

ARTIKEL PENELITIAN

**KAFEIN DAN ASAM HIALURONAT TOPIKAL MENURUNKAN
DERAJAT KEPARAHAN MELASMA PADA PASIEN MELASMA**

*TOPICAL CAFFEINE AND HYALURONIC ACID REDUCES
THE SEVERITY OF MELASMA OF MELASMA PATIENTS*

Monica^{1,*}, Aloysius Suryawan², Theresia Monica Rahardjo²

¹ Mahasiswa Program Studi Magister Penuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Jl. Prof. drg. Surya Sumantri, M.P.H. No. 65, Bandung 40164

² Program Studi Magister Penuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Jl. Prof. drg. Surya Sumantri, M.P.H. No. 65, Bandung 40164

* **Korespondensi:** chaciaven@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: A skin pigmentation disorder that affects quality of life, melasma, is characterized by asymmetric hyperpigmented macules. Although it frequently has adverse effects, hydroquinone is currently the gold standard for treating hyperpigmentation. The purpose of this study was to investigate the potential benefits of using hyaluronic acid and caffeine as additional modalities to enhance the efficacy of hydroquinone.

Method: This study used a true experiment methodology with a pretest-posttest control group design. Subjects were adult women (20-40 years old), suffering from melasma, and working at Mitra Keluarga Bekasi Hospital from January to April 2024. Subjects were randomly divided into 2 groups (n= 18), namely the group treated with 2% hydroquinone and placebo cream (P1) and the group treated with 2% hydroquinone, 3% caffeine, and 0.01% hyaluronic acid cream (P2). Before (pretest) and 8 weeks after treatment (posttest), the degree of melasma was measured by the Modified Melasma Area and Severity Index (m-MASI).

Results: Analysis of pretest and posttest scores proved that there were significant changes in m-MASI scores in both P1 and P2 ($p < 0.05$ for both). However, the P2 group showed better results than P1, with a decrease in m-MASI scores after 8 weeks of treatment ($p < 0.05$).

Conclusion: Topical 2% hydroquinone therapy for 8 weeks alone reduces m-MASI scores in melasma patients, however with the addition of 0.01% hyaluronic acid and 3% caffeine, effectivity of hydroquinone is further elevated.

Key Words: caffeine, hyaluronic acid, hydroquinone, melasma, m-MASI

ABSTRAK

Pendahuluan: Melasma merupakan kondisi yang ditandai dengan makula hiperpigmentasi dan dapat memengaruhi kualitas hidup. Baku emas pengobatan hiperpigmentasi kulit adalah hidrokuinon, namun banyak yang melaporkan efek samping dari penggunaan jangka panjang. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek kafein dan asam hialuronat sebagai modalitas tambahan untuk meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping krim hidrokuinon.

Metode: Penelitian ini adalah eksperimental murni dengan *pretest-posttest control group design*. Subjek adalah perempuan dewasa (20-40 tahun), menderita melasma, dan bekerja di RS Mitra Keluarga Bekasi selama rentang periode Januari sampai April 2024. Seluruh subjek kemudian dibagi menjadi 2 kelompok (n= 18), yaitu kelompok yang diberikan krim hidrokuinon 2% dan plasebo (P1) dan kelompok yang diberikan krim hidrokuinon 2%, kafein 3%, dan asam hialuronat 0.01% (P2). Sebelum (pretest) dan 8 minggu setelah perlakuan (posttest), derajat keparahan melasma diukur dengan *Modified Melasma Area and Severity Index* (m-MASI).

Hasil: Analisis efek perlakuan yang membandingkan nilai *pretest* dan *posttest* lebih lanjut membuktikan terjadi perubahan skor m-MASI yang signifikan pada kelompok P1 ($p < 0,05$) dan P2 ($p < 0,05$). Namun pada kelompok P2 memberikan hasil yang lebih baik daripada P1, dengan terjadinya penurunan skor m-MASI setelah perlakuan selama 8 minggu ($p < 0,05$).

Simpulan: Terapi hidrokuinon 2% topikal selama 8 minggu saja menurunkan skor m-MASI pada pasien melasma, namun dengan penambahan asam hialuronat 0.01% dan kafein 3% lebih meningkatkan efektivitas terapi hidrokuinon 2% topikal pada pasien melasma terhadap skor m-MASI.

