



Potensi Ekstrak Akar Manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) untuk Pengobatan Hiperpigmentasi

Ester Yulyana Sianturi,¹ I Dewa Ayu Inten Dwi Primayanti²

Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Hiperpigmentasi merupakan kondisi dermatologis yang ditandai dengan peningkatan produksi melanin yang merupakan pigmen yang memberikan warna pada kulit. Melanin disintesis oleh melanosit melalui jalur enzimatik yang dikendalikan oleh enzim tirosinase, proses ini dapat dipicu oleh berbagai faktor seperti paparan sinar ultraviolet (UV), perubahan hormonal, peradangan kulit, penuaan, serta penggunaan obat tertentu. Salah satu pendekatan terapeutik adalah penggunaan bahan alami, termasuk tanaman herbal. *Glycyrrhiza glabra* L. atau yang lebih lazim dikenal sebagai akar manis, telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional ataupun modern karena kandungan senyawa aktif glabridin yang bersifat antioksidan dan menghambat enzim tirosinase. Artikel ini mengkaji potensi ekstrak akar manis sebagai agen depigmentasi alami dalam pengobatan hiperpigmentasi. Kajian pustaka melalui penelusuran literatur di database PubMed, Google Scholar, NCBI, dan ResearchGate. Hasil penelusuran menunjukkan bahwa glabridin dalam akar manis mampu menghambat tirosinase secara selektif tanpa iritasi kulit, serta memiliki efek antiinflamasi dan fotoprotektif. Ekstrak akar manis berpotensi menjadi pilihan terapi alami yang aman dan efektif untuk mengatasi hiperpigmentasi.

Kata Kunci: Akar manis, glabridin, *glycyrrhiza glabra*, hiperpigmentasi.

ABSTRACT

Hyperpigmentation is a dermatological condition characterized by increased melanin production which is the pigment responsible for skin color. Melanin is synthesized by melanocytes through an enzymatic pathway regulated by the enzyme tyrosinase. This process can be triggered by various factors such as ultraviolet (UV) radiation, hormonal changes, skin inflammation, aging, and the use of certain medications. One therapeutic approach is the use of natural ingredients, including herbal plant extracts. *Glycyrrhiza glabra* L., commonly known as licorice root, has long been used in both traditional and modern medicine due to its active compounds such as glabridin, which possesses antioxidant and tyrosinase-inhibiting properties. This review aims to evaluate the potential of licorice root extract as a natural depigmenting agent in the treatment of hyperpigmentation. A literature review was conducted using databases PubMed, Google Scholar, NCBI, and ResearchGate. The findings indicate that glabridin selectively inhibits tyrosinase activity without causing skin irritation and also exhibits anti-inflammatory and photoprotective effects. Licorice root extract shows promise as a safe and effective natural therapeutic option for managing hyperpigmentation. **Ester Yulyana Sianturi, I Dewa Ayu Inten Dwi Primayanti. Potential of Licorice Root Extract (*Glycyrrhiza glabra* L.) for the Treatment of Hyperpigmentation.**

Keywords: Licorice root, glabridin, *glycyrrhiza glabra*, hyperpigmentation.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara yang terpapar sinar matahari sepanjang tahun. Paparan sinar matahari, yaitu foton ultraviolet B (UVB) yang menembus epidermis, dapat menyebabkan kulit menjadi *sunburn*.¹ Proses ini akan meningkatkan sintesis melanin dengan mengaktifkan

enzim tirosinase, yang pada akhirnya menyebabkan gangguan pigmentasi kulit atau hiperpigmentasi.² Hiperpigmentasi kulit adalah kondisi dermatologis umum berupa warna kulit menjadi lebih gelap.³

