

Artikel Review

Cosmetic Poisoning with Mercury, Hydroquinone, and Retinoic acid in Pregnant and Breastfeeding Women

Keracunan Kosmetik dengan Kandungan Merkuri, Hidrokuinon, dan Asam Retinoat pada Ibu Hamil dan Menyusui

Anindhita Dyahayu Subroto¹, Dalillah Ghina Imtinan Chaironi¹, Dea Salsabilla Pratama¹, Destri Amelia Akbarri¹, Ivy Kendra Tasbita¹, Syaharani Puspita Sari¹, Tania Thifaa Setianabila¹, Tri Rezky Amaliah¹, Vita Olivia Siregar^{2*}

¹ Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia

² Laboratorium Riset dan Pengembangan Kefarmasian "FARMAKA TROPIS", Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia.

* Correspondence: vitaolivia@farmasi.unmul.ac.id; Tel.: 081345596173 (V.O)

Citation: Subroto, A.D.; Chaironi, D.G.I.; Pratama, D.S.; Akbarri, D.A.; Tasbita, I.K.; Sari, S.P.; Sari, S.P.; Setianabila T.T.; Amalia, T.R.; Siregar, V.O. Cosmetic poisoning with mercury, hydroquinone, and retinoic acid in pregnant and breastfeeding women. *J Riset Naturafarm* 2025, 2(1), 43–55. <https://doi.org/10.70392/jrn.v2i1.4355>

Academic Editor: Prof. Dr. Neneng Siti Silfi Ambarwati

Received: 8 December 2024

Revised: 12 February 2025

Accepted: 9 March 2025

Publisher's Note: B-CRETA publisher stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike (CC-BY-NC-SA) 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>). ISSN: 3047-5457

Abstract

Cosmetics are products that are widely used by the public, including pregnant and lactating mothers, to clean, beautify, or care for the body. However, some cosmetics contain hazardous materials such as mercury, hydroquinone, and retinoic acid which can cause serious health risks, especially for pregnant and lactating mothers. This study aims to provide information related to these risks and efforts to prevent their use. The method used is a literature review of national and international journals with inclusion criteria: full-text and open access articles that are relevant to keywords such as mercury, hydroquinone, retinoic acid, pregnancy, and toxicity. The results show that these materials can cause various health problems, including fetal defects, impaired cognitive development, and organ damage. Public awareness of these dangers needs to be increased, especially for pregnant and lactating mothers. Results: The use of cosmetics containing harmful ingredients such as hydroquinone, mercury, and retinoic acid can cause a variety of serious health problems. Conclusion: Public awareness about the dangers of illegal cosmetics needs to be increased, especially among pregnant and lactating women.

Keywords: Mercury; Hydroquinone; Retinoic acid; Pregnant women; Toxicity; Cosmetics

Abstrak

Kosmetik adalah produk yang banyak digunakan oleh masyarakat, termasuk ibu hamil dan menyusui, untuk membersihkan, mempercantik, atau merawat tubuh. Namun, beberapa kosmetik mengandung bahan berbahaya seperti merkuri, hidrokuinon, dan asam retinoat yang dapat menyebabkan risiko kesehatan serius, terutama bagi ibu hamil dan menyusui. Kajian ini bertujuan memberikan informasi terkait risiko tersebut serta upaya pencegahan penggunaannya. Metode yang digunakan adalah tinjauan literatur dari jurnal nasional dan internasional dengan kriteria inklusi: artikel full text dan open access yang relevan dengan kata kunci seperti mercury, hydroquinone, retinoic acid, pregnancy, dan toxicity. Hasil

menunjukkan bahwa bahan-bahan tersebut dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan, termasuk cacat janin, gangguan perkembangan kognitif, dan kerusakan organ. Kesadaran masyarakat terhadap bahaya ini perlu ditingkatkan, khususnya pada ibu hamil dan menyusui. Hasil: Penggunaan kosmetik yang mengandung bahan berbahaya seperti hidrokuinon, merkuri, dan asam retinoat dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan serius. (dapat mempengaruhi apa pada ibu hamil dan menyusui). Kesimpulan: Kesadaran publik tentang bahaya kosmetik ilegal perlu ditingkatkan, terutama pada ibu hamil dan menyusui.

Kata Kunci: Merkuri; Hidrokuinon; Asam Retinoat; Ibu Hamil dan Menyusui; Toksisitas; Kosmetik.

1. PENDAHULUAN

Bagi kaum pria dan wanita kosmetik menjadi salah satu kebutuhan penting yang digunakan untuk membersihkan, memberikan aroma, mengubah penampilan, menghilangkan bau yang kurang sedap, menjaga dan memelihara tubuh pada kondisi sehat. Penggunaan kosmetik yang bertujuan untuk memperbaiki penampilan umumnya mengacu pada berbagai jenis produk yang digunakan dalam merawat dan memperindah bagian tubuh seperti kulit, rambut, kuku, bibir, dan mukosa mulut [1]. Seiring perkembangan zaman penggunaan kosmetik banyak digemari oleh berbagai kalangan seperti wanita maupun pria dari remaja hingga dewasa termasuk ibu hamil dan menyusui. Pesatnya penggunaan kosmetik terutama skincare untuk perawatan kulit yang sehat. Skincare pada umumnya produk yang dikhususkan untuk merawat, menenangkan, memperbaiki, melindungi, dan memulihkan kulit, seperti produk moisturizer, toner, sunscreen, dan serum [2]. Merawat kulit pada saat kehamilan dan menyusui menjadi faktor yang penting karena pengaruh hormonal yang terjadi sehingga dapat mempengaruhi kulit [3]. Kehamilan menyebabkan perubahan hormon yang membuat kulit lebih rentan, sehingga ibu hamil cenderung mencari produk perawatan kulit yang aman. Penggunaan kosmetik pada kondisi kehamilan dan menyusui penggunaannya perlu diperhatikan [4].