Kata Kunci: asam hialuronat, hidrokuinon, kafein, melasma, m-MASI

PENDAHULUAN

Melasma merupakan salah satu manifestasi penuaan kulit yang umumnya terjadi pada area yang sering terpapar sinar UV, terutama wajah. Melasma adalah kelainan pigmentasi umum yang ditandai dengan makula hiperpigmentasi asimetris pada kulit yang berkembang di area yang banyak terkena sinar matahari, terutama wajah dan leher.¹ Melasma dapat memengaruhi kualitas hidup, terutama emosional dan psikologis pada perempuan, karena penampilan merupakan hal yang sangat penting.² Melasma dapat terjadi pada semua jenis kelamin, usia dan ras, namun lebih dari 90% terjadi pada perempuan. Melasma lebih sering terjadi pada individu sering terpapar sinar UV, seperti masyarakat Indonesia.³ Prevalensi melasma di dunia bervariasi, antara 1,5% dan 33,3%, sedangkan prevalensi di Indonesia sebesar 18,1%.^{4,5}

Selama beberapa dekade, baku emas (*gold standard*) pengobatan hiperpigmentasi kulit adalah hidrokuinon, yang menekan pembentukan melanosom dan meningkatkan penghancuran melanosom. Hidrokuinon berperan sebagai inhibitor enzim tirosinase sehingga metabolisme dopa menjadi melanin menjadi berkurang.⁶ Namun, hidrokuinon sering menimbulkan efek samping, seperti iritasi dan dermatitis kontak alergi, dalam penggunaan jangka panjang.⁷ Uni Eropa melarang penggunaan hidrokuinon sebagai bahan kosmetik pada tahun 2001 karena masalah keamanan. Modalitas tambahan diperlukan untuk meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping krim hidrokuinon dalam pengobatan jangka panjang.^{8,9} Salah satu modalitas tambahan

yang dapat digunakan adalah kafein dan asam hialuronat.

Kafein merupakan alkaloid purin yang secara alami didapatkan pada berbagai jenis tanaman terutama kopi, namun mungkin juga ada di tanaman lain seperti daun teh, buah guarana, dan biji kakao.^{10,11} Secara biologis, kafein memiliki antioksidan yang dapat melawan efek negatif dari stres oksidatif dan ketidakseimbangan oksidan-antioksidan.¹² Kafein semakin banyak digunakan dalam kedokteran kecantikan dan sebagai bahan dasar dalam kosmetik. Formulasi kafein topikal yang tersedia secara komersial biasanya mengandung 3% kafein.^{13,14} Terkait dengan melasma, penelitian pada 244 orang perempuan Jepang sehat berusia 30 hingga 60 tahun menunjukkan bahwa konsumsi polifenol dalam kopi dan teh hijau termasuk kafein dapat mengurangi *photoaging* pada kulit, dan menekan hiperpigmentasi kulit.¹⁵ Namun, penelitian mengenai kafein topikal masih sangat terbatas.

Asam hialuronat (*hyaluronic acid*, HA) adalah mukopolisakarida non-sulfat besar yang termasuk dalam kelompok heteropolisakarida atau glikosaminoglikan (GAG) yang merupakan komponen penting dari matriks ekstraseluler (ECM). Terkait dengan fungsinya bagi kulit, penuaan diikuti dengan penurunan kandungan HA terlepas dari jenis kelamin, sehingga injeksi HA dapat memperbaiki penampilan kulit yang menua, terutama untuk menghaluskan kerutan.¹⁶ Injeksi intradermal HA sebagai *filler* dapat menghaluskan kerutan dan mendukung pembentukan kolagen oleh fibroblas kulit, meningkatkan volume kulit dan menyebabkan pengurangan kerutan, mening-

katkan hidrasi, dan elastisitas kulit.¹⁷⁻²⁰ Sebuah penelitian *in vitro* mendapatkan bahwa pemberian HA secara signifikan mengurangi pigmentasi kulit, yaitu pengurangan sel dengan kandungan melanin sebesar 16%.²¹ Krim yang mengandung asam hialuronat (HA) dapat mengobati melasma dengan perlakuan selama 12 minggu.²²

