjadinya penipisan

kulit bahkan dapat menyebabkan terjadinya kanker kulit [1,2].

Pengembangan kosmetik dari bahan alam sudah banyak diterapkan di beberapa industri kosmetik. Produk pemutih wajah baru-baru ini banyak dikembangkan dari bahan alam yang dinilai memiliki efektivitas yang sama dengan potensi kemananan yang lebih baik dibandingkan dengan bahan sintetik. Pengembangan

Article history

Received: 02 Mei 2021
Accepted: 21 juni 2021
Published: 05 Agust 2021

Access this article



*Corresponding Author: Sista Werdyani

Laboratorium Kimia Farmasi, Jurusan Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Jl. Kaliurang No.Km. 14,5, Krawitan, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta, 55584 | Email: sista.werdyani@uii.ac.id

bahan alam sebagai kosmetik memiliki kelemahan berupa rendahnya proses penyerapan zat aktif ke dalam sel kulit. Oleh karena itu, dibutuhkan modifikasi senyawa aktif untuk meningkatkan proses penyerapan [3].

Nanopartikel emas (AuNPs) merupakan pengembangan dari nanoteknologi. AuNPs dapat dijadikan sebagai alternatif dalam pembuatan kosmetik dengan senyawa aktif bahan alam yang sulit terserap. Hal ini dikarenakan ukuran partikel AuNPs yang lebih kecil dengan luas permukaan yang lebih besar sehingga memudahkan dalam proses penembusan membrane sel. Pengaplikasian AuNPs dalam pembuatan kosmetik harus memperhatikan proses sintesis AuNPs, hal ini dikarenakan proses ini menentukan ukuran dan bentuk dari AuNPs yang akan dihasilkan. Metode biosintesis AuNPs konvensional berupa *bottom up* diketahui bersifat toksik, biaya tinggi dan tidak ramah lingkungan, sehingga dibutuhkan inovasi terbaru berupa *green synthetic* yang lebih ramah lingkungan dan tidak bersifat toksik. Metode *green synthetic* dapat dilakukan dengan menggunakan bahan alam yang memiliki senyawa aktif pereduksi, penstabil dan dapat berperan dalam oksidasi yang berupa protein, asam amino, polisakarida, flavonoid, senyawa fenolik, asam organik, terpenoid dan polifenol [4,5]. Selain sebagai pereduksi dan penstabil, AuNPs juga memiliki aktivitas antioksidan, anti bakteri serta dapat meningkatkan elastisitas kulit [6,7]. Oleh karena itu *review* artikel ini bertujuan untuk mengetahui perkembangan terkini terkait penggunaan nanopartikel emas dengan bahan alam sebagai produk kosmetik pemutih kulit yang dilakukan dengan menggunakan metode penghambatan aktivitas enzim tirosinase.

Metode Penelitian

Strategi Pengumpulan Data

Pengumpulan data terkait penggunaan bahan alam sebagai pemutih wajah dilakukan dengan menggunakan media elektronik atau database berupa *pubmed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*. Pencarian literature dilakukan dengan menggunakan kata kunci yaitu “*gold nanoparticle*”, “*natural ingredients*”, “*cosmetics*”, “*tyrosinase inhibition*”, “*melanin*” dan “*whitening*”. Literature yang digunakan merupakan artikel berbahasa Inggris dengan rentang waktu 10 tahun terakhir. Teknis pencarian literatur dengan menggunakan kombinasi keyword dengan operator boolean dengan “OR” atau “AND”. Selain itu artikel juga disaring berdasarkan tipe artikel berupa *review* artikel dan *research* artikel, serta berdasarkan judul publikasi berupa *Journal of Investigative Dermatology*, *Journal of Dermatological*

Science, *Molecular Therapy*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, *bio organic & Medicinal Chemistry Letters*, *Biochemical Pharmacology*, *Biomaterials* dan lain – lain.

Kriteria Seleksi

Kriteria inklusi artikel yang diterima yaitu artikel yang terpublikasi dalam bahasa Inggris, tersedia dalam teks lengkap, dengan rentang waktu 10 tahun terakhir. Artikel mengandung pembahasan terkait *gold nanoparticle*, *cosmetics* dan *whitening*. Kriteria eksklusi yaitu artikel yang tidak menggunakan metode pengujian aktivitas enzim tirosinase.

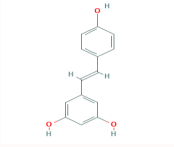
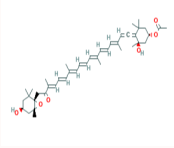
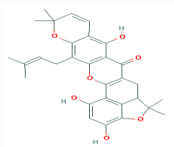
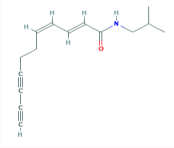
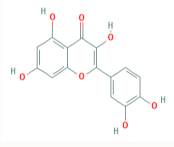
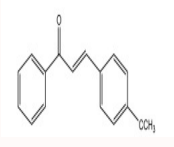
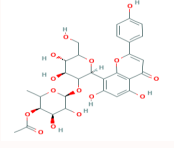
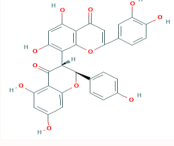
Hasil dan Diskusi

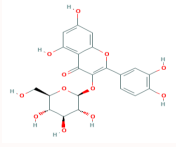
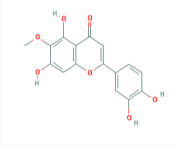
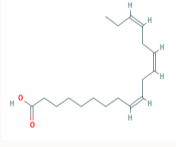
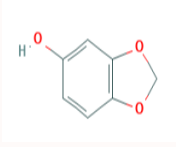
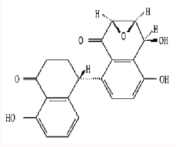
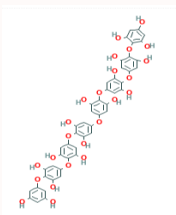
Kandungan senyawa aktif dalam bahan alam memiliki aktivitas sebagai pemutih dengan mekanisme penghambatan produksi melanin yang berbeda – beda, seperti yang tercantum pada [Tabel 1](#). Secara umum mekanisme penghambatan produksi melanin dilakukan dengan menghambat aktivitas tirosinase sebagai enzim kunci. Penghambatan ini dilakukan dengan menggunakan metode penghambatan secara langsung dan tidak langsung. Penghambatan secara langsung dapat dilakukan dengan menghambat aktivitas enzim tirosinase sehingga tidak terbentuk dopaquinon yang merupakan substrat dan pembatas kecepatan dalam sintesis melanin. Sedangkan mekanisme penghambatan secara tidak langsung dapat berupa penghambatan ekspresi gen MC1R yang dapat menginduksi proses melanogenesis melalui berbagai jalur persinyalan, menghambat aktivitas cAMP, PKA, CREB dan MITF. MITF berperan dalam transkripsi enzim melanogenesis berupa TYR, TRP-1 dan TRP-2 [8].