Hydroquinone dimanfaatkan untuk mengatasi gangguan hiperpigmentasi,

termasuk melasma, lentigo surya, *freckles*, dan hiperpigmentasi pasca-inflamasi.⁴ Senyawa ini, yang juga dikenal sebagai *1,4-dihydroxybenzene* (HQ), telah digunakan secara luas selama lebih dari 5 dekade sebagai standar utama dalam penatalaksanaan kondisi melanosis. Cara kerja *hydroquinone* dalam mencerahkan

Alamat Korespondensi estersianturi11@gmail.com



kulit melibatkan penghambatan enzimatis terhadap proses oksidasi tirosin menjadi DOPA (3,4-dihydrofenilalanin), serta penekanan aktivitas enzim tirosinase dalam sel melanosit yang berujung pada penurunan produksi melanin.⁵ Namun, penggunaan *hydroquinone* dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti iritasi kulit, kemerahan, dan okronosis.⁴

Tanaman akar manis memiliki kemampuan mencegah pigmentasi kulit melalui aktivitas penghambatan enzim tirosinase.⁶ Namun, penelitian pemanfaatan akar manis sebagai terapi hiperpigmentasi masih terbatas. Tanaman akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) mengandung bahan alam glabridin, licochalcone A, isoliquiritin yang dapat menghambat produksi enzim melanin melalui penghambatan enzim tirosinase.⁶

Dalam konteks inilah agen depigmentasi dari bahan alam menjadi relevan salah satunya adalah tanaman akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) memiliki berbagai manfaat kesehatan kulit yang terutama disebabkan oleh aktivitas antioksidan dan antiinflamasi, serta kemampuannya dalam memberikan perlindungan terhadap radiasi sinar ultraviolet (UV).⁷

HIPERPIGMENTASI KULIT

Kulit berperan penting sebagai pelindung utama tubuh dari gangguan fisik seperti tekanan mekanis, paparan zat kimia, serta mikroorganisme. Selain itu, kulit juga merupakan bagian dari sistem imun yang membantu menjaga pertahanan tubuh, sekaligus melindungi jaringan internal dari radiasi sinar ultraviolet (UV). Dalam proses ini, melanosit berfungsi mengirim melanosom ke keratinosit melalui perpanjangan sitoplasma (dendrit), melanin membentuk pelindung di atas inti sel untuk menghalangi kerusakan DNA akibat paparan sinar UV.⁸

Paparan sinar ultraviolet (UV) memiliki manfaat bagi kesehatan, namun jika berlebihan justru dapat menimbulkan dampak merugikan. Berdasarkan panjang gelombangnya, sinar UV terbagi menjadi 3 jenis. UVC, dengan panjang gelombang

kurang dari 280 nm, sepenuhnya diserap oleh lapisan ozon di stratosfer, sehingga tidak mencapai permukaan bumi. UVB memiliki panjang gelombang antara 280–320 nm, meskipun sebagian besar juga terserap oleh ozon, sebagian kecil tetap mencapai permukaan bumi dan dapat merusak DNA sel yang terpapar. UVA (320–380 nm) diketahui dapat meningkatkan stres oksidatif melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) intraseluler sebagai hasil reaksi fotokimia.⁹

Pigmentasi kulit akibat paparan sinar UV dapat dibedakan menjadi beberapa jenis. Pigmentasi segera merupakan perubahan warna kulit bersifat sementara akibat paparan UVA yang memicu oksidasi melanin dan redistribusi melanosom di lapisan epidermis. Pigmentasi ini muncul dalam hitungan menit setelah terpapar dan biasanya menghilang dalam beberapa menit hingga beberapa hari. UVA juga dapat menimbulkan pigmentasi persisten, sedangkan pigmentasi tertunda umumnya terjadi akibat paparan kombinasi UVA dan UVB, muncul 3–4 hari setelah paparan, dan dapat bertahan selama beberapa minggu.⁹

