

ETIOPATOGENESIS DAN TERAPI TOPIKAL PADA LINGKARAN HITAM BAWAH MATA

Satya Wydy Yenny, Sherly Birawati

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Andalas/RSUP dr. M. Djamil, Padang

ABSTRAK

Lingkaran hitam bawah mata (LHBM) merupakan kelainan kulit dengan kegelapan relatif pada kelopak mata bawah yang disebabkan oleh berbagai faktor penyebab antara lain anatomi wajah, perubahan jaringan lunak, serta peranan dari kulit. Data prevalensi lingkaran hitam bawah mata sangatlah sedikit karena etiologi yang masih belum jelas. Sebuah studi di India, menyatakan bahwa prevalensi terbanyak pada rentang usia 16-25 tahun dan jenis kelamin perempuan. Faktor penyebabnya dapat berupa endogen (genetik, usia lanjut, excessive vascularity, defisiensi vitamin K, struktur wajah, sinusitis kronik, infraorbital swelling, kulit yang tipis) dan eksogen (paparan sinar matahari, dermatitis kontak alergi, fatigue, hiperpigmentasi pascainflamasi, terapi hormon). Pigmen melanin dan pigmen hemosiderin juga berperan dalam etiopatogenesis. Ranu dkk., mengklasifikasikan LHBM menjadi empat tipe berdasarkan faktor penyebab, yaitu tipe konstitusional, tipe pascainflamasi, tipe vaskular dan tipe efek shadow. Huang dkk., mengklasifikasikan LHBM menjadi empat tipe berdasarkan gambaran klinis dan pembuluh darah, yaitu tipe pigmentasi/P type, tipe vaskular/V type, tipe struktural/S type dan tipe campuran (mixed)/M type. Pemeriksaan LHBM dapat dilakukan dengan uji peregangkan kelopak mata, pemeriksaan lampu wood, dermatoskop dan imaging. Lingkaran hitam bawah mata merupakan masalah kosmetik yang dapat memengaruhi penampilan seseorang terutama perempuan, sehingga banyak orang yang mencari terapi untuk kondisi ini terutama yang mudah diaplikasikan sendiri. Terapi topikal dipilih karena merupakan cara yang paling mudah. Pilihan terapi topikal yaitu hidrokuinon, asam kojik, asam azelaat, arbutin, vitamin C, retinoid dan vitamin K. Belum ada konsensus pasti yang menjelaskan mengenai terapi standar untuk lingkaran hitam bawah mata.

Kata kunci: etiopatogenesis, lingkaran hitam bawah mata, terapi topikal

ETIOPATHOGENESIS AND TOPICAL THERAPY IN INFRAORBITAL DARK CIRCLE

ABSTRACT

Infraorbital dark circle is relative darkness of the infraorbital eyelids produced by various factors, including facial anatomy, soft tissue changes, as well as contributions from the skin itself. There is scarce prevalence data about the prevalence of infraorbital dark circles due to its unclear etiology. A study in India found that the highest prevalence was within the age range of 16-25 years and female gender. Some factors contributing to the infraorbital dark circle can be classified as endogenous (genetic, advanced age, excessive vascularity, vitamin K deficiency, facial structure, chronic sinusitis, infraorbital swelling, thin skin) and exogenous factors (sun exposure, allergic contact dermatitis, fatigue, post-inflammatory hyperpigmentation, hormone therapy). The presence of melanin and hemosiderin pigment also plays a role in the etiopathogenesis. Ranu et al., classified LHBM into four types based on causative factors, there are constitutional type, postinflammatory type, vascular type and shadow effect type. Huang et al., classified LHBM into four types based on clinical and blood vessel features, there are pigmentation type/P type, vascular type/V type, structural type/S type and mixed type/M type. Infraorbital dark circles examination can be done by stretching eyelids, wood lamps, dermatoscopes and imaging. Infraorbital dark circle is considered as a troublesome cosmetic problem that can affect someone's appearance, especially in women. Many individuals had searched therapeutical options for this condition. Topical therapy is a favorable choice because it is the easiest to apply. Topical therapy options are hydroquinone, kojic acid, azelic acid, arbutin, vitamin C, retinoids and vitamin K. To date, there has been no definite consensus explaining the standard therapy for this condition.

