

REVIEW ARTIKEL: POTENSI TUMBUHAN SEBAGAI WHITENING AGENT

Mufidah Mawaddah, Yasmiwar Susilawati
Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinangor 45363
mufidahmawaddah@gmail.com

ABSTRAK

Produk *whitening agent* secara komersial tersedia untuk keperluan kosmetik agar mendapatkan penampilan kulit yang lebih cerah. *Whitening agent* ini bertindak pada berbagai tingkat produksi melanin di kulit. Banyak dari *whitening agent* tersebut yang dikenal sebagai inhibitor kompetitif tirosinase, enzim kunci dalam melanogenesis. Namun, produk *whitening agent* yang beredar di pasaran memiliki banyak efek samping yang membahayakan kulit sehingga perlu dilakukan pencarian *whitening agent* dari tumbuhan agar aman digunakan. Tumbuhan yang paling potensial untuk *whitening agent* yaitu Nangka (*Artocarpus heterophyllus*), Kayu Merbau (*Intsia palembanica*), dan Akar Manis (*Licorice Root*) karena banyak terdapat di Indonesia sehingga tumbuhan tersebut memungkinkan untuk dikembangkan menjadi produk *whitenig agent*. Selain itu, ekstrak tumbuhan seperti: Murbei (*Morus mongolica* Schneider), Alga Coklat (*Sargassum polycystum*), Kulit Batang Taya (*Nauclea subdita*), Alga Coklat (*Ecklonia stolonifera*), Bunga Dalea (*Dalea elegans*), Akar Murbei (*Morus lhou roots*), dan Akar Kesum atau Knotweed (*Polygonum cuspidatum roots*) telah terbukti efektif sebagai *whitening agent* karena memiliki aktifitas penghambatan enzim tirosinase yang berfungsi menurunkan pigmentasi kulit dengan interferensi pada proses pigmentasi.

Kata Kunci: *whitening agent*, tirosinase inhibitor, ekstrak tumbuhan

ABSTRACT

Commercial *whitening agent* products are available for cosmetic purposes in order to get a brighter skin appearance. This *whitening agent* acts at different levels of melanin production in the skin. Many of these *whitening agents* are known as competitive inhibitors of tyrosinase, a key enzyme in melanogenesis. However, products *whitening agent* on the market have many side effects that endanger the skin so it is necessary to search *whitening agent* from plants to be safe to use. The most potential plants for *whitening agent* are *Artocarpus heterophyllus*, Merbau Wood (*Intsia palembanica*), and *Licorice Root* because they are widely available in Indonesia so that they are possible to be isolated into *whitenig agent* products. In addition, plant extracts such as: Murbei (*Morus mongolica* Schneider), *Sargassum polycystum*, *Nauclea subdita*, *Ecklonia stolonifera*, *Dalea elegans*, *Morus lhou roots*, and *Knotweed* (*Polygonum cuspidatum roots*) has been proven effective as a *whitening agent* because it has inhibitory activity of tyrosinase enzyme that decreases skin pigmentation with interference in pigmentation process.

Keywords: *whitening agent*, tyrosinase inhibitor, plant extracts

Diserahkan: 5 Juli 2018, Diterima 5 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Produk *whitening agent* secara komersial tersedia untuk keperluan kosmetik agar mendapatkan penampilan kulit yang lebih cerah. *Whitening agent* tersebut juga digunakan untuk perawatan klinis gangguan pigmen seperti melasma atau hiperpigmentasi setelah inflamasi. Namun, *whitening agent* yang terdapat dalam produk kosmetik di pasaran terkadang memiliki efek samping yang membahayakan kulit sehingga sedang gencar dilakukan pencarian dan isolasi senyawa kimia alami yang mampu memodulasi metabolisme pigmentasi dengan signifikan. Karena itu, beberapa bahan kimia yang berasal dari tumbuhan telah diuji coba sebagai kosmetik dan produk farmaseutikal yang bekerja mencegah produksi berlebih dari melanin di lapisan epidermal atau sebagai *whitening agent* ^[1].