Proses pembentukan pigmen merupakan mekanisme yang kompleks, melanosit dan enzim tirosinase berperan penting dalam sintesis melanin, termasuk mengkatalisis konversi L-DOPA menjadi melanin.^{6,10} Melanosom, yang mengandung pigmen melanin, akan diproses oleh keratinosit, dan melanin yang dihasilkan akan dilepaskan ke lapisan stratum korneum. Selain keratinosit, beberapa jenis sel imun seperti sel Langerhans, sel mast, dan limfosit juga memiliki kontribusi dalam proses melanogenesis.¹⁰

Lapisan epidermis kulit memproduksi melanin melalui proses kompleks bertahap yang disebut melanogenesis. Aktivitas melanosit tidak hanya dipengaruhi oleh faktor internal seperti sistem endokrin, imun, dan saraf pusat, tetapi juga oleh faktor ekstrinsik seperti paparan sinar UV dan obat-obatan. Melanosit menghasilkan pigmen melanin di dalam organel khusus bernama melanosom, yang kemudian ditransfer ke keratinosit di sekitarnya. Produksi dan akumulasi melanin dalam

melanosom dan distribusinya di dalam keratinosit memicu pigmentasi kulit. Ketidakteraturan proses ini dapat menyebabkan berbagai gangguan pigmentasi seperti hiperpigmentasi.¹¹

Potensi Ekstrak Akar Manis (*Glycyrrhiza Glabra* L.) dalam Pengobatan Hiperpigmentasi

Tanaman akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.), lebih dikenal dengan nama *Licorice* (**Gambar 1**), merupakan tumbuhan herba tahunan yang berasal dari wilayah Mediterania, Rusia bagian tengah hingga selatan, serta Asia Kecil hingga Iran. Di Pakistan, penyebaran spesies *Glycyrrhiza* tercatat di beberapa wilayah dengan ketinggian bervariasi seperti Baluchistan (Shahrig dan Harnai), Ziarat (1.980 m), Booni (2.200 m), Parkusap (2.450 m), Chapali (2.600 m), dan lembah Chunarhun di Tehsil Mustuj, Chitral. Tanaman ini juga telah dibudidayakan di daerah Punjab dan dataran Sind. Menurut Ali (1977) dalam *Flora of West Pakistan*,⁴ genus *Glycyrrhiza* memiliki sekitar 30 spesies di seluruh dunia, dan di Pakistan hanya ditemukan 3 spesies utama, yaitu *G. triphylla*, *G. uralensis*, dan *G. glabra*. Tanaman ini dikenal dengan berbagai nama lokal, seperti Jashtimadhu (Bangla), Muleti (Punjabi), Mithi Kathi (Sindhi), Khosha Walgi (Pushto), Rub-us-soos (Arab), Bikhmahaka (Persia), serta Moyo (Chitrali).⁴ Tanaman *Glycyrrhiza glabra* tumbuh dengan baik di tanah yang subur, berpasir, dan berada di dekat sungai atau tempat tumbuhnya yang memiliki akses air cukup.⁹ Spesies tanaman *Glycyrrhiza glabra* telah teridentifikasi keberadaannya di Indonesia, seperti *Glycyrrhiza glabra*, tanaman ini telah ditemukan secara alami di wilayah Indonesia, keberhasilan pengembangan sebagai bahan baku obat masih sangat bergantung pada ketersediaan jumlah dan kecocokan kondisi tumbuh di habitat lokal.¹⁰ Dalam bahasa Inggris dikenal sebagai *Licorice*, dalam bahasa Prancis disebut *Bois doux*, dan dalam bahasa Spanyol dikenal sebagai *Regalizia*. Dalam dunia farmasi, akar manis dikenal dengan nama dagang *Liquiritiae radix* atau *Radix Liquiritiae* (bahasa Latin). Bagian tanaman yang umum digunakan dalam pengobatan adalah rimpang (*rhizomes*), akar kecil (*rootlets*), dan stolon.