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan secara empiris efek penambahan kombinasi topikal kafein dan asam hialuronat pada perempuan dewasa pasien melasma dengan menggunakan alat ukur melasma yaitu *Modified Melasma Area and Severity Index* (m-MASI) yang merupakan alat ukur yang paling banyak digunakan dalam studi klinis melasma.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan *pretest and posttest control group design*. Pada kelompok subjek penelitian yang memenuhi persyaratan inklusi penelitian dilakukan randomisasi. Penelitian ini dilaksanakan di RS Mitra Keluarga Bekasi pada bulan Januari sampai dengan April 2024.

Sampel dalam penelitian ini adalah subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi adalah perempuan dewasa (usia 20-40 tahun), memiliki melasma dengan skor keparahan melasma minimal ringan (skor m-MASI $\leq 7,9$), bekerja di RS Mitra Keluarga Bekasi selama rentang periode Januari sampai April 2024 dan menyatakan bersedia ikut serta di dalam penelitian secara tertulis setelah diberikan keterangan sesuai *informed consent*. Total subjek penelitian untuk dua kelompok

adalah 36 orang. Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah *purposive sampling* sesuai kriteria inklusi.

Seluruh prosedur yang dilakukan pada penelitian ini telah diuji kelayakan etiknya oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha (No. 205/KEP/XI/2023). Subjek penelitian diberikan penjelasan tentang prosedur, tujuan, manfaat dan efek perlakuan (krim hidrokuinon, krim kafein dan asam hialuronat) dari penelitian ini. Setelah memahami seluruh penjelasan yang diberikan dan calon subjek penelitian setuju untuk ikut serta dalam penelitian, maka calon peserta menandatangani lembar *Information for Consent* dan *Informed Consent*. Pasien yang menggunakan krim racikan atau krim yang mengandung pencerah akan diminta melakukan *wash out* selama 2 minggu. Sebelum perlakuan, pasien diamati dan dinilai terlebih dahulu untuk derajat keparahan melasma (data *pretest*). Pasien dilakukan inspeksi pada wajah untuk dinilai derajat keparahan melasma yang diderita dengan menggunakan skor m-MASI. Kondisi melasma wajah pada pasien sebelum perlakuan difoto untuk dokumentasi *pretest*. Subjek penelitian kemudian dibagi menjadi dua kelompok secara acak (*simple random sampling*), yaitu kelompok perlakuan krim hidrokuinon 2% dan plasebo yang mengandung panthenol (P1) dan kelompok perlakuan krim hidrokuinon 2%, kafein 3% dan asam hialuronat 0,01% (P2). Perlakuan diberikan selama 8 minggu. Setelah perlakuan selama 8 minggu, pasien diamati dan dinilai untuk derajat keparahan melasma (skor m-MASI) untuk data *posttest*. Kondisi

melasma wajah pada pasien sesudah perlakuan difoto untuk dokumentasi *posttest*.

Data yang diperoleh pada penelitian ini dianalisis menggunakan program SPSS 23.0. Analisis komparasi dengan menggunakan uji Mann Whitney untuk membandingkan nilai antar kelompok (*between group*) dan uji Wilcoxon untuk membandingkan nilai *pretest*

dan *posttest (within group)*.

HASIL

Karakteristik demografi subjek penelitian yang bekerja di RS Mitra Keluarga Bekasi selama rentang periode Januari sampai dengan April 2024 ini secara garis besar disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Demografi Responden

Karakteristik	n (%)	Rerata ± SD	Min.	Maks.
Usia		31,75 ± 4,71	23	39
Pekerjaan				
<i>Cleaning Service</i>	5 (13,9%)			
Perawat	3 (8,3%)			
Apoteker	6 (16,7%)			
Bidan	4 (11,1%)			
Analisis Lab	3 (8,3%)			
Dokter	8 (22,2%)			
Administrasi	4 (11,1%)			
Security	3 (8,3%)			
Paparan Matahari				
<6 jam/hari	30 (83,33%)			
>6 jam/hari	6 (16,67%)			
Riwayat Kehamilan				
0	11 (30,6%)			
1	7 (19,4%)			
2	9 (25,0%)			
3	7 (19,4%)			
4	2 (5,6%)			
Riwayat Keluarga				
Ya	21 (58,33%)			
Tidak	15 (41,67%)			