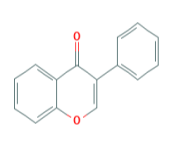
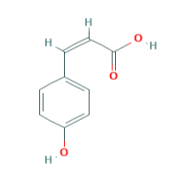
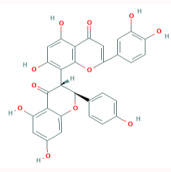
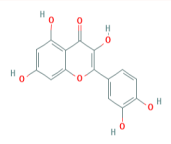
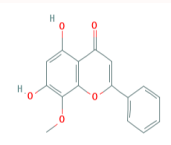
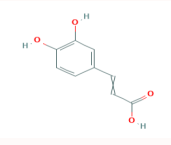
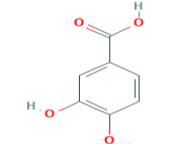
Berdasarkan [Tabel 1](#) dapat diketahui sebanyak 57% bahan alam menghambat produksi melanin dengan mekanisme menghambat secara langsung pada aktivitas enzim tirosinase dan 43% lainnya bekerja dengan menghambat ekspresi gen pigmentasi.

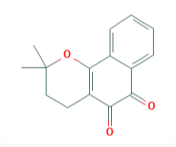
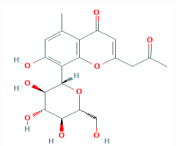
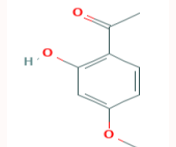
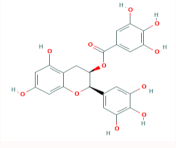
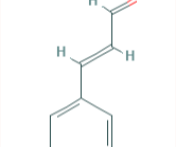
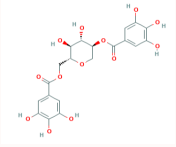
Efektivitas bahan alam dalam menghambat produksi melanin dapat dilihat berdasarkan nilai IC_{50} yang diperoleh pada masing – masing pengujian. Semakin kecil nilai IC_{50} yang diperoleh maka semakin besar aktivitas penghambatan produksi melanin yang dihasilkan. Berdasarkan nilai IC_{50} yang tercantum pada [Tabel 1](#) maka dapat disimpulkan bahwa bahan alam yang memiliki potensi sebagai agen pemutih yang paling efektif adalah *morus nigra L.* > *sesamum indicum L.* > *vitis vinifera* > *Alternaria alternata* > *Panax ginseng berry* > *sideroxylon inerme* > *bentula pendula* > *phyla noflora* > *Artocarpus xanthocarpus* > *ishige foliacea* > *Artemisia dracunculus* > *Trifolium pretense* > *Cinnamomum osmophloeum* > *sorgum dicolar* >

Tabel 1. Aktivitas biologi bahan alam sebagai agen pemutih

No	Bahan alam	Kandungan	Struktur	Pelarut	Mekanisme aksi	Aktivitas penghambatan tirosinase	Eksperimen/ dosis		Ref
							In vitro	In vivo	
1.	<i>Vitis vinifera</i>	Resveratrol		Ethanol	Menghambat aktivitas enzim tirosinase	IC ₅₀ 1 ± 0,39 µg/ mL	Sel murin B16, sel HEK293, HEMs/ 0–100 µg/ mL	-	[11]
2.	<i>Leathesia difformis</i>	Fucoxanthin		Ethanol	Menurunkan ekspresi mRNA Tyr, Trp-1, DCT, MITF dan Mc1r	113,2 %	Sel B16F10 / 1, 5, 10, 15 µg/mL	-	[29]
3.	<i>Artocarpus xanthocar-pus</i>	Artonin A		Methanol	Mengham-bat aktivitas tirosinase intraseluler	IC ₅₀ 10.1 ± 88,7 µg/ mL	B16F10 / 0- 100 µg/ mL	-	[30]
4.	<i>Artemisia dracunculus</i>	Undeca 2E, 4Edien,8,10-dynoic acid isobutylamide		Ethanol	Menghambat aktivitas enzim tirosinase	IC ₅₀ 34,5 µg/ mL	Sel B16/ 1000 µg/ mL	-	[31]
5.	<i>Betula pendula</i>	Quercetin		Ethanol	Menghambat aktivitas difenolase enzim tirosinase	IC ₅₀ 119,08 ± 2,04 µg/ mL	-	-	[32]
6.	<i>Carthamus tinctorius L.</i>	Chalcones		-	Mengham-bat secara kompetitif aktivitas enzim tirosinase	IC ₅₀ 3.000 ± 1.010 µg/ mL	Sel B16BF1/ 1000 – 4000 µg/ mL	-	[33]
7.	<i>Crataegus azarolus</i>	Vitexin – 200-O - rhamn- oside		Ethyl acetate	Menghambat oksidasi L- DOPA	IC ₅₀ 5.000 µg/ mL	Sel B16BF1/ 0 – 100 µg/mL	-	[34]
8.	<i>Garcinia livingsto- nei</i>	Morrellofla- vone		Dichlo- rometh- ane, ethyl ac- etate and methanol	Menekan produksi melani- nin melalui penghambatan aktivitas enzim tirosinase	IC ₅₀ 14.285 ± 213,46 µg/ mL	Sel HDF/ 0 – 2,5 µM	-	[35]

No	Bahan alam	Kandungan	Struktur	Pelarut	Mekanisme aksi	Aktivitas penghambatan tirosinase	Eksperimen/ dosis		Ref
							In vitro	In vivo	
9.	<i>Litchi chinensis</i>	Phenolics	N.a	Ethanol	Menghambat TYR-1 DAN TYR-2	IC ₅₀ 197.860 ± 1.230 µg/ mL	-	-	[36]
10.	<i>Morus nigra L.</i>	Isoquercitrin		Ethanol	Menghambat aktivitas enzim tirosinase	IC ₅₀ 5,00 ± 0,23 µg/ mL	Sel B16/0 – 60 µg/ mL	-	[37]
11.	<i>Phyla nodiflora</i>	Eupafolin		Methanol	Menghambat fosforilasi CREB dan Degredasi MITF, dengan mengaktifkan fosforilasi ERK dan p38.	IC ₅₀ 146,0 ± 2,2 µg/ mL	Sel B16BF10 / 0,01, 0,1, 1, dan 10 µM	-	[38, 39]
12.	<i>Salvia hispanica</i>	Linolenic acid		-	Menghambat ekspresi gen Tyr, Tyrp-2 dan Mc1r pada tingkat transkripsi	65 %	Melan A	-	[40]
13.	<i>Sesamun indicum L.,</i>	Sesamol (3,4-methylenedioxyphenol)		-	Menghambat aktivitas enzim tirosinase	IC ₅₀ 0,3 µg/ mL	Sel SK-MEL-2, sel B16F10 / 0 – 1000 µg/mL	-	[41, 42]
14.	<i>Alternaria alternata</i>	Alteronol		-	Menghambat aktivitas enzim tirosinase	IC ₅₀ 1,5 ± 0,5 µg/ mL	Sel B16/ 0,5 – 10 µg/mL	-	[9]
15.	<i>Ishige foliaceae</i>	Octaphloretol A		Methanol	Menekan ekspresi MITF, tirosinase, TRP-1 dan TRP-2, serta mengurangi fosforilasi p38 dan secara signifikan meningkatkan aktivitas fosforilasi ERK dan JNK	IC ₅₀ 50 ± 12,5 µg/ mL	sel B16F10 / 12,5- 100 µM	-	[43]