Kandungan senyawa bioaktif dalam akar tanaman ini, seperti glabridin dan licochalcone A, telah banyak diteliti karena potensinya sebagai agen antioksidan, antiinflamasi, serta penghambat enzim tirosinase yang relevan dalam pengobatan hiperpigmentasi.¹¹



Glycyrrhiza root

Gambar 1. Akar manis.¹²

Tanaman akar manis telah lama dikenal sebagai herbal yang banyak digunakan dalam praktik pengobatan Ayurveda.¹³ Penyebarannya mencakup negara-negara seperti Italia, Spanyol, Turki, wilayah Kaukasus, serta sebagian wilayah Tiongkok bagian barat dan Asia Tengah. Oleh karena itu, popularitasnya yang tinggi menjadikan akar manis sebagai komoditas bernilai ekonomi penting secara global, terutama karena pemanfaatannya yang luas dalam industri tembakau, kosmetik, pangan, dan farmasi.¹³

Klasifikasi tanaman akar manis berdasarkan taksonomi tumbuhan adalah:¹⁴

Kingdom : Plantae
Division : Angiospermae
Class : Dicotyledoneae
Order : Rosales
Family : Leguminosae
Genus : Glycyrrhiza
Species : Glabra Linn

Daunnya berbentuk menyirip (*pinnate*) dengan tinggi rata-rata antara 7–15 cm dan memiliki 9–17 anak daun. Bunganya kecil, tumbuh dalam bentuk tandan (*spike*) di ketiak daun (*axillary*), dengan kelopak bunga berbentuk lonceng pendek (*campanulate*). Panjang bunga sekitar 1 cm dan berwarna ungu hingga biru pucat keputihan. Tanaman ini termasuk herba tahunan (*perennial herb*) yang dapat tumbuh hingga 2,5 meter. Buahnya berbentuk polong pipih dengan panjang sekitar 1,5 cm, biasanya mengandung 3–5 biji berwarna cokelat dan berbentuk ginjal

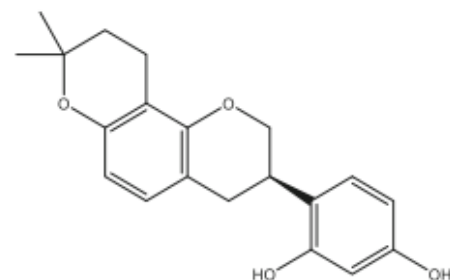
(*reniform*).¹⁴

Akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) merupakan tanaman herbal yang secara luas dikenal memiliki kandungan senyawa bioaktif dengan berbagai aktivitas farmakologis. Selain efek terapeutiknya, ekstrak akarnya juga mempunyai nilai nutrisi yang penting; akar manis mengandung protein, asam amino, polisakarida, dan gula sederhana, serta berbagai mineral seperti kalsium, fosfor, natrium, kalium, zat besi, magnesium, silikon, selenium, mangan, seng, dan tembaga. Komponen lain yang juga ditemukan antara lain pektin, resin, pati, sterol, gom, serta senyawa bioaktif seperti estrogen, tanin, fitosterol (termasuk sitosterol dan stigmasterol), kumarin, glikosida, dan sejumlah vitamin seperti B1, B2, B3, B5, E, dan C.⁷

Suatu studi menunjukkan bahwa mediator inflamasi seperti leukotrien (LT-C4, LT-D4), prostaglandin (PG-E2, PG-D2), tromboksan (TX-2), interleukin (IL-1, IL-6), *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), dan spesies oksigen reaktif (ROS) dapat merangsang aktivitas melanosit.^{15,16} Peradangan di lapisan dermis dapat merusak keratinosit basal dan memicu pelepasan melanin dalam jumlah besar, yang pada akhirnya menyebabkan hiperpigmentasi. Enzim tirosinase merupakan enzim kunci yang mengatur laju (*rate-limiting enzyme*) dalam jalur melanogenesis dan saat ini telah banyak diidentifikasi senyawa penghambat tirosinase baik dari sumber alami maupun sintetis. Salah satu agen depigmentasi alternatif yaitu ekstrak akar manis (*licorice*) diketahui mengandung berbagai komponen aktif antimelanogenesis, sehingga potensial digunakan dalam produk pencerah kulit. Beberapa senyawa tersebut antara lain glabridin, glabrene, isoliquiritigenin, licochalcone A, licuraside, isoliquiritin, liquiritin, glycyrrhisoflavone, dan glyasperin C.¹⁶