Whitening agent bekerja pada berbagai tingkat produksi melanin di kulit. Biasanya *whitening agent* ini bertindak sebagai inhibitor tirosinase, enzim yang penting pada melanogenesis. Selain itu, *whitening agent* atau agen pemutih ini juga bekerja sebagai penghambat pematangan enzim tirosinase atau menghambat pigmen granula (melanosom) dari melanosit ke keratinosit disekitarnya. ^[2] Berbagai jenis inhibitor tirosinase telah diuji sebagai cara

untuk mencegah overproduksi melanin dalam lapisan epidermis ^[3].

Tirosinase adalah enzim pembatas laju yang terkait dengan sintesis melanin dalam melanosit. Tirosinase mengandung monooxygenase dan mengkatalisis dua reaksi utama: monophenolase, hidroksilasi L-tirosinase dan difenolase, dan oksidasi L-DOPA (3,4-dihydroxyphenylalanine). Penghambatan aktivitas tirosinase (monophenolase dan diphenolase) akan menurunkan sintesis melanin ^[4].

Pada kulit, melanosit terletak di lapisan basal yang memisahkan dermis dan epidermis. Satu melanosit dikelilingi oleh sekitar 36 keratinosit. Bersama-sama, mereka membentuk unit epidermal melanin. Melanin diproduksi dan disimpan di dalam melanosit pada kompartemen melanosomal dan diangkut melalui dendrit ke lapisan keratinosit. Pigmen melanin adalah sebuah polimer yang diproduksi di dalam melanosom dan disintesis dari asam amino L-tirosin yang dikonversi oleh enzim tirosinase menjadi dopakuinon ^[5].

Melanin dilaporkan memiliki fungsi fotoprotektif di kulit manusia. Pada beberapa kasus, perubahan warna kulit yang tidak diinginkan atau hiperpigmentasi dapat menyebabkan masalah estetika. Hal ini dikarenakan pembentukan melanin merupakan faktor penting bagi perkembangan warna kulit manusia,

penghambatan pembentukan melanin dapat menyebabkan berkurangnya kegelapan kulit. Pembentukan melanin dalam tubuh manusia dapat dihambat dengan beberapa mekanisme, termasuk menggunakan agen antioksidan, penghambatan migrasi melanin dari sel ke sel dan aktivitas hormonal, serta penghambatan tirosinase secara langsung [6,7].

Cara kerja penghambatan tirosinase sintetis dan alami baru-baru ini ditinjau dalam beberapa makalah [8,9,10]. Inhibitor tirosinase dapat diklasifikasikan sebagai inhibitor kompetitif, tidak kompetitif, tipe campuran dan inhibitor non-kompetitif [8,9,10]. Sifat penghambatan tirosinase dapat diungkapkan dengan mengukur kinetika penghambatan enzim menggunakan plot Lineweaver-Burk dengan berbagai konsentrasi L-DOPA sebagai substrat. Pengetahuan tentang jenis penghambatan enzim tirosinase ini mungkin penting untuk mencapai efek pencerah kulit yang lebih baik karena perawatan gabungan dapat menghasilkan efek sinergis. Ini telah ditunjukkan dalam kasus inhibitor tirosinase kompetitif, arbutin dan inhibitor nonkompetitif, aloesin [9,11]. Sebagian besar inhibitor tirosinase menunjukkan penghambatan secara reversibel. Pada penghambatan yang ireversibel, ikatan kovalen dengan enzim dapat menyebabkan inaktivasi dengan mengubah situs aktif

enzim dan atau dengan perubahan konformasi pada molekul protein [10].

METODE

Metode yang digunakan dalam menulis *review* artikel ini yaitu dengan studi literatur menggunakan sumber data primer berupa hasil penelitian yang dipublikasikan dalam jurnal nasional maupun internasional.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Nangka (*Artocarpus heterophyllus*)

Ekstrak dari nangka menunjukkan aktivitas penghambatan tirosinase yang kuat (lebih dari 80% pada 100µg /ml) serupa dengan kontrol positif, asam kojat. Pada nangka, ekstrak dari getah kayunya menunjukkan aktivitas penghambatan yang lebih kuat daripada empulur. Chlorophorin diisolasi sebagai salah satu dari senyawa aktif dalam getah kayu *Artocarpus heterophyllus*. Kandungan chlorophorin dalam getah kayu lebih tinggi dibandingkan dalam empulur [12,13]. *Artocarpus* mengandung senyawa yang terbukti memiliki aktivitas kuat terhadap penghambatan enzim tirosinase, yaitu: artocarpfuranol, artocarpesin, steppogenin, norartocarpetin, artocarpanone, artocarpin, dan isoartocarpesin. Nilai IC₅₀ artocarpus lebih rendah 50 µm, lebih poten dibandingkan dengan asam kojat (IC₅₀)= 71,6 µm). Pengujian ekstrak artocarpus juga terbukti efektif sebagai antibrowning agent pada makanan [14].