No	Bahan alam	Kandungan	Struktur	Pelarut	Mekanisme aksi	Aktivitas penghambatan tirosinase	Eksperimen/ dosis		Ref
							In vitro	In vivo	
16.	<i>Glycine max L. Merrill</i>	Isoflavon		Ethanol	Menghambat proses konversi tyrosine menjadi DOPA	IC ₅₀ 25.930 ± 14.140 µg/ mL	-	-	[44]
17.	<i>Panax ginseng berry</i>	<i>p-Quumaric Acid</i>		Aqueous	Menghambat Activator Protein-1 (AP-1) dan cAMP	IC ₅₀ 7.7 ± 0.6 µg/ mL	Sel B16 / 0 – 100 µg/mL	-	[45]
18.	<i>Trifolium pratense</i>	Biochanin A		Methanol	Menurunkan aktivitas seluler tirosinase atau represi ekspresi gen tirosinase	IC ₅₀ 73.9 µg/ mL	Sel B16 / 22–176 µM	Zebra Fish/ 22–176(µM), C57BL/6J mice/ 0.1 g of 2%	[46]
19.	<i>Artemisia annua</i>	Quercetin		-	Menghambat oksidasi L-DOPA	± 55 %	Sel B16 / 0 – 100 µg/ mL	-	[26]
20.	<i>Scutellaria baicalensis</i>	Wogonin		Ethanol, methanol	Menghambat ekspresi MITF	77,9 %	B16F10, HEMs, 3DHSM / 0,10,20,50 (µM)	-	[48]
21.	<i>Paeoni suffruticosa</i>	<i>trans-Caffeic acid stearyl ester</i>		Ethanol	Menghambat dan mengurangi aktivitas tirosinase, cAMP, dan Oksidasi L – DOPA	92 %	B16, Hs68, HaCaT / 0–60 µM	-	[51]
22.	<i>Origanum vulgare</i>	3,4-Dihydroxybenzoic acid		Ethanol	Menghambat ekspresi MC1R, MITF, TYR, TRP-2, dan TRP-1	22,2 – 32,9 %	HaCaT, Hs68, B16 / 0–1000 µg/mL	-	[52]

No	Bahan alam	Kandungan	Struktur	Pelarut	Mekanisme aksi	Aktivitas penghambatan tirosinase	Eksperimen/ dosis		Ref
							In vitro	In vivo	
23.	<i>Tabebuia avellane-dae</i>	<i>b-lapachone</i>		-	Menghambat ekspresi enzim tirosinase dan TRP-1	60 %	Melan-a melanosit, Melano-DermTM / 0 – 10 µM	Zebra fish/ 0,4 – 3,2 µM	[49]
24.	<i>Aloe barbadensis M.</i>	<i>Aloesin</i>		Aqueus	Menghambat aktivitas enzim tirosinas	IC ₅₀ 108,62 µg / mL	-	-	[53]
25.	<i>Paeonia suffruticosa</i>	<i>Paeonol</i>		Water	Menghambat aktifitas enzim tirosinase	IC ₅₀ 110.000 µg / mL	Sel A2058 / 6,25 – 25 µg / mL	-	[54]
26.	<i>Sideroxylo inerme</i>	<i>Epigallocatechin gallate</i>		Acetone	Menghambat aktivitas enzim tirosinase	IC ₅₀ 30 ± 1.9 µg / mL	Sel B16F10 / 1,56 – 100 µg/mL	-	[55]
27.	<i>Cinnamomum osmophloeum</i>	<i>cinnamaldehyde</i>		Ethanol	Menghambat aktivitas enzim tirosinase	IC ₅₀ 40.4000 ± 80 µg / mL	Sel B16F10 /	-	[56, 57]
28.	<i>Acer rubrum</i>	<i>Ginnalin A</i>		Ethanol	Mengatur ekspresi gen MITF, TYR, TRP-1, dan TRP-2 dan secara signifikan mengurangi ekspresi protein dari gen TRP-2.	IC ₅₀ 101,4 µg / mL	Sel B16F10 6 – 50 µM	-	[58]

Aloe barbadensis M > *Litchi chinensis* > *Crataegus azarolus* > *Glycine max L. Merrill* > *paeonia suffricosa*. Pada beberapa pengujian tidak disebutkan nilai IC₅₀ yang diperoleh, hal ini dikarenakan efektivitasnya didasarkan pada dosis atau konsentrasi yang berbeda – beda pada setiap pengujian. Selain itu beberapa pengujian yang dilakukan dalam artikel menggambarkan efektivitas dari bahan alam dalam bentuk % penghambatan aktivitas enzim tirosinase. Berdasarkan

nilai % penghambatan yang diperoleh diketahui *Leathesia diffomis* memiliki nilai % penghambatan tertinggi yaitu 113,2% jika dibandingkan dengan bahan alam lainnya.

Aktivitas dari bahan alam ditentukan oleh kandungan senyawa yang terdapat didalamnya. Sebagian besar senyawa bahan alam yang memiliki aktivitas penghambatan enzim tirosinase adalah senyawa flavonoid dan turunannya. Hal ini dikarenakan flavonoid memiliki kemampuan untuk

mengikatkan diri pada 2 tembaga yang terdapat di situs aktif enzim tirosinase. Tirosinase merupakan enzim yang mengandung tembaga dengan tipe 3 protein yang terdapat pada situs aktif yang ditutupi oleh asam amino aromatic (tirosin atau fenilalanin) yang akan dilepas pada saat aktivasi. Pengikatan senyawa bahan alam pada asam amino aromatic yang terdapat pada tembaga mengakibatkan terjadinya pemblokiran siklus aktif sehingga enzim tirosinase tidak dapat teraktivasi [9].

