

TELAAH PUSTAKA

**PEMANFAATAN MONOTERAPI DAN TERAPI KOMBINASI
VITAMIN C TOPIKAL DAN DERIVATNYA SEBAGAI AGEN PENCERAH KULIT:
A SCOPING REVIEW
(UTILIZATION OF MONOTHERAPY AND COMBINATION THERAPY
TOPICAL VITAMIN C AND ITS DERIVATIVES AS SKIN BRIGHTENING AGENTS:
A SCOPING REVIEW)**

Olivia Puteri Sakinah¹, Restu Nur Rohmah², Betty Ekawati Suryaningsih³, Rosmelia³

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Sleman,
Yogyakarta, Indonesia

²Puskesmas Sruweng, Kebumen, Jawa Tengah, Indonesia

³Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam
Indonesia, Sleman, Yogyakarta, Indonesia

Email korespondensi: rosmelia@uii.ac.id

ABSTRAK

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 seharusnya efektif dalam mencapai manfaat vitamin C pada kulit. Telaah ini bertujuan untuk mengetahui jenis, besar konsentrasi, dan bentuk vitamin C topikal dan derivatnya sebagai agen pencerah kulit manusia. 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, ScienceDirect, 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 tahun 2011–2021 dengan metode RCT dan non-RCT, baik *original article* maupun *grey literature*. Didapatkan hasil vitamin C (*L-ascorbic acid*) dan derivatnya (*palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid*, *tetrahexadecyl ascorbate*, dan *magnesium ascorbyl phosphate*) digunakan sebagai pencerah kulit pada kondisi normal, melasma, atau amyloidosis makular. Ditemukan beragam besar konsentrasi yang digunakan dari 2% hingga 30% dalam bentuk losio, krim, atau serum; serta disimpulkan bahwa penggunaan vitamin C topikal atau derivatnya dapat mencerahkan kulit wajah.

Kata kunci: pencerah kulit, topikal, vitamin C

ABSTRACT

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. This review aims to determine the type, concentration, and topical form of vitamin C and its derivatives as human skin lightening agents. 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 grey literature. The results obtain vitamin C (L-ascorbic acid) and its derivatives (palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid, tetrahexadecyl ascorbate, and magnesium ascorbyl phosphate) are used as skin lighteners 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; moreover, it's concluded that topical use of vitamin C or its derivatives can brighten facial skin.

Keywords: skin lightening, topical, vitamin C

PENDAHULUAN

Vitamin C merupakan salah satu agen antipigmentasi yang dapat menghambat produksi melanin.^{1,2} Vitamin C atau asam L-askorbik dalam bentuk topikal sering digunakan dalam praktik dermatologis, tetapi memiliki sifat hidrofilik dan tidak stabil sehingga mengakibatkan rendahnya penetrasi ke dalam kulit dikarenakan lapisan korneum yang bersifat hidrofobik. Selain itu, dapat teroksidasi menjadi asam dehidroaskorbat pada saat terpapar sinar matahari sehingga dibutuhkan pengontrolan stabilitas vitamin C. Saat ini, telah dikembangkan berbagai macam derivat vitamin C yang lebih stabil dibandingkan dengan asam askorbat dan memiliki sifat lipofilik sehingga lebih mudah terabsorpsi dalam kulit. Contoh

derivat vitamin C yaitu askorbil fosfat magnesium yang merupakan ester askorbil yang paling stabil.³

Berbagai masalah klinis seperti hiperpigmentasi pada kulit mendorong agar manfaat dari vitamin C maupun derivatnya dapat digunakan sebagai modalitas terapi. Bentuk vitamin C topikal dan derivatnya penting untuk dipetakan sehingga dapat digali konsep pemanfaatannya melalui pengumpulan data artikel yang sudah ada.⁴ Tujuan telaah pustaka ini adalah untuk mengetahui jenis, karakteristik, konsentrasi, serta hasil pemberian vitamin C topikal dan derivatnya sebagai agen pencerah kulit.