Kayu Merbau (*Intsia palembanica*)

Ekstrak merbau (*Intsia palembanica*) yang diekstraksi menggunakan metanol dan 50% etanol merupakan ekstrak yang paling poten sebagai inhibitor tirosinase (bekerja menghambat monophenolase dan diphenolase). Berdasarkan tirosinase (monophenolase) inhibitor, ekstrak *I. palembanica* yang diekstraksi menggunakan metanol memiliki nilai IC_{50} : 10,4 $\mu\text{g/mL}$ dan ekstrak 50% etanol sebesar 14,8 $\mu\text{g/mL}$. Nilai IC_{50} dari ekstrak *I. palembanica* tidak memiliki perbedaan signifikan jika dibandingkan dengan asam kojat sebagai kontrol positif (IC_{50} : 11,3 $\mu\text{g/mL}$) [3]. Pada penelitian lain dilakukan analisis lebih lanjut terhadap isolasi senyawa flavonol dalam *I. palembanica* yang memiliki efek paling baik dalam penghambatan tirosinase dan diperoleh bahwa robidanol merupakan senyawa yang paling poten untuk menghambat tirosinase dengan nilai IC_{50} monophenolase sebesar 8,7 μm ; diphenolase 26,6 μm . Senyawa ini mampu menghambat sintesis melanin 46,2% dibandingkan dengan kontrol (pada konsentrasi 100 μm). Sehingga dapat disimpulkan bahwa robidanol adalah senyawa yang paling baik sebagai agen pemutih [4].

Akar Manis (Licorice Root)

Efek ekstrak akar manis pada aktivitas tirosinase lebih tinggi dari yang diharapkan dari tingkat glabridin dalam ekstrak. Hasil

menunjukkan bahwa glabrene dan isoliquiritigenin (2',4',4-trihydroxy-chalcone) dalam ekstrak licorice, keduanya dapat menghambat aktivitas tirosinase mono dan diphenolase. Nilai IC_{50} untuk glabrene dan isoliquiritigenin masing-masing 3,5 dan 8,1 μm , ketika tirosin digunakan sebagai substrat. Efek glabrene dan isoliquiritigenin pada aktivitas tirosinase tergantung dosis dan berkorelasi dengan kemampuan mereka untuk menghambat pembentukan melanin dalam melanosit. Ini adalah studi pertama yang menunjukkan bahwa glabrene dan isoliquiritigenin memiliki berbagai tingkat penghambatan pada biosintesis melanin melalui penghambatan tirosinase, maka isoflavones dan chalcones dapat berfungsi sebagai kandidat agen pencerah kulit [15].

Murbei (*Morus mongolica* Schneider)

Untuk menemukan inhibitor tirosinase baru dan efek residu prenil pada molekul flavonoid, delapan prenil dan tiga sintetis flavonoid vinil diuji terkait efek penghambatan mereka terhadap aktivitas tirosinase. Dari hasil pengujian, kuwanon C, papyriflavonol A, sanggenon D dan sophoflavescenol ditemukan memiliki aktivitas penghambatan yang cukup besar. Terutama, sanggenon D yang merupakan senyawa hasil isolasi dari batang akar simplisia *Morus mongolica* Schneider (Moraceae) telah terbukti sebagai inhibitor poten terhadap aktifitas tirosinase (IC_{50} =

7.3 μM), dibandingkan dengan senyawa referensi, asam kojat ($\text{IC}_{50} = 24,8 \mu\text{M}$) [16].

Alga Coklat (*Sargassum polycystum*)

Ekstrak etanol dari *Sargassum polycystum* (alga) dan fraksinya memiliki sedikit atau tidak ada efek penghambatan pada aktivitas tirosinase jamur. Namun, saat diuji pada tirosinase seluler, ekstrak etanol dan fraksi heksana menunjukkan aktifitas yang signifikan terhadap penghambatan tirosinase seluler. Dengan demikian, fraksi heksana dapat bermanfaat untuk mengobati hiperpigmentasi dan sebagai agen pemutih kulit dalam kosmetik [17].