Pengujian aktivitas enzim tirosinase dapat dilakukan dengan menggunakan metode *in vivo* dan *in vitro*. Metode uji *in vitro* biasanya menggunakan sel yang dapat menghasilkan melanin. Sel yang biasanya digunakan adalah sel kulit yang memiliki garis sel keratinosit sebagai tempat sintesis dan penyimpanan melanin. sel ini biasanya di peroleh dari hasil isolasi sel kulit melanoma manusia ataupun hewan yang kemudian di kembangkan. Jenis sel yang digunakan dalam uji aktivitas enzim tirosinase dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2 dapat disimpulkan masing – masing jenis sel memiliki keuntungan yang yang berbeda – beda dengan perlakuan sel yang berbeda juga. Pemilihan sel dalam pengujian aktivitas tirosinase di dasarkan pada kebutuhan. Apabila dibutuhkan pengujian dengan waktu yang cepat namun efektif dan biaya lebih rendah kita bisa menggunakan jenis sel MelanoDerm yang merupakan rekayasa biologis sel. Penggunaan sel MelanoDerm memiliki kelemahan berupa terjadinya perubahan formasi penghalang pada kulit yang dapat mengakibatkan terjadinya penurunan fungsionalitas jika dibandingkan dengan kulit manusia [10]. Oleh karena itu apabila kita membutuhkan sel dengan kondisi yang serupa dengan keratinosit manusia maka dapat menggunakan sel MNT1, HaCaT, Hs68, melan A, dan NHEM . Dalam pemilihan jenis sel yang serupa dengan keratinosit manusia perlu di pertimbangkan kembali terkait biaya dan kesulitan dalam kultur sel. Penggunaan sel NHEM memiliki kelemahan berupa pertumbuhan yang lambat dan membutuhkan biaya yang mahal, sebagai alternative dapat digunakan sel murine melanoma B16 [11].

Selain pengujian dengan metode *in vitro*, uji aktivitas tirosinase dapat dilakukan dengan menggunakan metode *in vivo*. Metode ini biasanya menggunakan model ikan zebra dan tikus (C57BL/6J mice). Model ini dipilih dengan mempertimbangkan kondisi fisiologis dari hewan yang mirip dengan manusia, sehingga dapat di jadikan permodelan dalam uji aktivitas tirosinase.

Penggunaan ikan zebra sebagai model uji di dasarkan pada korelasi proses pigmentasi yang serupa dengan manusia. Misalnya gen pigmentasi SLC24A5 (NCKX5)

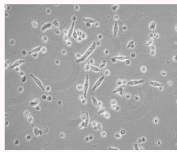
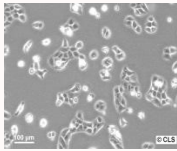
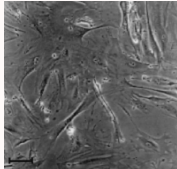
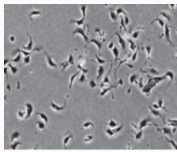
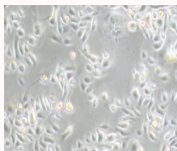
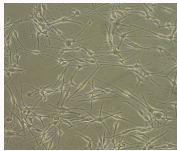
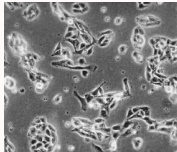
yang homolog dengan mutan pada ikan zebra memiliki urutan ortolog yang sangat mirip dan lebih signifikan secara fungsional dalam evolusi depigmentasi pada manusia karena pengaruhnya terhadap ukuran melanosom, jumlah dan kepadatan selama proses melanogenesis. Gen ini juga mengkode Membrane-Associated-Transporter-Protein yang mengatur pH melanosomal dan aktivitas enzim melanogenik pada ikan zebra. Selain itu, melanogenesis pada ikan zebra sebanding dengan melanogenesis manusia. Keuntungan penggunaan ikan zebra dalam uji *in vivo* berupa mudahnya dalam pengembang biakan, penanganan atau perlakuan dan pengamatan hasil, serta permeabilitas terhadap molekul kecil [12,13].

Sedangkan untuk tikus (C57BL/6J mice) penggunaannya didasarkan pada kemiripan struktur kulit yang dapat menghasilkan sel pigmentasi sehingga memungkinkan terjadinya produksi melanin. Keuntungan dari penggunaan tikus dalam uji *in vivo* yaitu dalam pengujian dapat mempertahankan kondisi melanosit dalam bentuk yang diinginkan, serta proses pigmentasi mirip dengan manusia [14].

Kemiripan dari pengujian *in vivo* menggunakan ikan zebra dan tikus yaitu adanya gen dan protein yang dikhususkan dalam proses pigmentasi seperti SOX9 dan SOX10, yang memepengaruhi diferensiasi NeC selama proses generasi. Gen ini penting sebagai pengatur perkembangan melanogenesis [13].

Efektivitas senyawa aktif bahan alam sebagai agen pemutih cukup rendah, hal ini dikarenakan sifat bahan alam yang sulit terserap dalam kulit. sehingga dibutuhkan teknologi berupa nanopartikel emas (AuNPs) untuk memudahkan penyerapan senyawa aktif bahan alam karena ukuran partikel yang kecil dengan luas permukaan yang besar. Selain ukuran partikel yang kecil, AuNPs juga memiliki kemampuan penetrasi ‘seperti jarum’ ketika menghantarkan zat aktif ke dalam sel, oleh karena itu AuNPs sangat baik digunakan sebagai pembawa dalam kosmetik. Fitur seperti jarum ini diketahui memiliki kemudahan dalam proses penyerapan, penetrasi, sirkulasi dan distribusi AuNPs yang bergantung pada ukuran. Ukuran partikel 1 mm diketahui dapat menembus membrane sel dan membrane inti serta dapat menempel pada DNA tanpa adanya cedera dan kematian sel. Oleh karena itu ukuran AuNPs yang kecil memfasilitasi penyerapan ke dalam system biologis. Namun semakin kecil ukuran AuNPs dapat mengakibatkan terjadinya internalisasi AuNPs ke dalam sel, sehingga dapat menyebabkan terjadinya toksisitas. Selain ukuran partikel, bentuk AuNPs juga menentukan sifat toksisitas. Bentuk batang telah dilaporkan memiliki sifat toksik yang lebih

Tabel 2. Jenis sel dalam pengujian aktivitas tirosinase

No	Jenis sel	Images	Kultur	Morfologi	Keuntungan	Ref
1.	MNT1		Metastasis melanoma di kelenjar getah bening	N.a	Sel melanotik yang berpigmen tinggi, Pola ekspresi gen mirip dengan melanosit pada manusia.	[47,59]
2.	HaCaT		Keratinosit manusia	Membentuk koloni, proses proliferasi bergantung pada kepadatan serum	Sel bersifat padat, mudah berdiferensiasi	[52, 60,61]
3.	Hs68		Fibroblast manusia	fibroblast diploid kulit normal	N.a	[51, 52,62]
4.	Melan-A		Berupa antigen yang diekspresikan oleh sel melanosit normal dan melanoma.	Antibodi monoklonal	Spesifik untuk uji melanosit	[40, 47,49, 50,63]
5.	Melano-Derm		Hasil rekayasa biologis yang terdiri dari sel kulit manusia primer (keratinosit, fibroblas dan / atau sel induk) dan komponen ECM (terutama kolagen)	Tersusun dari keratinosit epidermal normal dan melanosit yang berbentuk epidermis yang berlapis – lapis	Data yang dihasilkan relevan dengan data ketika dilakukan pada manusia, proses lebih cepat, biaya lebih rendah dan efektif dalam menilai berbagai permasalahan dalam pigmentasi sehingga dapat menghindari terjadinya ekstrapolasi spesies dan penggunaan hewan uji di laboratorium.	[49,50, 64, 65]
6.	Normal Human Epidermal Melanocytes (NHEM)		Epidermal Kulit neonatal	Sel berbentuk spindle, dapat berubah menjadi bentuk polygonal datar.	Menghasilkan banyak sel pigmen	[11,47, 48, 66–69]
7.	B16		Sel murine tikus C57BL/6J	Berupa jaringan lunak berwarna abu, berbentuk polyhedral atau spindle, tersusun dalam mantel perivaskuler, beberapa sel mengandung butiran pigmen halus, beberapa tertutup oleh gumpalan pigmen yang besar dan sangat gelap; stoma halus	Mudah di kultur	[9,26, 45,49, 56,58, 70,71]