Penelitian Huang, et al., (2024) menyebutkan bahwa kandungan senyawa glabridin adalah senyawa isoflavin yang diisolasi dari ekstrak akar *Glycyrrhiza glabra* telah diidentifikasi sebagai penghambat enzim tirosinase serta menunjukkan aktivitas anti-melanogenesis.¹⁷ Glabridin

merupakan senyawa isoflavana yang termasuk subkelas isoflavanoid, kelompok besar senyawa fenolik alami yang banyak ditemukan dalam tumbuhan (**Gambar 2**). Senyawa ini dikenal memiliki aktivitas biologis yang beragam, salah satunya adalah kemampuan menghambat proses melanogenesis. Mekanisme kerja glabridin dalam menghambat pembentukan melanin melibatkan 2 jalur utama, yaitu dengan menurunkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berperan dalam stres oksidatif, serta menghambat aktivitas enzim tirosinase, yaitu enzim kunci yang mengatur laju sintesis melanin dalam melanosit.^{12,17} Dengan kedua mekanisme ini, glabridin menunjukkan potensi sebagai agen pencerah kulit yang efektif dan bersifat protektif terhadap kerusakan kulit akibat paparan radikal bebas.¹³



Gambar 2. Glabridin.¹⁸

Pada penelitian Rathee, et al., (2021) senyawa glabridin ditemukan pada bagian hidrofobik ekstrak akar manis, dan telah terbukti dapat menurunkan aktivitas enzim tirosinase dalam kultur melanosit serta menghambat induksi akibat paparan UVB. Ekstrak *Glycyrrhiza glabra* terbukti efektif menghambat kerja enzim tirosinase melalui mekanisme penghambatan oksidasi senyawa L-DOPA. Hasil uji menunjukkan nilai IC₅₀ sebesar 53 µg/mL. Glabridin menunjukkan aktivitas penghambatan paling signifikan terhadap tirosinase, penghambatan tertinggi tercatat pada tahap awal oksidasi tirosin, dengan nilai IC₅₀ sebesar 0,9 µg/mL.¹⁸

Selain itu penelitian Hasan, et al., (2021) mendapatkan beberapa komponen aktif dalam ekstrak akar manis, seperti glabridin, licochalcone A, dan isoliquiritin, terbukti mampu menghambat kerja enzim tirosinase, enzim utama proses biosintesis



melanin yang berkontribusi terhadap pigmentasi kulit pada kultur sel melanoma tikus B16. Dalam percobaan *in vitro*, ekstrak metanol akar manis sebanyak 21,2 µg/mL mampu menghambat aktivitas tirosinase hingga 50%. Pada keratinosit manusia, glabridin mampu mencegah kerusakan DNA, menghindari aktivasi apoptosis akibat paparan radiasi UVB.¹⁴

Penelitian Noor, et al., (2018) menunjukkan bahwa ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.), yang mengandung senyawa aktif glabridin, memiliki potensi sebagai agen depigmentasi kulit melalui mekanisme penghambatan enzim tirosinase secara *in vitro*. Dalam uji aktivitas menggunakan metode spektrofotometri, ekstrak menunjukkan nilai IC₅₀ sebesar 126,75 µg/mL, ekstrak kemudian diformulasikan ke dalam krim tipe minyak dalam air (M/A) menunjukkan bahwa krim 1,01% memiliki aktivitas penghambatan tirosinase tertinggi sebesar 53,06% pada minggu ke-2, serta menunjukkan stabilitas fisik yang baik berdasarkan uji viskositas, pH, ukuran globul, dan daya sebar selama 4 minggu. Temuan ini mendukung potensi penggunaan ekstrak akar manis 1,01% sebagai bahan aktif dalam sediaan sebagai