BAHAN DAN METODE

Artikel yang digunakan dalam *scoping review* ini merupakan artikel

dengan topik efek vitamin C dan derivatnya sebagai agen pencerah kulit. Artikel yang dipilih adalah *original article* dan *grey literature* dengan metode *randomized controlled trial* (RCT) maupun non-RCT. Artikel tersebut harus berbahasa Indonesia atau Inggris sesuai pemahaman penulis, serta telah dipublikasikan dalam rentang tahun 2011–2021. Kriteria eksklusi berupa artikel yang tidak menyediakan *full text* dan/atau artikel yang menggunakan subjek selain manusia. Pencarian artikel dilakukan menggunakan 7 database elektronik yakni *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *PubMed*, *ProQuest*, *EBSCOHost*, *Neliti*, dan *GARUDA* (Garba Rujukan Digital). Pada masing-masing laman *database*, dimasukkan kata kunci yang sesuai berdasarkan strategi pencarian *Boolean Operators*.

Pada laman *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *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 (2011–2021). 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.

Artikel diseleksi berdasarkan alur PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews*). 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.⁵

Ekstraksi data dilakukan 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*. Informasi yang didapat dari hasil ekstraksi ditinjau sesuai rumusan masalah penelitian ini dengan mencantumkan data menurut berupa penulis, tahun publikasi, lokasi pembuatan studi, tujuan, populasi studi dan ukuran sampel (jika ada), metode, tipe intervensi dan komparator (jika ada), hasil penelitian, dan hasil yang berhubungan dengan rumusan masalah *scoping review*.⁵

Artikel yang telah diekstraksi ditinjau kembali dan dimasukkan ke dalam item data yang terdiri dari variabel yang akan dianalisis sesuai tujuan *scoping review* berupa jenis dan konsentrasi vitamin C topikal dan derivatnya, serta durasi dan hasil pemberian intervensi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Artikel yang didapat sebagai hasil pencarian selanjutnya dimasukkan ke dalam Mendeley dan dilakukan skrining (Gambar 1). Sebanyak 13 artikel dilakukan pencatatan karakteristik dan dijelaskan mengenai data yang berhubungan dengan pertanyaan dan tujuan studi (Tabel 1).

Dari 13 artikel RCT dan non-RCT yang dianalisis, terdapat 10 artikel yang membahas gambaran vitamin C topikal (*L-ascorbic acid*) dan 3 artikel yang membahas derivat vitamin C topikal (*palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid*, *tetrahexadecyl ascorbate*, dan *magnesium ascorbyl phosphate*) sebagai pencerah kulit. 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, *et al* (2013) berupa rasa terbakar dan eritema setelah penggunaan vitamin C 2,5%.⁶

Berdasarkan *review* pada 13 artikel, 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). Meskipun bukan merupakan vitamin C murni atau *L-ascorbic acid*, ketiga bentuk derivat ini terbukti dapat memberikan perbaikan pada hiperpigmentasi kulit. Hasil yang diberikan pada setiap artikel yang menggunakan derivat vitamin C yaitu pada intervensi menggunakan krim palm-KVK-AA 0,075% terbukti dapat memberikan hasil depigmentasi kulit setelah 8 minggu intervensi.⁷ Selain itu, intervensi serum THD askorbat 30% menunjukkan perbaikan hiperpigmentasi dan kemerahan selama 3 bulan pemakaian serum.⁸ Intervensi krim MAP selama 12 minggu juga terbukti dapat memberikan perbaikan pada pasien melasma dengan melihat adanya penurunan signifikan rerata hemi-MASI kulit pasien.⁹