Tabel 2. Hasil Uji Normalitas Data

Variabel	Kelompok	Waktu	N	p	Keterangan
Keparahan	P1	<i>Pretest</i>	18	0,315	Normal
		<i>Posttest</i>	18	0,168	Normal
	P2	<i>Pretest</i>	18	0,320	Normal
		<i>Posttest</i>	18	0,764	Normal

N = jumlah sampel; p = taraf signifikansi, p>0,05 = distribusi normal

Tabel 3. Perbandingan Skor m-MASI *Pretest* dan *Posttest*

Variabel	Kelompok	Nilai Median Variabel		p
		<i>Pretest</i>	<i>Posttest</i>	
Keparahan	Kelompok P1	7,90	6,15	<0,001
	Kelompok P2	9,05	4,20	<0,001

p = taraf signifikansi

Data hasil penelitian berupa skor m-MASI kulit wajah pada masing-masing kelompok baik sebelum maupun sesudah perlakuan diuji normalitasnya dengan uji *Shapiro-Wilk*. Hasilnya menunjukkan bahwa data berdistribusi normal ($p>0,05$).

Analisis komparasi nilai *pretest* dan *posttest* kemudian dilakukan untuk mengetahui efek masing-masing perlakuan terhadap skor keparahan melasma. Hasil analisis kemaknaan dengan uji Wilcoxon disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3 menunjukkan bahwa pada kelompok krim hidrokuion 2% dan plasebo (P1) terjadi penurunan skor keparahan melasma

yang signifikan ($p<0,05$) setelah 8 minggu perlakuan. Hal yang sama dapat diamati pada kelompok krim hidrokuion 2%, kafein 3%, dan asam hialuronat 0,01% (P2), yaitu terjadi penurunan skor keparahan melasma yang signifikan ($p<0,05$) setelah 8 minggu perlakuan. Perbandingan nilai *posttest* antar kelompok kontrol dan perlakuan digunakan untuk membandingkan efektivitas kedua terapi. Analisis komparasi bertujuan untuk membandingkan nilai keparahan melasma antar kelompok sesudah perlakuan selama 8 minggu (*posttest*). Hasil analisis kemaknaan diuji dengan uji Mann Whitney karena skala data ordinal (skoring) disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Perbandingan Variabel Penelitian Sesudah Perlakuan (*posttest*)

Variabel	Kelompok	Median	p
Keparahan	Kelompok P1	6,15	0,001
	Kelompok P2	4,20	

p = taraf signifikansi

Hasil penelitian pada Tabel 4 menunjukkan bahwa median skor keparahan melasma sesudah perlakuan (*posttest*) pada kelompok P1 lebih tinggi signifikan dibandingkan dengan kelompok P2 (skor 6,15 vs skor 4,20; $p<0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa kedua variabel penelitian memiliki efektivitas yang berbeda, yaitu efektivitas hidrokuinon 2%, kafein 3% dan asam hialuronat 0,01% lebih baik dibandingkan hidrokuinon 2% dan plasebo dalam menurunkan keparahan melasma.

DISKUSI

Proses penuaan, khususnya pada perempuan, sangat erat kaitannya dengan estetika. Kulit merupakan bagian tubuh manusia

paling luar yang berperan penting, baik ditinjau dari segi kesehatan maupun dari segi kecantikan. Seiring dengan penuaan terjadi peningkatan risiko melasma. Populasi Asia, khususnya, menganggap kelainan pigmentasi seperti melasma lebih penting dalam proses penuaan dibandingkan dengan munculnya kerutan wajah.²³