agen depigmentasi kulit berbasis bahan alam yang lebih aman.⁶

Rakhmini, et al., (2018) membuktikan bahwa ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) memiliki potensi signifikan sebagai bahan aktif sediaan topikal untuk mencerahkan kulit.¹⁶ Dalam studi tersebut, krim dengan konsentrasi ekstrak *licorice* 10%, 20%, dan 40% diuji pada 12 wanita berusia 30–50 tahun dengan tipe kulit Fitzpatrick III–IV. Setiap partisipan mengaplikasikan ketiga jenis krim secara topikal pada bagian lengan atas dan bawah 2 kali sehari selama 28 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh konsentrasi krim mampu menurunkan tingkat pigmentasi kulit secara bermakna. Penurunan rata-rata skor pigmentasi paling tinggi terjadi pada kelompok krim 10%, yakni sebesar 3,5 satuan, diikuti oleh krim 40% (3,0 satuan) dan krim 20% (2,5 satuan). Meskipun krim 20% menghasilkan nilai *p* paling kecil (*p* = 0,000), secara klinis, krim 10% menunjukkan efek paling besar.¹⁶ Efek depigmentasi kulit tersebut dikaitkan dengan kandungan aktif dalam *licorice*, seperti glabridin, liquiritin, dan isoliquiritigenin, yang bekerja sebagai *inhibitor* enzim tirosinase enzim kunci

dalam proses biosintesis melanin.¹⁶ Selain itu, senyawa tersebut juga memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang mendukung proses depigmentasi dengan cara menekan pembentukan melanin serta memperbaiki kerusakan akibat paparan sinar ultraviolet. Temuan ini memperkuat potensi ekstrak akar manis sebagai agen depigmentasi topikal yang efektif dan relatif aman, serta menjadi dasar rasional penelitian anti-hiperpigmentasi.¹⁹

SIMPULAN

Ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) memiliki potensi sebagai agen depigmentasi alami dalam penanganan hiperpigmentasi kulit. Senyawa bioaktif utamanya seperti glabridin, liquiritin, dan licochalcone A menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap enzim tirosinase, baik *in vitro* maupun *in vivo*, dengan tingkat efektivitas yang sebanding bahkan lebih aman dibandingkan *hydroquinone*. Selain efek pencerah kulit, ekstrak ini juga memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan fotoprotektif, yang berkontribusi menghambat melanogenesis dan memperbaiki kerusakan akibat paparan sinar ultraviolet.

DAFTAR PUSTAKA

- Lestari W, Puspita DA, Mizfaruddin M, Hajar S. The effect of sun exposure on the severity degree of photoaging and skin hydration on service workers at dr. Zainoel Abidin Regional General Hospital Banda Aceh. Berk Ilmu Kesehat Kulit Kelamin. 2023;35(3):214–8. doi:10.20473/bikk.v35.3.2023.214–218.
- Vashi NA, Wiryas SA, Inyang M, Kundu RV. Facial hyperpigmentation in skin of color: special considerations and treatment. Am J Clin Dermatol. 2016;17(6):615–24. doi: 10.1007/s40257-016-0239-8.
- Nautiyal A, Wairkar S. Management of hyperpigmentation: current treatments and emerging therapies. Pigment Cell Melanoma Res. 2021;34(6):1000–14. doi:10.1111/pcmr.12986.
- Fabian IM, Sinnathamby ES, Flanagan CJ, Lindberg A, Tynes B, Kelkar RA, et al. Topical hydroquinone for hyperpigmentation: a narrative review. Cureus 2023;15(11):e48840. <https://doi.org/10.7759/cureus.48840>.
- Lestari AW. Formulasi dan uji stabilitas fisika dan pH krim pencerah kulit hidrokuinon 4% serta kombinasi hidrokuinon 4% dan tretinoin 0,1% dengan polyacrylamide & C13-14 isoparaffin & laureth-7 dan cetearyl alcohol & cetearyl glucoside sebagai emulgator. Calyptre J Ilm Mahasiswa Univ Surabaya. 2017;6(1):428–47.
- Noor SU, Faridah, Magdalena P. Uji aktivitas inhibisi enzim tirosinase *in-vitro* krim ekstrak akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.). J Ilmu Kefarm Indones. 2018;16(2):150–8.
- Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBPP. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): a phytochemical and pharmacological review. Phytother Res. 2018;32(12):2323–39. <https://doi.org/10.1002/ptr.6178>.
- Suryani A. Faktor-faktor yang memengaruhi pigmentasi manusia. Cermin Dunia Kedokt. 2020;47(9):682–5. <https://doi.org/10.55175/cdk.v47i9.564>.