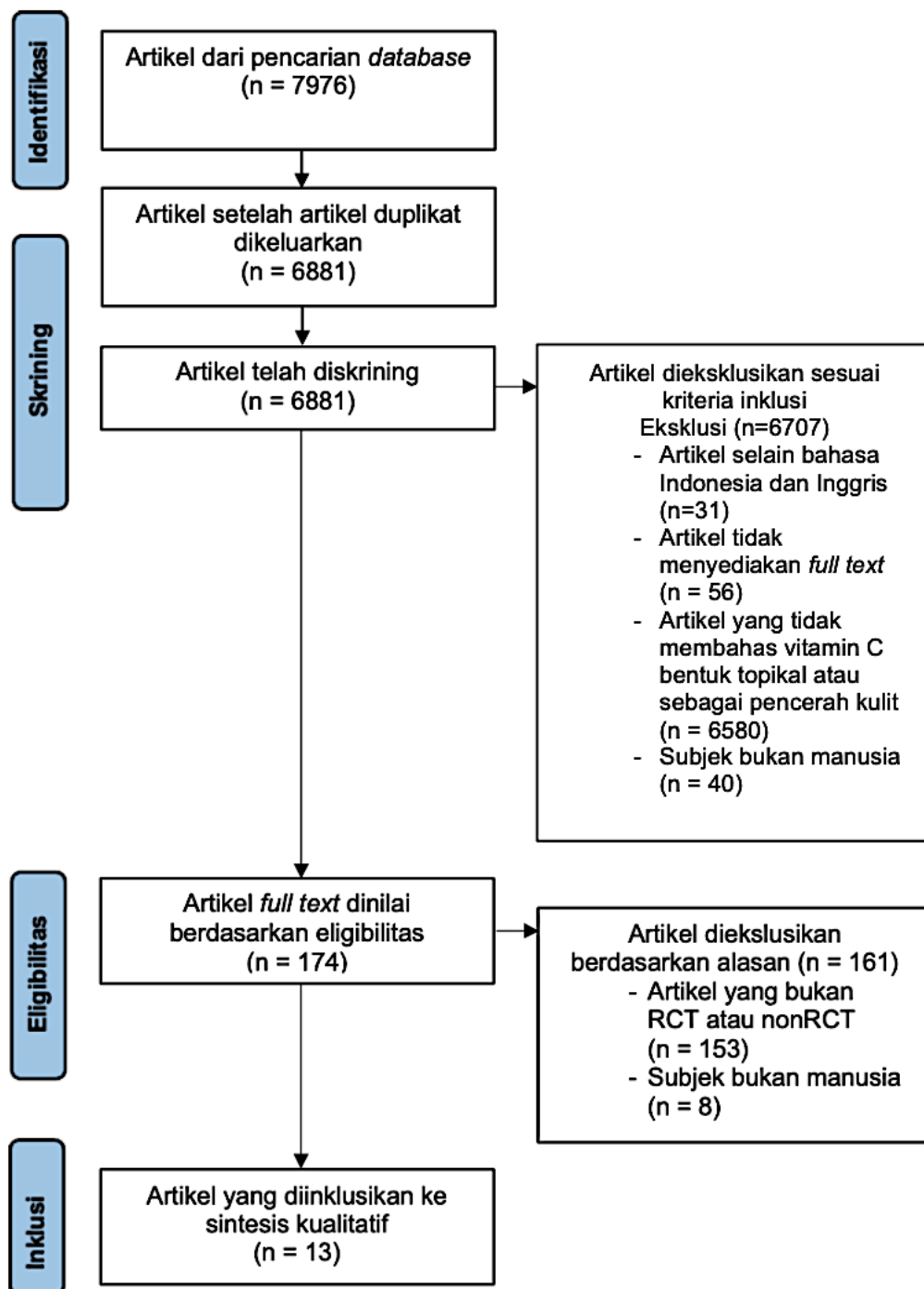
Selain itu, derivat vitamin C seperti palm-KVK-AA memiliki stabilitas dan penetrasi pada kulit yang lebih baik dibandingkan *L-ascorbic acid*.⁷ Pada uji *in vitro* menggunakan model kulit manusia,