Keywords: etiopathogenesis, infraorbital dark circle, topical therapy

Korespondensi:

Jl. Perintis Kemerdekaan No. 94,
Padang 25127
Tlp: 0751-810256
Email:
satyawidyayenny@med.unand.ac.id

PENDAHULUAN

Lingkar hitam bawah mata (LHBM) merupakan kelainan kulit dengan kegelapan relatif pada kelopak mata bawah yang disebabkan oleh berbagai faktor penyebab yaitu anatomi wajah, perubahan jaringan lunak, serta kontribusi dari kulit.¹ Data di dunia mengenai prevalensi LHBM sangatlah sedikit, karena etiologi yang masih belum jelas. Sebuah studi di India menyatakan bahwa prevalensi terbanyak pada usia 16-25 tahun dan lebih banyak perempuan daripada laki-laki yaitu sebanyak 162 pasien (81%) dari 200 pasien.²

Faktor penyebab LHBM dapat endogen dan eksogen.³ Pigmen melanin dan pigmen hemosiderin juga berperan dalam etiopatogenesis.^{4,5} Terapi LHBM meliputi terapi topikal, tindakan non-invasif dan invasif. Terapi non-invasif dan invasif memerlukan kunjungan terapi berulang ke dokter, membutuhkan alat/cairan khusus, dan mahal. Terapi topikal dipilih karena merupakan cara yang paling mudah bagi pasien. Belum ada konsensus pasti yang menjelaskan mengenai terapi standar untuk LHBM. Pada tinjauan pustaka ini, penulis mengulas kemungkinan penyebab LHBM dan terapi yang dapat diaplikasikan sendiri oleh pasien.

LINGKARAN HITAM BAWAH MATA

Definisi

Lingkar hitam bawah mata atau banyak dikenal juga sebagai hiperpigmentasi periokular, melanosis *periorbital*, lingkaran hitam, bawah mata gelap, perubahan warna bawah mata, atau hiperkromia kulit idiopatik di wilayah orbital adalah bentuk kelainan kulit yang didefinisikan sebagai makula berbentuk lingkaran atau setengah lingkaran bilateral berwarna coklat atau lebih gelap daripada kulit sekitar di regio periokular.¹

Epidemiologi

Sheth dkk. yang meneliti prevalensi LHBM melaporkan kelompok usia yang paling banyak yaitu 16-25 tahun dengan dominasi perempuan 81%, sebanyak 60,5% pasien mengalami pigmentasi dermis, 38% pasien dengan pigmentasi epidermis, sedangkan 1,5% pasien dengan LHBM tipe campuran pada pemeriksaan lampu Wood.² Ranu dkk. melaporkan hasil studi mereka yang dilakukan pada ras Cina, Melayu dan India. Bentuk yang paling banyak yaitu tipe vaskular (41,8%), diikuti oleh tipe konstitusional (38,6%), tipe pascainflamasi (12%) dan efek bayangan/*shadow* (11,4%). Tipe konstitusional lebih sering terlihat pada ras Melayu (65%) dan India (94%).³

Anatomi peripalpebral

Ligamen dan struktur tulang penting untuk menyokong jaringan lunak pada wajah dan juga memengaruhi penampilan wajah secara keseluruhan. Ligamen *osseo-cutaneous* merupakan bagian struktur utama kompartemen

lemak wajah. Penuaan karena usia menyebabkan volume lemak pada wajah berkurang dan ligamen menghasilkan *orbital rim* serta lekukan di bawah mata. Kulit kelopak mata yang tipis memberikan sedikit kamuflase pada jaringan lunak di bawahnya termasuk pembuluh darah subkutan dan otot *orbicularis oculi*. Kondisi ini menghasilkan tampilan warna kulit yang gelap.^{6,7}

Etiopatogenesis

Lingkar hitam bawah mata disebabkan oleh faktor endogen dan eksogen. Kecenderungan genetik, paparan sinar matahari dan usia lanjut merupakan penyebab utama (Tabel 1).