9. Diahtantri RA, Mughni FA, Menaldi SL. Patogenesis melasma. *Cermin Dunia Kedokt.* 2024;51(9):516–21. <https://doi.org/10.55175/cdk.v51i9.1514>.
10. Suyanto FC, Saraswati PDA. Terapi laser untuk lesi hiperpigmentasi. *Cermin Dunia Kedokt.* 2023;50(8):419–25. <https://doi.org/10.55175/cdk.v50i8.757>.
11. Chang J, Li Q, Tan L, Hsu CH, Wang Y, Li C. Diversified stimuli-induced inflammatory pathways cause skin pigmentation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3970. <https://doi.org/10.3390/ijms22083970>.
12. Ara I, Turcio R, Islam T, Hossain MS, Hasan MK. Anti-aging related activities and health benefits of Licochalcone A: a review. *Clin Complement Med Pharmacol.* 2024;4:100125. doi:10.1016/j.ccmp.2023.100125.
13. Wahab S, Annadurai S, Abullais SS, Das G, Ahmad W, Ahmad MF, et al. *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): a comprehensive review on its phytochemistry, biological activities, clinical evidence and toxicology. *Plants.* 2021;10(12):2751. <https://doi.org/10.3390/plants10122751>.
14. Hasan MK, Ara I, Mondal MSA, Kabir Y. Phytochemistry, pharmacological activity, and potential health benefits of *Glycyrrhiza glabra*. *Heliyon.* 2021;7(12):e07240. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07240>.
15. Zahra H, Haridas RB, Gholam GM, Setiawan AG. Aktivitas antiulseratif berbagai tanaman herbal dan prospek masa depan sebagai tanaman budidaya. *J Sains Kes.* 2022;4(3):343–53. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i3.1046>.
16. Raoufinejad K, Rajabi M, Sarafian G. Licorice in the treatment of acne vulgaris and postinflammatory hyperpigmentation: a review. *J Pharm Care.* 2020;8(4):186–95. <https://doi.org/10.18502/jpc.v8i4.5242>.
17. Huang J, Xie C, Pan Z, Lin M, Chen Q, Gong S, Huang Y. Exploring the anti-melanogenic, antioxidant, and anti-inflammatory activities of a composition: glabridin, resveratrol and ellagic acid. *Curr Tradit Med.* 2025;11(6):107–11. <https://doi.org/10.2174/0122150838296794240610130259>.
18. Rathee P, Kumar S, Kumar D, Kumari B, Yadav SS. Skin hyperpigmentation and its treatment with herbs: an alternative method. *Future J Pharm Sci.* 2021;7:132. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00284-6>.
19. Rakhmini A, Ilyas FS, Muchtar SV, Patellongi IJ, Djawad K, Alam G. Comparison of 10%, 20% and 40% licorice extract cream as skin lightening agent. *Int J Med Rev Case Rep.* 2018;2(4):131–5. doi: 10.5455/IJMRCR.Licorice-Extract-Cream-as-Skin-Lightening-Agent.