besar dibandingkan dengan bentuk bola dan yang lain [15–17].

AuNPs diketahui memiliki potensi keamanan yang lebih baik jika di bandingkan dengan nanopartikel lainnya seperti AgNPs, ZnONPs, dan TiO₂NPs. Pengujian efektivitas ZnONPs dan TiO₂NPs dilakukan secara in vivo dan in vitro dengan menggunakan sampel kulit *minipig* yang dilakukan dalam 24 jam. Hasil dari penelitian tersebut menyatakan ZnONPs dan TiO₂NPs tidak menembus epidermis kulit *minipig* utuh dalam jumlah signifikan, dan oleh karena itu ZnONPs dan TiO₂NPs tidak dapat menembus kulit manusia karena adanya kesamaan struktur dari kulit manusia dan *minipig* [18–20]. Sedangkan untuk AgNPs memiliki keamanan sedikit lebih rendah di bandingkan dengan AuNPs. AgNPs dapat menghasilkan peningkatan terjadinya cedera DNA inklusi setelah 24 jam penggunaan, hal ini di terkait dengan oksidasi rileks ion Ag⁺ yang bersifat toksik bagi system biotik dan komponen sel [21–25].

Aplikasi AuNPs dalam kosmetik hanya berperan sebagai system pengantaran dari zat aktif, serta mendukung atau meningkatkan efektifitas dari kosmetik tersebut. *P.ginseng berry* dan *Artemisia annua*, diketahui memiliki aktivitas sebagai agen pemutih sebagaimana tercantum pada Table 1. Kedua bahan ini kemudian di buat dalam bentuk AuNPs untuk melihat efektivitasnya dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase. Berdasarkan Tabel 3 diketahui bahwa penghambatan dari AuNPs yang dikombinasikan dengan bahan alam cukup signifikan jika dibandingkan dengan arbutin dan asam kojic. Hasil pengujian AuNPs *P.ginseng berry* (6.6 ± 0.3) memiliki efektivitas yang lebih besar jika dibandingkan arbutin (8.3 ± 0.1), sedangkan untuk AuNPs *A. annua* memiliki efektivitas yang lebih rendah di bandingkan dengan asam kojic [26–28].

Efektivitas AuNPs dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase lebih baik jika dibandingkan dengan senyawa bahan alam dalam bentuk ekstrak. Hal ini tercantum pada Tabel 1 dan Tabel 2 pada bagian bahan alam *P.ginseng berry* dan *Artemisia annua*. IC₅₀ pada AuNPs lebih rendah dibandingkan dengan IC₅₀ pada senyawa bahan alam murni. Hal ini dapat dikarenakan ukuran partikel pada AuNPs yang lebih kecil dengan permukaan yang lebih luas sehingga penghantaran dan penyerapan zat aktif ke dalam sel lebih cepat dan efisien.

Selain sebagai agen pemutih, bahan alam ini juga memiliki sifat mereduksi dan menstabilisasi emas dalam membentuk AuNPs. Sifat ini sering dimanfaatkan untuk sintesis AuNPs yang lebih ramah lingkungan, tidak bersifat toksik, dan biaya yang lebih rendah. Senyawa yang bertanggung jawab dalam proses reduksi dan stabilisasi AuNPs berupa kelompok amina, flavonoid, glikosida fenolik, dan gula pereduksi. Aktivitas dari senyawa ini dapat membentuk Kristal AuNPs dengan ukuran 10 – 40 nm. Kristal AuNPs biasanya berbentuk bola, segitiga dan tidak beraturan [26,27].

Penelitian ini dilakukan secara kualitatif untuk mengetahui data terkait pengembangan bahan alam dengan nanopartikel emas yang berkhasiat sebagai agen pemutih. Keterbatasan dari artikel ini berupa kurangnya data penelitian terkait penggunaan nanopartikel emas dengan bahan alam sebagai agen pemutih. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan mengenai studi penggunaan nanopartikel emas dengan bahan alam sebagai agen pemutih secara kuantitatif untuk mengetahui ketepatan efektivitas dan keamanan bahan alam sebagai agen pemutih

Tabel 3. Aplikasi AuNPs dengan bahan alam sebagai sebagai kosmetik whitening

No	Bahan alam	Senyawa aktif	Hasil	Data toksisitas	Ref
1	<i>Panax ginseng berry</i>	Polifenol, flavonoid, p- Qumaric Acid	Nanopartikel emas ekstrak P. ginseng berry efektif dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase dengan nilai IC ₅₀ 6.6 ± 0.3 µg/mL. Selain itu P. ginseng berry juga memiliki peran sebagai agent pereduksi dan pembatas nanopartikel emas.	Tidak bersifat toksik/ 1–100 µg / mL	[27,45]
2.	<i>Artemisia annua</i>	flavonoid	Nanopartikel emas ekstrak Artemisia annua diketahui dapat menghambat oksidasi L- DOPA dengan nilai IC ₅₀ yang diperoleh 100 µg/mL. selain itu Artemisia annua juga berperan sebagai agent pereduksi dan pembatas nanopartikel emas	Na	[26]

Kesimpulan

Agan pemutih wajah dapat dikembangkan dari bahan alam dengan memanfaatkan teknologi nanopartikel emas untuk meningkatkan kemampuan zat aktif dalam proses penyerapan ke sel kulit. Efektivitas suatu agen pemutih ditentukan dengan melihat kandungan melanin dalam sel. Hal ini dapat dilakukan dengan pengujian aktivitas enzim tirosinase sebagai prekursor dalam proses sintesis melanin. Efektivitas bahan alam yang dikombinasikan dengan nanopartikel emas lebih baik jika dibandingkan dengan bahan alam dalam kondisi murni. Hal ini dapat dilihat dari nilai IC_{50} yang di hasilkan pada masing – masing pengujian. Semakin rendah nilai IC_{50} yang diperoleh maka semakin efektif bahan alam tersebut. Pengujian dapat dilakukan dengan metode in vivo dan in vitro. Pengujian in vivo dapat dilakukan dengan menggunakan permodelan tikus dan ikan zebra. Sedangkan untuk pengujian in vitro dapat dilakukan dengan menggunakan sel kulit normal ataupun sel melanoma yang di kultur dari jaringan tubuh manusia maupun replikasi biologis.