Tabel 1. Faktor penyebab *infraorbital dark circles*. Dikutip dari kepustakaan no.9.

Faktor endogen	Faktor eksogen
Genetik	Paparan sinar matahari
Usia lanjut	Dermatitis kontak alergi
<i>Excessive vascularity</i>	<i>Fatigue</i>
Defisiensi vitamin K	Hiperpigmentasi pascainflamasi
Sruktur wajah	Terapi hormon
Sinusitis kronik	
<i>Infraorbital swelling</i>	
Kulit yang tipis	

Lingkar hitam bawah mata dapat dipengaruhi riwayat genetik, selain itu stres juga dapat membuat perubahan pigmen area mata semakin parah.² Lingkaran hitam bawah mata juga dapat disebabkan hiperpigmentasi pascainflamasi, akibat menggosok atau menggaruk kulit di sekitar mata sehingga mengakibatkan akumulasi cairan di bawah mata.⁶

Walaupun belum ada studi epidemiologi, namun kemungkinan faktor hormonal membuat keluhan ini lebih banyak ditemukan pada perempuan. Penggunaan terapi suntik hormon, kontrasepsi, menstruasi, dan kehamilan memperburuk LHBM karena meningkatkan stimulus untuk memproduksi melanin.⁶ Walaupun demikian, penyakit dasar yang menyertai juga dapat dipertimbangkan. Beberapa masalah medis yang mungkin berhubungan antara lain penyakit jantung, tiroid, ginjal, hati, kelainan darah, kekurangan vitamin K, dan penyakit Addison. Kekurangan vitamin K yang penting dalam proses pembekuan darah dapat menyebabkan perdarahan kecil dan menyebabkan LHBM. Selain itu riwayat alergi makanan, asma, atau eksim yang dapat menyebabkan gatal juga perlu ditanyakan. Beberapa gaya hidup yang dapat berkontribusi pada LHBM yaitu kurang tidur, konsumsi alkohol, penggunaan lensa kontak, konsumsi rokok, minuman soda, atau minuman yang mengandung kafein.⁹ Berbagai penyebab seperti yang telah disebutkan diatas dapat menjadikan pasien mengeluhkan LHBM.¹⁰

Cairan kelopak mata *infraorbita* dapat menumpuk di area jaringan lunak dan selanjutnya menghasilkan area

gelap. Ekstravasasi dari pemecahan hemoglobin yaitu hemosiderin dan biliverdin berperan terhadap perubahan pigmentasi yang terlihat pada lapisan kulit dan subkutan. Jaringan kelopak mata bagian bawah cenderung mampu mengakumulasi cairan karena proses lokal misalnya atopi serta retensi cairan. Edema kelopak mata sebagai manifestasi akumulasi cairan sering tampak lebih buruk setelah memakan makanan asin atau saat pagi hari. Cairan ini sering berwarna keunguan yang disebabkan oleh peranan otot orbikularis yang menonjol di kelopak mata bagian bawah.¹¹ Penipisan kulit, diskromia, telangiektasi, dan perubahan aktinik berperan terhadap penuaan kulit.^{7,9}

Klasifikasi

Ranu dkk., mengklasifikasikan LHBM menjadi empat tipe berdasarkan faktor penyebab, yaitu tipe konstitusional, tipe pascainflamasi, tipe vaskular, dan tipe efek *shadow*. Tipe konstitusional menunjukkan gambaran pita melengkung dengan pigmentasi coklat hingga hitam pada kulit kelopak mata bawah dengan bentuk seperti bingkai pada orbita yang sering melibatkan kelopak mata atas; pada tipe pascainflamasi tampak bercak tidak beraturan dengan pigmentasi coklat hingga abu-abu baik pada kelopak mata bawah maupun atas dengan gambaran likenifikasi, aksentuasi dari lipatan kulit, dan bercak di sekitarnya. Tipe vaskular didominasi eritema dengan gambaran kapiler menonjol atau telangiektasia atau warna kebiruan pada kelopak mata bawah, dan vena yang berwarna kebiruan terlihat lebih menonjol saat kulit di atasnya ditarik. Yang terakhir tipe efek bayangan/*shadow* adalah adanya bayangan gelap di bawah muskulus tarsal atau pada bagian medial inferior orbita yang dapat menghilang dengan pencahayaan langsung.³