Kulit Batang Taya (*Nauclea subdita*)

Uji aktivitas enzim tirosinase inhibitor dari ekstrak kulit batang taya dilakukan menggunakan pembanding yaitu asam kojat. Nilai IC_{50} dari ekstrak kulit batang taya dengan L-tyrosine yaitu sebesar 568.58 $\mu\text{g/mL}$ dan L-DOPA sebesar 1374.69 $\mu\text{g/mL}$. Apabila dibandingkan dengan asam kojat yang memiliki nilai IC_{50} 15.69 $\mu\text{g/mL}$ dengan L-tyrosine dan 61.38 $\mu\text{g/mL}$ dengan L-DOPA maka terbukti kulit batang taya dapat menghambat secara langsung aktivitas tirosinase pada proses melanogenesis [18].

Alga Coklat (*Ecklonia stolonifera*)

Senyawa yang diisolasi dari *Ecklonia stolonifera* (ganggang coklat) yaitu: phloroglucinol, eckstolonol, eckol, phlorofucofuroeckol A, dan dieckol. Senyawa tersebut ditemukan mampu

menghambat oksidasi L-tirosin yang dikatalisis oleh jamur tirosinase dengan nilai IC_{50} masing-masing sebesar 92,8 $\mu\text{g/mL}$; 126 $\mu\text{g/mL}$, 33,2 $\mu\text{g/mL}$; 177 $\mu\text{g/mL}$; dan 2,16 $\mu\text{g/mL}$. Dari nilai IC_{50} tersebut dibandingkan dengan asam kojat dan arbutin (standar) menunjukkan aktivitas tiga kali lebih kuat menghambat enzim tirosinase. Penelitian ini menunjukkan bahwa turunan phloroglucinol, senyawa alami yang ditemukan dalam ganggang coklat, dapat terlibat dalam kontrol pigmentasi pada tumbuhan dan organisme lain melalui penghambatan aktivitas tirosinase menggunakan L-tyrosine sebagai substrat [19].

Bunga Dalea (*Dalea elegans*)

Tanaman *Dalea elegans* memiliki senyawa aktif 6-isoprenoidsubstituted flavonone yang dinamakan sebagai dalenin, menunjukkan aktivitas penting dalam menghambat tirosinase menggunakan L-tirosin atau L-DOPA sebagai substrat dengan nilai IC_{50} masing-masing 0,26 μM dan 18,61 μM . Ini berarti bahwa flavanon memiliki kemampuan 52 dan 495 kali lebih efektif sebagai inhibitor monofenolase dibandingkan dari hidrokuinon dan asam kojat. Dengan L-DOPA sebagai substrat, senyawa 1 menunjukkan dirinya 59 kali lebih efektif dalam menghambat enzim tirosinase daripada hydroquinone dan menunjukkan

tingkat efektivitas yang sama seperti asam kojat. Ditemukan bahwa flavanon bertindak sebagai inhibitor enzim yang reversibel dan inhibitor non-kompetitif dengan l-tirosin atau l-DOPA sebagai substratnya [20].

Akar Murbei (*Morus lhou roots*)

Dua belas senyawa polifenol yang memiliki sifat penghambatan tirosinase diisolasi dari ekstrak metanol (95%) *Morus lhou*. Senyawa yang diisolasi terdiri dari empat flavanon, empat flavon, dan empat fenilbenzofuran. Senyawa tersebut dievaluasi untuk penghambatan monophenolase dan diphenolase, kemudian diidentifikasi karakteristik struktural yang diperlukan untuk penghambatan tirosinase. Diamati bahwa semua senyawa induk: flavanon, flavon, fenilbenzofuran yang memiliki gugus resorsinol tidak tersubstitusi merupakan inhibitor aktivitas monophenolase yang sangat efektif (nilai IC_{50} 1,3 μ M; 1,2 μ M; dan 7,4 μ M). Potensi inhibitor berkurang dengan substitusi alkil pada cincin aromatik atau fungsi hidroksil. Menariknya, senyawa flavon terbukti hanya memiliki aktivitas penghambatan monophenolase, tetapi flavanon dan fenilbenzofuran dapat menghambat difenolase serta monophenolase secara signifikan [21].