Referensi

- Mayaserli DP, Sasmita W. PEMERIKSAAN KADAR MERKURI DAN KELUHAN KESEHATAN DALAM DARAH WANITA PEMAKAI KRIM PEMUTIH DENGAN METODA INDUCTIVELY COUPLED PLASMA. *Sainstek J Sains Dan Teknol.* 2017;8(2):159. <https://doi.org/10.31958/js.v8i2.477>
- Parvez S, Kang M, Chung H-S, Cho C, Hong M-C, Shin M-K, et al. Survey and mechanism of skin depigmenting and lightening agents. *Phytother Res.* 2006;20(11):921–34. <https://doi.org/10.1002/ptr.1954>
- Kanlayavattanukul M, Lourith N. Therapeutic agents and herbs in topical application for acne treatment. *Int J Cosmet Sci.* 2011;9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2011.00647.x>
- Mohammadinejad R, Karimi S, Iravani S, Varma RS. Plant-derived nanostructures: types and applications. *Green Chem.* 2016;18(1):20–52. <https://doi.org/10.1039/C5GC01403D>
- Varma RS. Greener approach to nanomaterials and their sustainable applications. *Curr Opin Chem Eng.* 2012;1(2):123–8. <https://doi.org/10.1016/j.coche.2011.12.002>
- Kaul S, Gulati N, Verma D, Mukherjee S, Nagaich U. Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals: A Review of Recent Advances. *J Pharm.* 2018;2018:1–19. <https://doi.org/10.1155/2018/3420204>
- Zhang X-F, Shen W, Gurunathan S. Biologically Synthesized Gold Nanoparticles Ameliorate Cold and Heat Stress-Induced Oxidative Stress in *Escherichia coli*. *Molecules.* 2016;21(6):731. <https://doi.org/10.3390/molecules21060731>
- Kanlayavattanukul M, Lourith N. Skin hyperpigmentation treatment using herbs: A review of clinical evidences. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;20(2):123–31. <https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1368666>
- Wang Z, Wang D, Liu L, Guo D, Yu B, Zhang B, et al. Alteronol inhibits the invasion and metastasis of B16F10 and B16F1 melanoma cells in vitro and in vivo. *Life Sci.* 2014;98(1):31–8. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.12.213>
- Mieremet A, Vázquez García A, Boiten W, van Dijk R, Gooris G, Bouwstra JA, et al. Human skin equivalents cultured under hypoxia display enhanced epidermal morphogenesis and lipid barrier formation. *Sci Rep.* 2019;9(1):7811. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44204-4>
- Park J, Boo YC. Isolation of Resveratrol from *Vitis Viniferae* Caulis and Its Potent Inhibition of Human Tyrosinase. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:1–11. <https://doi.org/10.1155/2013/645257>
- Choi T-Y, Kim J-H, Ko DH, Kim C-H, Hwang J-S, Ahn S, et al. Zebrafish as a new model for phenotype-based screening of melanogenic regulatory compounds. *Pigment Cell Res.* 2007;20(2):120–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.2007.00365.x>
- Lajis A. A Zebrafish Embryo as an Animal Model for the Treatment of Hyperpigmentation in Cosmetic Dermatology Medicine. *Medicina (Mex).* 2018;54(3):35. <https://doi.org/10.3390/medicina54030035>
- Riding RL, Richmond JM, Harris JE. Mouse Model for Human Vitiligo. *Curr Protoc Immunol.* 2019;124(1):e63. <https://doi.org/10.1002/cpim.63>
- Adewale OB, Davids H, Cairncross L, Roux S. Toxicological Behavior of Gold Nanoparticles on Various Models: Influence of Physicochemical Properties and Other Factors. *Int J Toxicol.* 2019;38(5):357–84. <https://doi.org/10.1177/1091581819863130>
- Fanord F, Fairbairn K, Kim H, Garces A, Bhethanabotla V, Gupta VK. Bisphosphonate-modified gold nanoparticles: a useful vehicle to study the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Nanotechnology.* 2011;22(3):035102. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/22/3/035102>
- Yum K, Wang N, Yu M-F. Nanoneedle: A multifunctional tool for biological studies in living cells. *Nanoscale.* 2010;2(3):363–72. <https://doi.org/10.1039/B9NR00231F>
- Katz LM, Dewan K, Bronaugh RL. Nanotechnology in cosmetics. *Food Chem Toxicol.* 2015;85:127–37. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.06.020>
- Monteiro-Riviere NA, Wiench K, Landsiedel R, Schulte S, Inman AO, Riviere JE. Safety Evaluation of Sunscreen Formulations Containing Titanium Dioxide and Zinc Oxide Nanoparticles in UVB Sunburned Skin: An In Vitro and In Vivo Study. *Toxicol Sci.* 2011;123(1):264–80. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr148>
- Sadrieh N, Wokovich AM, Gopee NV, Zheng J, Haines D, Parmiter D, et al. Lack of Significant Dermal Penetration of Titanium Dioxide from Sunscreen Formulations Containing Nano- and Submicron-Size TiO2 Particles. *Toxicol Sci.* 2010;115(1):156–66. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq041>
- Gliga AR, Skoglund S, Odnevall Wallinder I, Fadeel B, Karlsson HL. Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles in human lung cells: the role of cellular uptake, agglomeration and Ag release. *Part Fibre Toxicol.* 2014;11(1):11. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-11-11>
- Pem B, Pongrac IM, Ulm L, Pavičić I, Vrček V, Domazet Jurašin D, et al. Toxicity and safety study of silver and gold nanoparticles functionalized with cysteine and glutathione. *Beilstein J Nanotechnol.* 2019;10:1802–17. <https://doi.org/10.3762/bjnano.10.175>
- Wang Y, Newell BB, Irudayaraj J. Folic Acid Protected Silver Nanocarriers for Targeted Drug Delivery. *J Biomed Nanotechnol.* 2012;8(5):751–9. <https://doi.org/10.1166/jbn.2012.1437>
- Yang X, Gondikas AP, Marinakos SM, Auffan M, Liu J, Hsu-Kim H, et al. Mechanism of Silver Nanoparticle Toxicity Is Dependent on Dissolved Silver and Surface Coating in *Caenorhabditis elegans*. *Environ Sci Technol.* 2012;46(2):1119–27. <https://doi.org/10.1021/es202417t>
- Yaqoob SB, Adnan R, Rameez Khan RM, Rashid M. Gold, Silver, and Palladium Nanoparticles: A Chemical Tool for Biomedical Applications. *Front Chem.* 2020;8:376. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00376>