Huang dkk., mengklasifikasikan LHBM menjadi empat tipe berdasarkan gambaran klinis dan pembuluh darah, yaitu tipe pigmentasi/*P type* adalah warna coklat pada bagian bawah mata, terkadang dikaitkan dengan lesi berpigmen berupa *solar lentigines*, *freckles*, melasma, atau nevus zigomatikus. Tipe vaskular/*V type* adalah warna biru, merah muda, atau ungu pada bagian bawah mata dengan atau tanpa edema periorbita; tipe struktural/*S type* adalah bayangan struktural yang dibentuk oleh kontur anatomi wajah yang akan menghilang setelah pencahayaan langsung; tipe campuran (*mixed*)/*M type* adalah gabungan antara dua atau tiga gambaran di atas. Tipe campuran dibagi menjadi 4 sub tipe yaitu *pigmented-vaskular* (PV *subtype*), *pigmented-struktural* (PS *subtype*), *vaskular-struktural* (VS *subtype*) dan kombinasi ketiganya.⁸

Pemeriksaan terkait LHBM

Uji peregangkan kelopak mata dapat membantu membedakan antara pigmentasi nyata dan efek bayangan. Jika tampilan LHBM pada peregangkan manual menjadi bertambah gelap, maka penyebabnya adalah pembuluh

darah subdermis.¹³ Pemeriksaan lampu Wood terkadang sulit untuk membedakan rona coklat atau ungu kebiruan dalam tipe kombinasi karena rona biru mungkin tertutup hiperpigmentasi. Pemeriksaan lampu Wood dilakukan untuk membedakan antara pigmentasi epidermis dan dermis.^{8,14} Pigmentasi epidermis lebih jelas ketika menggunakan pemeriksaan lampu Wood, sedangkan pigmentasi dermis tidak tampak jelas.^{8,15} Lampu Wood juga membantu untuk membedakan tipe *pigmented* dan tipe campuran pada LHBM, tetapi tidak ada perubahan pada tipe vaskular dan struktural.⁸

Pemeriksaan lain untuk mendukung diagnosis yaitu dermatoskop dan *imaging*. Dermatoskop adalah teknik diagnostik noninvasif untuk membedakan tipe LHBM. Pada tipe vaskular tampak gambaran eritema difus, pembuluh darah tipis, atau pembuluh darah difus yang bercabang. Pada tipe *pigmented* tampak gambaran *multiple dots* dengan ukuran dan warna yang berbeda atau pigmen difus yang bercabang. Tipe campuran tampak pola kombinasi seperti yang dijelaskan diatas.¹⁷ *Imaging* dengan sistem visia dapat memperlihatkan pembuluh darah dan pigmentasi dengan sinar ultraviolet dan *cross-polarized flash photography*.¹⁸

Skor penilaian terapi LHBM

Sistem penilaian terdiri atas sembilan parameter yaitu *brown hue*, lesi berpigmen pada wajah, *blue/pink/purple hue*, *periorbital puffiness*, *shadow hue*, kantung kelopak mata infraorbital, *infraorbital grooves*, *blepharoptosis* dan tipe kulit. Skor penilaian adalah jumlah total semua skor dari sembilan parameter. Skor penilaian ini digunakan untuk melihat angka keberhasilan saat *follow-up*. Jika jumlah total skor berkurang dibandingkan hari pertama penilaian maka dianggap terapi berhasil.⁸