Penelitian ini menggunakan modalitas tambahan berupa kafein dan asam hialuronat. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa terapi hidrokuinon konsentrasi 2% saja selama 8 minggu dapat memperbaiki skor m-MASI. Hidrokuinon paling sering digunakan pada konsentrasi 2-4% pada praktek klinik, dan penelitian telah menunjukkan bahwa kondisi

hiperpigmentasi dapat dikurangi dengan sangat baik oleh hidrokuinon konsentrasi 2%, namun pemberian konsentrasi yang lebih tinggi (4%) dapat menghasilkan penurunan kondisi hiperpigmentasi yang lebih cepat.²⁴ Terlepas dari itu, meskipun konsentrasi yang lebih tinggi cenderung lebih efektif, konsentrasi 4% lebih berpeluang untuk menyebabkan efek samping seperti iritasi kulit.²⁵

Penambahan suplementasi kafein 3% dan asam hialuronat 0,01% pada penelitian ini secara signifikan meningkatkan efektivitas terapi melasma dengan durasi waktu pemberian yang serupa. Kafein semakin banyak digunakan dalam kedokteran kecantikan dan sebagai bahan dasar dalam kosmetik karena aktivitas biologisnya yang tinggi dan kemampuannya untuk menembus penghalang kulit. Formulasi kafein topikal yang tersedia secara komersial biasanya mengandung 3% kafein.¹³ Kafein banyak digunakan untuk kecantikan karena kapasitas antioksidan.¹² Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kopi robusta yang dioleskan dalam bentuk gel dapat mencegah hiperpigmentasi pada tikus yang diinduksi sinar UV-B dengan efektivitas yang sama dengan gel asam kojat konsentrasi 2%.²⁶ Namun hingga saat ini, belum terdapat penelitian yang menggunakan kafein secara topikal untuk terapi melasma, sehingga hasil penelitian ini merupakan hasil penelitian pertama yang membuktikan peran kafein topikal dalam terapi melasma.

Mekanisme kerja anti-hiperpigmentasi dari kafein telah diteliti sebelumnya dengan menggunakan pendekatan bioinformatika. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa

kafein dapat menghambat tirosinase, enzim yang berperan penting dalam proses melanogenesis. Hal ini mengindikasikan bahwa kafein memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan hidrokuinon dalam mengobati hiperpigmentasi. Mekanisme penghambatan tirosinase oleh kafein terjadi akibat terbentuknya kompleks protein-ligan stabil yang disebut kompleks enzim-kafein. Adanya kompleks ini menyebabkan terhambatnya reaksi enzimatik sehingga proses melanogenesis tidak dapat memasuki tahap selanjutnya.²⁷

Asam hialuronat dalam kedokteran estetik berfungsi sebagai humektan (zat higroskopis yang digunakan untuk menjaga kelembaban) yang menarik dan mengikat air, membentuk hidrogel untuk mengembalikan kelembapan kulit, dan mencegah penguapan air ke seluruh epidermis, sehingga meningkatkan hidrasi kulit.²⁸ Pemberian HA secara signifikan mengurangi pigmentasi kulit, yaitu pengurangan sel dengan kandungan melanin sebesar 16%.²¹ Uji coba *single-blind terkontrol* plasebo yang dilakukan oleh Ibrahim, et al. menemukan bahwa krim yang mengandung HA dapat mengobati melasma dengan perlakuan selama 12 minggu. Asam hialuronat (HA) memiliki efek samping yang lebih sedikit dan tingkat kekambuhan lebih rendah dibandingkan dengan hidrokuinon saja setelah pengobatan melasma selama 12 minggu. Penelitian tersebut mengungkapkan bahwa hal ini terkait dengan efek pelembab dan anti-inflamasi dari asam hialuronat.²² Penambahan asam hialuronat pada terapi berbasis hidrokuinon sudah cukup memberikan efek dengan perlakuan selama 8 minggu yang mengindi-

kasikan asam hialuronat dapat meningkatkan efisiensi terapi melasma. Penelitian menunjukkan bahwa campuran bahan aktif seperti seperti hidrokuinon, arbutin, sistein, dan asam kojik dengan asam hialuronat menunjukkan keunggulan yang jelas dibandingkan asam hialuronat sebagai monoterapi.²⁹