- [26]. Basavegowda N, Idhayadhulla A, Lee YR. Preparation of Au and Ag nanoparticles using *Artemisia annua* and their in vitro antibacterial and tyrosinase inhibitory activities. *Mater Sci Eng C*. 2014;43:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.06.043>
- [27]. Jiménez Pérez ZE, Mathiyalagan R, Markus J, Kim Y-J, Kang HM, Abbai R, et al. Ginseng-berry-mediated gold and silver nanoparticle synthesis and evaluation of their in vitro antioxidant, antimicrobial, and cytotoxicity effects on human dermal fibroblast and murine melanoma skin cell lines. *Int J Nanomedicine*. 2017;Volume 12:709–23. <https://doi.org/10.2147/IJN.S118373>
- [28]. Tetley CO, Nagajyothi PC, Lee SE, Ocloo A, Minh An TN, Sreekanth TVM, et al. Anti-melanoma, tyrosinase inhibitory and anti-microbial activities of gold nanoparticles synthesized from aqueous leaf extracts of *Teraxacum officinale*: AuNPs: effect on cytotoxicity. *Int J Cosmet Sci*. 2012;34(2):150–4. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2011.00694.x>
- [29]. Seo G-Y, Ha Y, Park A-H, Kwon O, Kim Y-J. Leathesia difformis Extract Inhibits α -MSH-Induced Melanogenesis in B16F10 Cells via Down-Regulation of CREB Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):536. <https://doi.org/10.3390/ijms20030536>
- [30]. Jin Y-J, Lin C-C, Lu T-M, Li J-H, Chen I-S, Kuo Y-H, et al. Chemical constituents derived from *Artocarpus xanthocarpus* as inhibitors of melanin biosynthesis. *Phytochemistry*. 2015;117:424–35. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.07.003>
- [31]. Yamada M, Nakamura K, Watabe T, Ohno O, Kawagoshi M, Maru N, et al. Melanin Biosynthesis Inhibitors from Tarragon *Artemisia dracunculus*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2011;75(8):1628–30. <https://doi.org/10.1271/bbb.110306>
- [32]. Germanò MP, Cacciola F, Donato P, Dugo P, Certo G, D'Angelo V, et al. *Betula pendula* leaves: Polyphenolic characterization and potential innovative use in skin whitening products. *Fitoterapia*. 2012;83(5):877–82. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.03.021>
- [33]. Chen Y-S, Lee S-M, Lin C-C, Liu C-Y, Wu M-C, Shi W-L. Kinetic study on the tyrosinase and melanin formation inhibitory activities of carthamus yellow isolated from *Carthamus tinctorius* L. *J Biosci Bioeng*. 2013;115(3):242–5. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2012.09.013>
- [34]. Mustapha N, Bz ouich IM, Ghedira K, Hennebelle T, Chekir-Ghedira L. Compounds isolated from the aerial part of *Crataegus azarolus* inhibit growth of B16F10 melanoma cells and exert a potent inhibition of the melanin synthesis. *Biomed Pharmacother*. 2015;69:139–44. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.11.010>
- [35]. Mulholland DA, Mwangi EM, Dlova NC, Plant N, Crouch NR, Coombes PH. Non-toxic melanin production inhibitors from *Garcinia livingstonei* (Clusiaceae). *J Ethnopharmacol*. 2013;149(2):570–5. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.07.023>
- [36]. Kanlayavattanakul M, Ospondant D, Ruktanonchai U, Lourith N. Biological activity assessment and phenolic compounds characterization from the fruit pericarp of *Litchi chinensis* for cosmetic applications. *Pharm Biol*. 2012;50(11):1384–90. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.675342>
- [37]. de Freitas MM, Fontes PR, Souza PM, William Fagg C, Neves Silva Guerra E, de Medeiros N obrega YK, et al. Extracts of *Morus nigra* L. Leaves Standardized in Chlorogenic Acid, Rutin and Isoquercitrin: Tyrosinase Inhibition and Cytotoxicity. van Berkel WJH, editor. *PLOS ONE*. 2016;11(9):e0163130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163130>
- [38]. Ko H-H, Chiang Y-C, Tsai M-H, Liang C-J, Hsu L-F, Li S-Y, et al. Eupafolin, a skin whitening flavonoid isolated from *Phyla nodiflora*, downregulated melanogenesis: Role of MAPK and Akt pathways. *J Ethnopharmacol*. 2014;151(1):386–93. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.10.054>
- [39]. Lin F-J, Yen F-L, Chen P-C, Wang M-C, Lin C-N, Lee C-W, et al. HPLC-Fingerprints and Antioxidant Constituents of *Phyla nodiflora*. *Sci World J*. 2014;2014:1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/528653>
- [40]. Diwakar G, Rana J, Saito L, Vredeveld D, Zemaitis D, Scholten J. Inhibitory effect of a novel combination of *Salvia hispanica* (chia) seed and *Punica granatum* (pomegranate) fruit extracts on melanin production. *Fitoterapia*. 2014;97:164–71. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.05.021>
- [41]. Mahendra Kumar C, Sathisha UV, Dharmesh S, Rao AGA, Singh SA. Interaction of sesamol (3,4-methylenedioxyphenol) with tyrosinase and its effect on melanin synthesis. *Biochimie*. 2011;93(3):562–9. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.11.014>
- [42]. Srisayam M, Weerapreeyakul N, Barusrux S, Kanokmedhakul K. Antioxidant, antimelanogenic, and skin-protective effect of sesamol. *J Cosmet Sci*. 2014;69–79.
- [43]. Kim K-N, Yang H-M, Kang S-M, Kim D, Ahn G, Jeon Y-J. 3 Octaphloretol A isolated from *Ishige foliacea* inhibits α -MSH-stimulated 4 induced melanogenesis via ERK pathway in B16F10 melanoma cells. 2013;6.
- [44]. Shukla S, Park J, Kim D-H, Hong S-Y, Lee JS, Kim M. Total phenolic content, antioxidant, tyrosinase and α -glucosidase inhibitory activities of water soluble extracts of noble starter culture Doenjang, a Korean fermented soybean sauce variety. *Food Control*. 2016;59:854–61. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.07.003>
- [45]. Jiménez Z, Kim Y-J, Mathiyalagan R, Seo K-H, Mohanan P, Ahn J-C, et al. Assessment of radical scavenging, whitening and moisture retention activities of *Panax ginseng* berry mediated gold nanoparticles as safe and efficient novel cosmetic material. *Artif Cells Nanomedicine Biotechnol*. 2018;46(2):333–40. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1307216>
- [46]. Lin VC, Ding H-Y, Tsai P-C, Wu J-Y, Lu Y-H, Chang T-S. In Vitro and in Vivo Melanogenesis Inhibition by Biochanin A from *Trifolium pratense*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2011;75(5):914–8. <https://doi.org/10.1271/bbb.100878>
- [47]. Chae J, Subedi L, Jeong M, Park Y, Kim C, Kim H, et al. Gomisin N Inhibits Melanogenesis through Regulating the PI3K/Akt and MAPK/ERK Signaling Pathways in Melanocytes. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):471. <https://doi.org/10.3390/ijms18020471>
- [48]. Kudo M, Kobayashi-Nakamura K, Tsuji-Naito K. Bifunctional effects of O-methylated flavones from *Scutellaria baicalensis* Georgi on melanocytes: Inhibition of melanin production and intracellular melanosome transport. Slominski AT, editor. *PLOS ONE*. 2017;12(2):e0171513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171513>
- [49]. Jung HG, Kim HH, Paul S, Jang JY, Cho YH, Kim HJ, et al. Quercetin-3-O- β -d-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -d-glucopyranoside suppresses melanin synthesis by augmenting p38 MAPK and CREB signaling pathways and subsequent cAMP down-regulation in murine melanoma cells. *Saudi J Biol Sci*. 2015;22(6):706–13. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.03.009>
- [50]. Goh M-J, Lee H-K, Cheng L, Kong D-Y, Yeon J-H, He Q-Q, et al. Depigmentation Effect of Kadsuralignan F on Melan-A Murine Melanocytes and Human Skin Equivalents. *Int J Mol Sci*. 2013;14(1):1655–66. <https://doi.org/10.3390/ijms14011655>
- [51]. Liang C-H, Chou T-H, Tseng Y-P, Ding H-Y. trans-Caffeic Acid Stearyl Ester from *Paeonia suffruticosa* Inhibits Melanin Synthesis by cAMP-Mediating Down-Regulation of α -Melanocyte-Stimulating Hormone-Stimulated Melanogenesis Signaling Pathway in B16 Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2012;35(12):2198–203. <https://doi.org/10.1248/bpb.b12-00619>
- [52]. Chou T-H, Ding H-Y, Lin R-J, Liang J-Y, Liang C-H. Inhibition of Melanogenesis and Oxidation by Protocatechuic Acid from *Origanum vulgare* (Oregano). *J Nat Prod*. 2010;73(11):1767–74. <https://doi.org/10.1021/np100281g>
- [53]. Wu X, Yin S, Zhong J, Ding W, Wan J, Xie Z. Mushroom tyrosinase inhibitors from *Aloe barbadensis* Miller. *Fitoterapia*. 2012;83(8):1706–11. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.09.028>
- [54]. Lin D, Wang S, Song T, Hsieh C, Tsai M. Safety and efficacy of tyrosinase inhibition of *Paeonia suffruticosa* Andrews extracts on human melanoma cells. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(6):1921–9. <https://doi.org/10.1111/jocd.12902>
- [55]. Momtaz S, Mapunya BM, Houghton PJ, Edgerly C, Hussein A, Naidoo S, et al. Tyrosinase inhibition by extracts and constituents of *Sideroxylon inerme* L. stem bark, used in South Africa for skin lightening. *J Ethnopharmacol*. 2008;119(3):507–12. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.06.006>