TERAPI TOPIKAL LINGKARAN HITAM BAWAH MATA

Bahan topikal umumnya menjadi terapi pilihan oleh sebagian besar pasien. Bahan topikal untuk LHBM yang umum digunakan adalah *bleaching agents*. *Bleaching agents*/obat pemutih biasanya digunakan sebagai monoterapi atau terapi kombinasi dengan prosedur lain. Umumnya obat pemutih bekerja dengan menghambat aktivitas tirosinase, menghambat sintesis DNA melanosit, serta mengurangi melanin dan penebalan epidermis.¹⁹

Hidrokuinon biasanya digunakan dengan konsentrasi 2-6% dengan efek terapi terlihat setelah 5-7 bulan pemakaian. Efek samping minimal berupa iritasi kulit ringan, gatal, hipokromia sementara, dan hiperpigmentasi pasca inflamasi.²⁰ Penggunaan hidrokuinon jangka panjang dapat menyebabkan okronosis eksogen, *leukomelanoderma en confetti*, diskolorisasi kuku, dan milium.²¹ Hidrokuinon secara oral dilaporkan bersifat karsinogenik pada tikus

percobaan, namun pada manusia belum ada penelitian lebih lanjut.^{22,23}

Asam kojik adalah derivat jamur alami yang diproduksi oleh spesies *aspergillus* dan spesies *penicillium*. Lim dkk., melaporkan bahwa dengan penambahan asam kojik ke gel yang terdiri atas asam glikolat 10% dan hidrokuinon 2% mampu memperbaiki pigmentasi pada kasus melasma. Asam kojik telah diuji coba dalam terapi LHBM dengan konsentrasi 1-4% dan terbukti efektif dengan efek samping eritema dan dermatitis kontak meskipun belum ada penelitian lebih lanjut.²⁴

Asam azeleat pada awalnya dikembangkan untuk terapi pada kasus akne vulgaris. Efek asam azeleat pada tirosinase dan pada penggunaan jangka panjang tidak menimbulkan leukoderma dan okronosis. Asam azeleat menjadi bahan potensial yang menjanjikan untuk LHBM yang disebabkan hiperpigmentasi pascainflamasi.²⁵

Arbutin adalah ekstrak daun *bearberry* dan *cranberry*, pir, atau daun *blueberry* yang terbukti efektif pada terapi melasma sehingga dapat digunakan untuk kasus hiperpigmentasi lain. Pemakaian dalam dosis tinggi dapat menyebabkan hiperpigmentasi. Arbutin tersedia dalam konsentrasi 3%. Ertam dkk., dalam uji terbuka acak, melaporkan bahwa gel yang terdiri atas arbutin topikal efektif dalam mengurangi pigmentasi pada pasien melasma. Arbutin juga dapat digunakan untuk kasus kelainan hiperpigmentasi wajah lainnya termasuk LHBM.²⁶

Vitamin C topikal adalah antioksidan yang telah digunakan pada kasus hiperpigmentasi. Asam askorbat tidak stabil, maka digunakan derivatnya, yaitu asam L-askorbat, 6-palmitat, dan *magnesium ascorbyl phosphate*. Asam L-askorbat merupakan antioksidan kulit yang umumnya digunakan karena sifatnya menarik radikal oksigen bebas dalam air, meningkatkan produksi kolagen, dan menyamarkan warna pada pembuluh darah yang tampak sehingga memperbaiki tampilan LHBM. Ohshima dkk, meneliti 14 pasien dengan LHBM yang menggunakan sodium askorbat 10% atau asam askorbat glukosida 10% yang digunakan pada masing-masing setengah wajah selama 6 bulan. Didapatkan hasil bahwa sodium askorbat dapat memperbaiki tampilan LHBM dengan penebalan dermis daerah kelopak mata dan menyamarkan LHBM.²⁷

Retinoid adalah analog struktural dan fungsional vitamin A. Retinoid menunjukkan beberapa efek biologis yang menghasilkan pencerahan kulit yaitu modulasi proliferasi, diferensiasi, kohesivitas sel, induksi apoptosis, dan antiinflamasi. Tretinoin topikal adalah metabolit retinol yang muncul secara alami dan merupakan generasi pertama retinoid. Konsentrasi berkisar antara 0,01 hingga 0,1% dan dapat berupa krim, gel, dan gel mikrosfer. Tretinoin secara bermakna efektif untuk mencerahkan, dengan efek samping berupa dermatitis retinoid.²⁹ Sebuah studi membandingkan gambaran histologi pada pasien LHBM yang menggunakan krim retinoid 0,05% dan