intervensi THD askorbat 30% terbukti 10 kali lebih cepat dalam penetrasi stratum korneum dibandingkan *L-ascorbic acid* 20% setelah 6 dan 24 jam pengaplikasian.⁸ Derivat vitamin C lain yang digunakan adalah *magnesium L-ascorbyl 2-phosphate* (MAP) yang bersifat paling stabil, juga *ascorbyl 2-phosphate 6-palmitate* dan *ascorbyl 6-palmitate*, yang stabil dalam formulasi khususnya pada pH netral.¹⁰ Oleh karena itu, ketidakstabilan asam askorbat, khususnya dalam larutan air, dapat ditangani dengan penggunaan MAP.

Berdasarkan review pada 13 artikel, bentuk topikal yang digunakan berupa krim, serum, solusio, dan losio. Seluruh bentuk topikal tersebut dapat diabsorpsi dengan baik pada kulit. 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 terpenuhinya kriteria tersebut, absorpsi efektif kandungan vitamin C pada kulit dapat tercapai.

Pada *scoping review* ini, didapatkan 13 studi menggunakan beragam konsentrasi vitamin C dan derivatnya dalam mencerahkan kulit. Konsentrasi yang digunakan adalah 2%, 2,5%, 10%, dan 20%. 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 vitamin C topikal dengan konsentrasi kurang dari 10% memiliki kandungan kombinasi lain sehingga dapat memaksimalkan efek pencerah kulit.



Gambar 1 Hasil seleksi artikel.

Tabel 1 Hasil ringkasan artikel

No.	Penulis (tahun)	Intervensi		Hasil	Keterangan
		Jenis & konsentrasi vitamin C topikal	Durasi		
1.	Sobhi, <i>et al</i> (2012)	Solusio vitamin C 10% nanosome dengan iontophoresis	6 sesi	a. Perbaikan pada melasma (penurunan signifikan rata-rata skor MASI)	Kombinasi dengan proteoglikan, vitamin A dan E ¹¹
2.	Monteiro, <i>et al</i> (2013)	Krim vitamin C 2,5%	Setiap malam selama 12 minggu	a. Perbaikan pada melasma (penurunan signifikan skor MASI) b. Efek samping eritema (tidak signifikan)	Kombinasi dengan <i>kojic acid</i> 0,75% ¹²
3.	Sardesai, <i>et al</i> (2013)	Krim vitamin C 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% ⁶
4.	Lee, <i>et al</i> (2015)	Losio vitamin C (<i>L-ascorbic acid</i>) 20%	4 sesi interval 1 bulan	a. Perbaikan pada melasma (respons baik dan <i>moderate</i> berdasarkan VAS)	Kombinasi dengan laser QS-Nd:YAG 1.064 nm ¹³
5.	Zhou, <i>et al</i> (2016)	Losio vitamin C 20%	4 minggu	a. Perbaikan pada melasma (penurunan rata-rata skor MASI)	Kombinasi dengan laser QSRL ¹⁴
6.	Kim, <i>et al</i> (2017)	Krim <i>palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid</i> 0,075%	2 kali sehari selama 8 minggu	a. Menunjukkan depigmentasi kulit (peningkatan skor parameter kecerahan <i>L* value</i> dengan Chromameter CR400 Minolta, Jepang) ⁷	—
7.	Sobhi, <i>et al</i> (2018)	Serum vitamin C 10%	4 sesi interval 4 minggu	a. Perbaikan pigmentasi pada amyloidosis makula	Kombinasi dengan laser CO ₂ fraksional ¹⁵
8.	Zasada, <i>et al</i> (2019)	Serum vitamin C (<i>L-ascorbic acid</i>) 20%	Setiap 10 hari selama 40 hari	a. Perbaikan warna kulit (penurunan nilai <i>mean</i> ± SD melanin dan eritema)	Kombinasi dengan meso-terapi tanpa jarum atau dengan jarum mikro ¹⁶
9.	Rattana-wiawatpong, <i>et al</i> (2020)	Serum vitamin C 20%	Setiap malam selama 8 minggu	a. Meningkatkan kecerahan kulit (penurunan signifikan indeks melanin yang diukur dengan Mexameter MX18®, Courage+ Khazaka Electronic GmbH, Jerman)	Kombinasi dengan <i>tocopheryl acetate</i> 1% dan kultur sel daun <i>Rubus idaeus</i> 0,0005% ¹⁷
10.	Aboul-Einien, <i>et al</i> (2020)	Krim <i>magnesium ascorbyl phosphate</i> (MAP)	12 minggu	a. Perbaikan pada melasma (penurunan signifikan rata-rata skor hemi-MASI) ⁹	—