- [56]. Chang C-T, Chang W-L, Hsu J-C, Shih Y, Chou S-T. Chemical composition and tyrosinase inhibitory activity of *Cinnamomum cassia* essential oil. *Bot Stud.* 2013;54(1):10. <https://doi.org/10.1186/1999-3110-54-10>
- [57]. Lee S-C, Chen C-H, Yu C-W, Chen HL, Huang W-T, Chang Y-S, et al. Inhibitory effect of *Cinnamomum osmophloeum* Kanehira ethanol extracts on melanin synthesis via repression of tyrosinase expression. *J Biosci Bioeng.* 2016;122(3):263–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2016.03.002>
- [58]. Ma H, Xu J, DaSilva NA, Wang L, Wei Z, Guo L, et al. Cosmetic applications of glucitol-core containing gallotannins from a proprietary phenolic-enriched red maple (*Acer rubrum*) leaves extract: inhibition of melanogenesis via down-regulation of tyrosinase and melanogenic gene expression in B16F10 melanoma cells. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(4):265–74. <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1728-1>
- [59]. Hoek K, Rimm DL, Williams KR, Zhao H, Ariyan stephan, Kluger HM, et al. Expression Profiling Reveals Novel Pathways in the Transformation of Melanocytes to Melanomas. *CANCER Res.* 2014;
- [60]. Christopher Gabbott, Tao Sun. Comparison of Human Dermal Fibroblasts and HaCat Cells Cultured in Medium with or without Serum via a Generic Tissue Engineering Research Platform. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):388. <https://doi.org/10.3390/ijms19020388>
- [61]. Wilson VG. Growth and Differentiation of HaCaT Keratinocytes. In: Turksen K, editor. *Epidermal Cells.* New York, NY: Springer New York; 2013. p. 33–41. (Methods in Molecular Biology; vol. 1195). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2131-4_2
- [62]. ATCC. Hs68. 2020; Available from: <https://www.atcc.org/products/all/CRL-1635.aspx#>
- [63]. Patton EE, Mathers ME, Scharl M. Generating and Analyzing Fish Models of Melanoma. In: *Methods in Cell Biology.* Elsevier; 2011. p. 339–66. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381320-6.00014-X>
- [64]. MatTek. MelanoDerm [Internet]. 2021. Available from: <https://www.mattek.com/products/melanoderm/>
- [65]. Zhang Z, Michniak-Kohn BB. Tissue Engineered Human Skin Equivalents. *Pharmaceutics.* 2012;4(1):26–41. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics4010026>
- [66]. Merck. Human Epidermal Melanocytes: HEM, adult [Internet]. 2021. Available from: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/10405a?lang=en®ion=ID&gclid=EAlaQobChMIuKRyezS7gIVxjUrCh1X_QHVEAAYASAAEgJL6_D_BwE
- [67]. Picot J. *Human Cell Culture Protocol.* 2005. (second edition).
- [68]. PromoCell. Normal Human Epidermal Melanocytes (NHEM) [Internet]. 2021. Available from: <https://www.promocell.com/product/normal-human-epidermal-melanocytes-nhem/#:~:text=Primary%20Normal%20Human%20Epidermal%20Melanocytes,the%20keratinocytes%20in%20suprabasal%20layers.>
- [69]. ScienCell. Human Epidermal Melanocytes-medium [Internet]. 2020. Available from: <https://www.sciencellonline.com/human-epidermal-melanocytes-medium.html>
- [70]. ATCC. B16-F0 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.atcc.org/products/all/CRL-6322.aspx>
- [71]. Kim K-N, Yang H-M, Kang S-M, Kim D, Ahn G, Jeon Y-J. Octaphloretol A isolated from *Ishige foliacea* inhibits α -MSH-stimulated induced melanogenesis via ERK pathway in B16F10 melanoma cells. *Food Chem Toxicol.* 2013;59:521–6. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.031>.



Copyright © 2021 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)