0,01% selama 6 bulan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa krim retinoid 0,05% meningkatkan ketebalan epidermis dan lapisan granular jika dibandingkan dengan konsentrasi 0,01%. Belum ada efek samping yang ditemukan pada penggunaan retinoid jangka panjang.²⁸

Sebuah studi klinis melaporkan bahwa vitamin K (*phytonadione*) dapat mencegah dan mengurangi pigmentasi dan memperbaiki pembuluh darah di dalam kulit. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa vitamin K dapat berfungsi sebagai antioksidan dan obat pemutih.²⁹ Melvin dan Sergio, melakukan studi klinis dengan formulasi topikal (*phytonadione* 1% dan tretinoin 0,1%) yang diaplikasikan pada 30 orang pasien LHBM sekali sehari setiap malam sebelum tidur selama 16 minggu. Didapatkan hasil sebanyak 28 orang pasien mengalami perbaikan warna secara bertahap.³⁰

Pembagian klasifikasi menurut Huang dkk. dapat membantu pemilihan modalitas terapi topikal yang sesuai. Tipe *pigmented* dapat diterapi dengan hidrokuinon, vitamin C, dan arbutin; tipe vaskular dapat diterapi dengan vitamin C, vitamin K (*phytonadione*), dan tretinoin. Tipe struktural dan tipe campuran sebaiknya dilakukan tindakan seperti *chemical peeling*, *intense pulsed light*, *pigmented lasers* (Nd:YAG atau Ruby laser) dan *fractional photothermolysis lasers*.⁸

PENUTUP

Lingkar hitam bawah mata disebabkan oleh perubahan struktur anatomi yaitu kulit, jaringan subkutan, otot orbikularis, pembuluh darah dan ligamen pada kelopak mata bawah dan pipi. Pemahaman tentang faktor penyebab dan klasifikasi sangat penting dalam terapi LHBM. Belum ada penelitian lebih lanjut mengenai bahan topikal yang aman pada kasus LHBM, namun hidrokuinon, asam kojik, asam azeleat, arbutin, vitamin C, tretinoin, dan vitamin K dapat digunakan dengan efek samping minimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shoubing Z, Enkui D. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplantation*. 2018;27(5):729–738.
2. Sheth PB, Shah HA, Dave JN. Periorbital hyperpigmentation: a study of its prevalence, common causative factors and its association with personal habits and other disorders. *Indian J Dermatol*. 2014;59(2):151–7.
3. Ranu H, Thng S, Goh BK, Burger A, Goh CL. Periorbital hyperpigmentation in Asians: an epidemiologic study and a proposed classification. *Dermatol Surg*. 2011;37:1297–303.
4. Ivan V, Omar O, Tanuj N. Infraorbital Dark Circles: A Review of the Pathogenesis, Evaluation and Treatment. *J Cutan Aesthet Surg*. 2016;9(2):65–72.
5. Daniel PF, Mitchel PG. Dark Circles: Etiology and Management Options. *Clin Plastic Surg*. 2015;42:33–50.