No.	Penulis (tahun)	Intervensi		Hasil	Keterangan
		Jenis & konsentrasi vitamin C topikal	Durasi		
11.	Kelm, et al (2020)	Serum <i>tetrahexadecyl</i> (THD) <i>ascorbate</i> 30%	2 kali sehari selama 3 bulan	a. Perbaikan hiperpigmentasi dan kemerahan berdasarkan <i>Griffith's 10-point scale</i> ⁸ a. Peningkatan kecerahan kulit berdasarkan analisis fotografi sebelum perlakuan dan di minggu ke-12 dengan VISIA CR4.3, Canfield Scientific, NJ., Amerika Serikat ¹⁸	— Kombinasi dengan <i>hexylresorcinol</i> , <i>silymarin</i> , dan vitamin E 5% ¹⁸
12.	Draelos, et al (2020)	Vitamin C 20%	12 minggu	a. Perbaikan pada melasma (penurunan skor MASI)	Kombinasi dengan <i>glutathione</i> 2% ¹⁹
13.	Rinandari, et al (2021)	Serum vitamin C (<i>L-ascorbic acid</i>) 10%	—		

Seperti pada penelitian Sardesai, et al (2013) yang menggunakan krim vitamin C 2% dengan *kojic acid* 3%, yang terbukti efektif untuk perbaikan melasma.⁶ Asam *kojic* juga dapat mencegah aktivasi tirosinase sehingga menghambat pembentukan melanin pada kulit. Selain itu, penelitian Monteiro, et al (2013) yang menggunakan krim vitamin C 2,5% menunjukkan penurunan skor MASI yang signifikan sehingga menunjukkan perbaikan pada pasien melasma fasial.¹²

Penggunaan vitamin C topikal dengan kombinasi terapi laser dapat membantu 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 vitamin C topikal hingga ke dalam papila dermis.¹⁵ 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.¹⁴

KESIMPULAN

Scoping review ini memaparkan 13 studi menggunakan beragam bentuk serta konsentrasi vitamin C dan derivatnya dalam mencerahkan kulit. Bentuk topikal yang dapat diabsorpsi dengan baik pada kulit berupa krim, serum, solusio, dan losio.

Konsentrasi sediaan vitamin C (*L-ascorbic acid*) yang digunakan adalah 2%, 2,5%, 10%, dan 20%. Sedangkan derivatnya yaitu *palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid* sebesar 0,075% dan *tetrahexadecyl* (THD) *ascorbate* sebesar 30%. Untuk mencapai manfaat vitamin C pada kulit, produk topikal harus mengandung *L-ascorbic acid* dengan konsentrasi minimal 10%. Meskipun demikian, penggunaan vitamin C topikal dengan konsentrasi kurang dari 10% tetap dapat mencerahkan kulit jika dikombinasikan dengan modalitas terapi lain seperti *kojic acid*.