Akar Kesum atau Knotweed (*Polygonum cuspidatum roots*)

Empat senyawa anthraquinones yaitu: physcion, emodin, citreorosein dan anthraglycoside B, serta dua senyawa stilbenes: resveratrol, dan piceid diisolasi dari akar *Polygonum cuspidatum*. Senyawa bioaktif ini dianalisis untuk potensi antitirosinase. Tidak ada aktivitas antitirosinase terdeteksi dengan pengobatan menggunakan stilbenes [22]. Disisi lain, anthraquinones menunjukkan penghambatan moderat terhadap tirosinase. Physcion menunjukkan penghambatan tirosinase paling kuat di antara empat antrakuinon yang dianalisis, yang sebanding dengan asam kojat. Kemampuan antrakuinon untuk menembus kulit juga diuji. Berdasarkan aktivitas termodinamika yang sama, physcion menunjukkan permeasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan emodin (48 kali lipat), sehingga physcion merupakan kandidat kuat untuk penggunaan pada kulit. Sebagai inhibitor tyrosinase alami, antrakuinon dari *P. cuspidatum* mungkin berguna sebagai *whitening agent* untuk menghambat enzim tirosinase [23].

SIMPULAN

Dapat disimpulkan dari berbagai tumbuhan diatas, maka yang paling potensial untuk *whitening agent* yaitu Nangka (*Artocarpus heterophyllus*), Kayu Merbau (*Intsia palembanica*), dan Akar Manis (*Licorice*

Root) karena banyak terdapat di Indonesia sehingga tumbuhan tersebut potensial untuk dijadikan sebagai *whitenig agent* dalam produk kosmetik. Selain itu, ekstrak tumbuhan seperti: Murbei (*Morus mongolica* Schneider), Alga Coklat (*Sargassum polycystum*), Kulit Batang Taya (*Nauclea subdita*), Alga Coklat (*Ecklonia stolonifera*), Bunga Dalea (*Dalea elegans*), Akar Murbei (*Morus lhou* roots), dan Akar Kesum atau *Knotweed* (*Polygonum cuspidatum* roots) telah terbukti efektif sebagai *whitening agent* karena memiliki aktifitas penghambatan enzim tirosinase sehingga penggunaan *whitening agent* alami ini lebih aman dibandingkan dengan produk *whitening agent* sintetik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis kepada dosen pembimbing, Dr. Yasmiwar Susilawati, M.Si., Apt dan dosen mata kuliah metodologi penelitian dan biostatistika, Rizky Abdullah, Ph.D, Apt. Serta keluarga dan sahabat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khan, M. T. 2012. Novel tyrosinase inhibitors from natural resources – their computational studies. *Curr Med Chem.*, Vol. 19(14): 2262-72.
2. Smit, Nico; Vicanova, Jana; Stan Pavel. 2009. The Hunt for Natural Skin Whitening Agent. *International Journal of Molecular Science.*, Vol 10, 5326-5349.
3. Batubara, I., et-al. 2010. Potency of Indonesian Medicinal Plants as