Terapi kombinasi obat saat ini telah banyak digunakan untuk mengobati hiperpigmentasi. Hal ini karena jalur sintesis melanin adalah proses yang kompleks dan bertahap; oleh karena itu, beberapa agen topikal dapat digunakan bersama-sama untuk bertindak pada tahapan melanogenesis yang berbeda. Kombinasi agen topikal diharapkan dapat mentarget dari jalur yang berbeda untuk efek sinergi, atau kadang-kadang digunakan juga untuk tujuan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan dari obat lain. Beberapa kombinasi topikal telah diteliti dan bahkan dipasarkan oleh berbagai perusahaan farmasi. Hidrokuinon merupakan komponen yang paling banyak digunakan untuk kombinasi dengan beberapa agen lainnya seperti asam kojat, asam glikolat, asam azelaic, atau kortikosteroid. Kombinasi ini terbukti lebih efektif secara terapeutik dibandingkan hidrokuinon saja.³⁰ Penelitian ini mendapatkan kombinasi agen baru yang efektif untuk meningkatkan efisiensi anti-hiperpigmentasi, yaitu krim hidrokuinon 2%, kafein 3%, dan asam hialuronat 0,01%. Perlakuan selama 8 minggu dengan kombinasi tersebut sudah cukup untuk mengurangi skor m-MASI.

SIMPULAN

Pemberian hidrokuinon, asam hialuronat, dan kafein topikal pada pasien melasma

dapat memperbaiki skor M-MASI lebih baik dibandingkan pemberian hidrokuinon saja. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jangka waktu yang lebih lama dan variasi konsentrasi yang lebih luas untuk mengetahui jangka waktu dan konsentrasi efektif pemberian kombinasi hidrokuinon, asam hialuronat, dan kafein topikal untuk memberikan hasil maksimal terhadap penurunan skor m-MASI kulit wajah, sekaligus untuk menentukan potensi efek samping yang mungkin timbul khususnya untuk tipe kulit sensitif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Piętowska Z, Nowicka D, Szepietowski JC. Understanding melasma-How can pharmacology and cosmetology procedures and prevention help to achieve optimal treatment results? A narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep;19(19):12084.
2. Platsidaki E, Efstathiou V, Markantoni V, Kouris A, Kontochristopoulos G, Nikolaidou E, et al. Self-esteem, depression, anxiety and quality of life in patients with melasma living in a sunny Mediterranean area: Results from a prospective cross-sectional study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 May;13(5):1127–36.
3. Del Bino S, Duval C, Bernerd F. Clinical and biological characterization of skin pigmentation diversity and its consequences on UV impact. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep;19(9):2668.
4. Afriliana L, Budipradigda L, Djamiatun K. The effect of tomato extract supplementation to Interleukin-17 serum level in women with melasma. *Int J Pharm Res*. 2020 Dec;12(04):3660–6.
5. Aditya R. Validity and reliability of melasma quality of life scale questionnaire in Bahasa Indonesia for female patients. *J Gen - Proced Dermatology Venereol Indones*. 2020 Jun;4(2).
6. Desai SR. Hyperpigmentation therapy: A review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014 Aug;7(8):13–7.
7. Schwartz C, Jan A, PM Z. Hydroquinone. *Statpearls [Internet]*. 2023.