Perbaikan pigmentasi atau peningkatan kecerahan kulit tersebut didapatkan setelah pemakaian preparat topikal vitamin C selama 4-12 minggu, berdasarkan evaluasi secara klinis dengan skor MASI (*melasma area and severity index*), GAIS (*global aesthetic improvement scale*), atau *Griffith's 10 point scale*, maupun evaluasi secara objektif menggunakan instrumen *Mexameter*, *Chromameter*, dan *VISIA CR4.3*.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam proses publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Al-Niaimi F, Zhen Chiang NY. Topical Vitamin C and the Skin: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017; 10: 14–17.
2. Nokinsee D, Shank L, Lee VS, et al. Estimation of Inhibitory Effect against Tyrosinase Activity through Homology Modeling and Molecular Docking. *Enzyme Res* 2015; 2015: 1–12.
3. Telang P. Vitamin C in Dermatology. *Indian Dermatol Online J* 2013; 4: 143–146.
4. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBMI Evid Synth*; 18. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.11124/JBIES-20-00167.
5. Peters MDJ, Godfrey CM, McInerney P, et al. Methodology for JBI scoping reviews. *The Joanne Briggs Institute* 2015; 1–14.
6. Sardesai VR, Kolte JN, Srinivas BN. A Clinical Study of Melasma and a Comparison of the Therapeutic Effect of Certain Currently Available Topical Modalities for its Treatment. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 239.
7. Kim HM, An HS, Bae JS, et al. Effects of palmitoyl-KVK-L-ascorbic acid on

- skin wrinkles and pigmentation. *Arch Dermatol Res* 2017; 309: 397–402.
8. Kelm RC, Zahr AS, Kononov T, et al. Effective lightening of facial melasma during the summer with a dual regimen: A prospective, open-label, evaluator-blinded study. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19: 3251–3257.
 9. Aboul-Einien MH, Kandil SM, Abdou EM, et al. Ascorbic acid derivative-loaded modified aspasomes: formulation, in vitro, ex vivo and clinical evaluation for melasma treatment. *J Liposome Res* 2019; 30: 54–67.
 10. Ravetti S, Clemente C, Brignone S, et al. Ascorbic Acid in Skin Health. *Cosmetics* 2019, Vol 6, Page 58 2019; 6: 58.
 11. Sobhi RM, Sobhi AM. 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. *J Cosmet Dermatol* 2012; 11: 65–71.
 12. Monteiro RC, Kishore N, Bhat RM, et al. A comparative study of the efficacy of 4% hydroquinone vs 0.75% Kojic acid cream in the treatment of facial melasma. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 157.
 13. Lee MC, Chang CS, Huang YL, et al. 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 Med Sci* 2015; 30: 159–163.
 14. Zhou HL, Hu B, Zhang C. 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 Med Sci* 2016; 31: 991–995.
 15. Sobhi RM, Sharaoui I, El Nabarawy EA, et al. Comparative study of fractional CO2 laser and fractional CO2 laser-assisted drug delivery of topical steroid and topical vitamin C in macular amyloidosis. *Lasers Med Sci* 2018; 33: 909–916.
 16. Zasada M, Markiewicz A, Drożdż Z, et al. Preliminary randomized controlled trial of antiaging effects of l-ascorbic acid applied in combination with no-needle and microneedle mesotherapy. *J Cosmet Dermatol* 2019; 18: 843–849.
 17. Rattanawiwatpong P, Wanitphakdeedecha R, Bumrungpert A, et al. 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.

J Cosmet Dermatol 2020; 19: 671–676.

18. Draelos ZD, Diaz I, Cohen A, et al. A novel skin brightening topical technology. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19: 3280–3285.

19. Rinandari U, Dewi PF, Kusumawardani A, et al. Terapi L-Ascorbic Acid 10% dan Glutathione 2% Dibandingkan dengan Hidrokuinon 4% pada Pasien Melasma. *Jurnal Health Sains* 2021; 2: 1091–1108.