- Tirosinase Inhibitor and Antioxidant agent. *Journal of Biological Science.*, Vol 10 (2): 138-144.
4. I, Batubara., et-al. 2011. Flavonoid from *Intsia palembanica* as Skin Whitening Agent. *Journal of Biological Sciences.*, Vol 11 (8): 475-480.
5. Cooksey, C.J.; Garratt, P.J.; Land, E.J.; Pavel, S.; Ramsden, C.A.; Riley, P.A.; Smit, N.P. 1997. Evidence of the indirect formation of the catecholic intermediate substrate responsible for the autoactivation kinetics of tirosinase. *J. Biol. Chem.*, Vol 272, 26226–26235.
6. Slominski, A., J.T. Desmond, S. Shibahara dan J. Wortsman. 2004. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev.*, 84: 1155-1228.
7. Nithya, N., Arun, D., Balakrishnan, K. P. 2011. Screening of some Medicinal Plants for their Antityrosinase and Antioxidant activities. *International Journal of Pharm Tech Research*, Vol. 3(2): 1107-1112.
8. Kim, Y.J.; Uyama, H; 2005. Tirosinase inhibitors from natural and synthetic sources: Structure, inhibition mechanism and perspective for the future. *Cell Mol. Life Sci.*, 62, 1707–1723.
9. Parvez, S.; Kang, M.; Chung, H.S.; Bae, H. 2007. Naturally occurring tirosinase inhibitors: Mechanism and applications in skin health, cosmetics and agriculture industries. *Phytother. Res.*, 21, 805–816.
10. Chang, T.S. 2009. An updated review of tirosinase inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.*, 10: 2440 –2475.
11. Jin, Y.H.; Lee, S.J.; Chung, M.H.; Park, J.H.; Park, Y.I.; Cho, T.H.; Lee, S.K. 1999. Aloesin and arbutin inhibit tirosinase activity in a synergistic manner via a different action mechanism. *Arch. Pharm. Res.*, 22: 232–236.
12. Arung, Enos Tangke., I. W. Kusuma, Y. M. Iskandar, S. Yasutake, K. Shimizu, dan R. Kondo. 2005. Screening of Indonesian Plants for

- Tirosinase Inhibitory Activity. *J. Wood Sci.*, 51: 520-525.
13. Arung, E. T., Shimizu, K., Kondo, R. 2011. Artocarpus plants as a potential source of skin whitening agents. *Nat. Prod. Commun.*, 6 (9): 1397-1402.
 14. Zheng, Zong-Ping., Ka-Wing Cheng, James Tsz-Kin To, Haitao Li, dan Mingfu Wang. 2008. Isolation of Tyrosinase Inhibitors from Artocarpus heterophyllus and use of its extract as Antibrowning Agent. *Mol. Nutr. Food Res.*, 52: 1530-1538.
 15. Nerya, Ohad., Jacob Vaya, Ramadan Musa, Sarit Izrael, Ruth Ben-Arie, dan Snait Tamir. 2003. Glabrene and Isoliquiritigenin as Tyrosinase Inhibitors from Licorice Roots. *J. Agric. Food Chem.* Vol 51. No. 5: 1201-1207.
 16. Lee, Nan Kyoung., Kun Ho Son, et-al. 2004. Prenylated Flavonoids as Tyrosinase Inhibitors. *Arch. Pharm. Res.*, Vol 27, No 11: 1132-1135.
 17. Chan, Y. Y., Kim, K. H., Cheah, S. H., 2011. Inhibitory effects of Sargassum polycystum on tyrosinase activity and melanin formation in B16F10 murine melanoma cells. *J Ethnopharmacol.*, Vol. 137 (3): 1183-1188.
 18. Charissa, Meiliana; dkk. 2016. Uji Aktivitas Antioksidan dan Penghambatan Tyrosinase serta Uji Manfaat Gel Ekstrak Kulit Batang Taya (*Nauclea subdita*) terhadap Kulit. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, Vol. 6, No. 2: 98-107.
 19. Kang, H.S., Kim, H.R., Byun, D.S., Son, B.W., Nam, T.J., Choi, J.S. 2004. Tyrosinase inhibitors isolated from the edible brown alga Ecklonia stolonifera. *Arch. Pharm. Res.*, Vol. 27: 1226-1232.
 20. Chiari, M. E., Vera, D. M., Palacios, S. M., Carpinella, M. C. 2011. Tyrosinase inhibitory activity of a 6-isoprenoids substituted flavanone isolated from Dalea elegans. *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 19 No. 11: 3474-3482.
 21. Jeong, S. H., Ryu, Y. B., Curtis-Long, M. J., Ryu, H. W., Baek, Y. S., Kang, J. E., Lee, W.S., Park, K.H. 2009. Tyrosinase Inhibitory Polyphenols from Roots of Morus lhou. *J. Agric. Food Chem.*, Vol. 57: 1195-1203.
 22. Lihitwitayawuid, K., 2008. Stilbenes with Tyrosinase inhibitory activity. *Curr. Sci.*, Vol. 94: 44-52.
 23. Leu, Y. L., Hwang, T. L., Hu, J. W., Fang, J. Y. 2008. Anthraquinones from Polygonum cuspidatum as tyrosinase inhibitors for dermal use. *Phytotherapy Research*, Vol. 22(4): 552-556