6. Ivan V, Omar O, Tanuj N. Infraorbital Dark Circles: A Review of the Pathogenesis, Evaluation and Treatment. *J Cutan Aesthet Surg*. 2016;9(2):65-72.
7. Nakra T. Biplanar contour-oriented approach to lower eyelid and midface rejuvenation. *JAMA Facial Plast Surg*. 2015;17:374-81.
8. Huang YL, Chang SL, Ma L, Lee MC, Hu S. Clinical analysis and classification of dark eye circle. *Int J Dermatol*. 2014;53(2):164-170.
9. Gendler EC, Naglaa A, Salma SM, Mohammad IF. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2018;18(1):169-75.
10. Moody MN, Landau JM, Goldberg LH, Friedman P. Fractionated 1550-nm Erbium-Doped Fiber Laser for the Treatment of Periorbital Hyperpigmentation. *Dermatol Surg*. 2012;38(1):139-142.
11. Lee h, Ahn, SM, Chang M, Park M, Baek S. Analysis of Lower Eyelid Aging in an Asian Population for Customized Lower Eyelid Blepharoplasty. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014;25(2):348-351.
12. Hirmand H. Anatomy and nonsurgical correction of the tear trough deformity. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125:699-708.
13. Friedmann DP, Goldman MP. Dark circles: etiology and management options. *Clin Plast Surg*. 2015;42:33-50.
14. John VV, Barbara AFM, Roberta BB. Wood's lamp in dermatology: applications in the daily practice. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017;9(4):324-6.
15. Sarkar R, Ranjan R, Garg S, Garg VK, Sonthalia S, Bansal S. Periorbital Hyperpigmentation: A Comprehensive Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9:49-55.
16. Ahuja SK, Deshmukh AR, Khushalani SR. A study of dermatoscopic pattern of periorbital hypermelanosis. *Pigment International*. 2017;4:29-34.
17. Natacha QG, Williams R. Dermoscopy in periorbital hyperpigmentation: an aid in the clinical type diagnosis. *Surg Cosmet Dermatol*. 2014;6(2):171-2.
18. Boruah D, Moorchung N, Vasudevan B, Malik A, Chatterjee M. Morphometric study of micro-vessels, epidermal characteristics and inflammation in psoriasis vulgaris with their correlations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:216-23.
19. Amani S. News in the Treatment of Periorbital Hyperpigmentation *Journal of Dermatology and Therapies*. 2017;1(1):19-23.
20. Saman AN, Maede SN, Aniseh S, Azin A, Somayeh Y, Christoph A, Alireza F. Evaluation of the safety and efficacy of a triple combination cream (hydroquinone, tretinoin, and fluocinolone) for treatment of melasma in Middle Eastern skin. 2019;12:437-444.
21. Sunil NM, Rachita SD, Deepal JD, Chitra SN. Diagnostic utility of dermoscopy in hydroquinone-induced exogenous ochronosis. 2013;52(4):413-417.
22. Chowdhury W, Wahab M, Khondker L, Khan M, Shirajul I. Efficacy and Safety of Hydroquinone, Kojic Acid and Glycolic Acid Combination in the Treatment of Melasma. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2012;11(3):191-196.
23. Sudha A. Periorbital Hyperpigmentation: Overcoming the Challenges in the Management. *Nepal Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*. 2018;16(1):2-11.
24. Rochelle CM, Nanda K, Ramesh MB, Sukumar D, Jacintha M, Kamath G. 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(2):157.
25. Shelly R, Amit GP. Treatment of Melasma with Topical Agents, Peels and Lasers: An Evidence-Based Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2013;14:359-376.
26. Jasmine CH, Kunal A, Rebat MH. Are Natural Ingredients Effective in the Management of Hyperpigmentation? A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(2):28-37.
27. Nurul U, Tri NS. Kegunaan Topikal Vitamin C Untuk Menghilangkan Hiperpigmentasi Periorbital. *Medical Journal Of Lampung University*. 2016;5(3):178-182.
28. Candrice RH, Raechele CG, Susan CT. Postinflammatory hyperpigmentation. Dalam: A. Paul Kelly, Susan CT, Henry WL, Ana MA, penyunting. *Dermatology for Skin of Color*. Edisi ke-2. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 2016.
29. Fatemeh A, Mohammad AS. Evaluation of the clinical efficacy and safety of an eye counter pad containing caffeine and vitamin K in emulsified Emu oil base. *Adv Biomed Res*. 2015;4:10.
30. Markiewicz A, Tyszczyk B, Piwko MP, Zielinski K, Polguj AR, Budzisz E. The Evaluation of the Efficacy of Derivatives of Vitamin K. *Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research*. 2018;9(4):455-9