8. Bagherani N, Gianfaldoni S, Smoller G. An overview on melasma. *J Pigment Disord*. 2015;2(10).
9. Zaleski L, Fabi S, Goldman MP. Treatment of melasma and the use of intense pulsed light: A review. *J Drugs Dermatol*. 2012 Nov;11(11):1316–20.
10. Rodak K, Kokot I, Kratz EM. Caffeine as a factor influencing the functioning of the human body—friend or foe? *Nutrients*. 2021 Sep;13(9):3088.
11. Ősz BE, Jıtcă G, Ștefănescu RE, Pușcaș A, Tero-Vescan A, Vari CE. Caffeine and its antioxidant properties—it is all about dose and source. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct;23(21):13074.
12. Lestari W, Hasballah K, Listiawan MY, Sofia S. Coffee by-products as the source of antioxidants: A systematic review. *F1000Research*. 2022 Feb;11:220.
13. Wu H, Kong L, Cheng Y, Zhang Z, Wang Y, Luo M, et al. Metallothionein plays a prominent role in the prevention of diabetic nephropathy by sulforaphane via up-regulation of Nrf2. *Free Radic Biol Med*. 2015 Dec;89:431–42.
14. Rosado C, Tokunaga VK, Sauce R, De Oliveira CA, Sarruf FD, Parise-Filho R, et al. Another reason for using caffeine in dermocosmetics: Sunscreen adjuvant. *Front Physiol*. 2019 May;10.
15. Fukushima Y, Takahashi Y, Kishimoto Y, Taguchi C, Suzuki N, Yokoyama M, et al. Consumption of polyphenols in coffee and green tea alleviates skin photoaging in healthy Japanese Women. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020 Feb;13:165–72.
16. Oh JH, Kim YK, Jung JY, Shin J Eun, Chung JH. Changes in glycosaminoglycans and related proteoglycans in intrinsically aged human skin in vivo. *Exp Dermatol*. 2011 May;20(5):454–6.
17. Cui Y, Wang F, Voorhees JJ, Fisher GJ. Rejuvenation of aged human skin by injection of cross-linked hyaluronic acid. *Plast Reconstr Surg*. 2021 Jan;147(1S-2):43S-49S.
18. Sundaram H, Shamban A, Schlessinger J, Kaufman-Janette J, Joseph JH, Lupin M, et al. Efficacy and safety of a new resilient hyaluronic acid filler in the correction of moderate-to-severe dynamic perioral rhytides: A 52-week prospective, multi-center, controlled, randomized, evaluator-blinded study. *Dermatologic Surg*. 2022 Jan;48(1):87–93.
19. Alessandrini A, Tretyakova K. The rejuvenating effect and tolerability of an auto-cross-linked hyaluronic acid on décolletage: A pilot prospective study. *Aesthetic Plast Surg*. 2018 Apr;42(2):520–9.
20. Ayatollahi A, Firooz A, Samadi A. Evaluation of safety and efficacy of booster injections of hyaluronic acid in improving the facial skin quality. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Sep;19(9):2267–72.
21. Siquier-Dameto G, Boisnic S, Boadas-Vaello P, Verdú E. Anti-aging and depigmentation effect of a hyaluronic acid mechanically stabilized complex on human skin explants. *Polymers (Basel)*. 2023 May;15(11):2438.
22. Ibrahim ZA, Gheida SF, El Maghraby GM, Farag ZE. Evaluation of the efficacy and safety of combinations of hydroquinone, glycolic acid, and hyaluronic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2015 Jun;14(2):113–23.
23. Kang HY. Melasma and aspects of pigmentary disorders in Asians. *Ann Dermatol Venereol*. 2012 Dec;139:S144–7.
24. Sarkar R, Arora P, Garg Kv. Cosmeceuticals for hyperpigmentation: What is available? *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(1):4.
25. Fabian IM, Sinnathamby ES, Flanagan CJ, Lindberg A, Tynes B, Kelkar RA, et al. Topical hydroquinone for hyperpigmentation: a narrative review. *Cureus*. 2023 Nov;
26. Elfiah U, Perdanakusuma DS, Saputro ID, Misnawi M. Anti-inflammation and anti-tyrosinase effect of Robusta coffee BP-42 extract gel on clinical appearance after skin grafting in Long Evans rats. *Res J Pharm Technol*. 2024 Feb;636–42.
27. Eun Lee K, Bharadwaj S, Yadava U, Gu Kang S. Evaluation of caffeine as inhibitor against collagenase, elastase and tyrosinase using in silico and in vitro approach. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2019 Jan;34(1):927–36.
28. Bazylevich A, Patsenker L, Aviel-Ronen S, Gellerman G. Hyaluronic acid drug conjugates for the treatment of skin hyperpigmentation. *J Mol Struct*. 2024 Feb;1297:136972.
29. Juncan AM, Moisă DG, Santini A, Morgovan C, Rus LL, Vonica-Țincu AL, et al. Advantages of hyaluronic acid and its combination with other bioactive ingredients in cosmeceuticals. *Molecules*. 2021 Jul;26(15):4429.

30. Nautiyal A, Wairkar S. Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021 Nov;34(6):1000–14.