Di Indonesia, populasi penggunaan kosmetik terutama pada perempuan telah mencapai 126,8 juta, yang menunjukkan tingginya minat dan kebutuhan penggunaan kosmetik di Indonesia [4]. Peningkatan peredaran kosmetik yang didalamnya terdapat bahan berbahaya yang berdampak buruk bagi para penggunanya, terutama pada ibu hamil dan menyusui [5]. Dari tahun 2022 menurut BPOM RI terdapat 1.541 kosmetik ilegal yang ada di Indonesia [6]. Bahan kimia kosmetik berbahaya adalah zat aktif yang menimbulkan reaksi merugikan dan menimbulkan risiko terhadap kesehatan kulit khususnya, serta kesehatan tubuh secara keseluruhan, pada saat diaplikasikan, baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang [7].

Penggunaan kosmetik meluas ke berbagai kalangan, termasuk ibu hamil dan menyusui. Berdasarkan data BPOM RI tahun 2022, terdapat sekitar 1.541 produk kosmetik ilegal yang mengandung bahan berbahaya. Sebuah survei di Indonesia menunjukkan bahwa lebih dari 60% wanita hamil menggunakan kosmetik, dengan mayoritas memilih produk perawatan kulit [8]. Kosmetik telah menjadi bagian integral dalam kehidupan modern, digunakan oleh individu dari berbagai kalangan usia, jenis kelamin, dan latar belakang untuk berbagai tujuan. Menurut penelitian terkini, penggunaan kosmetik tidak lagi terbatas pada aspek estetika semata, melainkan berkembang menjadi kebutuhan perawatan kesehatan dan kebersihan [9]. Baik pria maupun wanita kini menggunakan kosmetik untuk membersihkan, melindungi, dan memelihara tubuh, dengan fokus utama pada perawatan kulit, rambut, dan penampilan personal. Dalam konteks kesehatan dan kecantikan, skincare telah menjadi industri yang berkembang pesat. Menurut studi yang dilakukan oleh Putri, 2017 [9], pasar kosmetik di Indonesia mengalami pertumbuhan signifikan, dengan jumlah pengguna mencapai 126,8 juta orang [10]. Namun, di balik popularitasnya, terdapat kekhawatiran serius terkait keamanan produk kosmetik, terutama bagi kelompok rentan seperti ibu hamil dan menyusui.

Survei nasional yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan pada tahun 2022 menunjukkan bahwa lebih dari 60% wanita hamil menggunakan berbagai produk kosmetik, dengan mayoritas memilih produk perawatan kulit [10]. Bagi ibu hamil dan menyusui, penggunaan kosmetik memiliki kompleksitas tersendiri. Mereka cenderung lebih memilih produk skincare untuk mengatasi perubahan kulit akibat fluktuasi hormonal selama kehamilan. Menurut penelitian yang dilaporkan oleh Andalia *et al.*, 2024 [11]. Jenis kosmetik yang paling sering digunakan oleh ibu hamil meliputi pelembab (*moisturizer*), tabir surya (*sunscreen*), pembersih wajah, serum vitamin dan juga *lip balm* [11]. Kerentanan ibu hamil dan menyusui terhadap bahan aktif dalam kosmetik disebabkan oleh beberapa faktor kritis. Pertama, sistem imun mereka mengalami modulasi signifikan selama kehamilan, menjadikan tubuh lebih sensitif terhadap zat asing. Menurut studi yang dilaporkan oleh Andi Wajuantha *et al.*, 2020 [12], perubahan imunologis ini meningkatkan risiko absorpsi dan penetrasi bahan kimia melalui kulit. Para ahli kesehatan memiliki kekhawatiran terkait penggunaan kosmetik pada ibu hamil dan menyusui, hal tersebut dikarenakan memiliki potensi untuk bahan kimia berbahaya berpenetrasi masuk melalui kulit ke dalam aliran darah, selain itu ada pula risiko zat-zat berbahaya ditransfer melalui plasenta kepada janin, kemudian ada pula kemungkinan senyawa kimia dapat mengkontaminasi ASI serta penggunaan kosmetik dapat menyebabkan gangguan perkembangan pada janin akibat paparan bahan kimia tertentu [12].

Badan Kesehatan Dunia (WHO) dan berbagai penelitian mutakhir menekankan pentingnya kehati-hatian dalam memilih produk kosmetik selama masa kehamilan dan menyusui. Bahan-bahan seperti merkuri, hidrokuinon, asam retinoat, dan pewarna sintesis telah terbukti berpotensi menimbulkan efek teratogenik dan karsinogenik [8]. Mengacu pada penelitian terkini, risiko utama penggunaan kosmetik yang mengandung bahan berbahaya pada ibu hamil dan menyusui dapat meliputi gangguan perkembangan janin, peningkatan risiko cacat bawaan pada janin, adanya potensi kerusakan pada sistem saraf serta adanya gangguan pertumbuhan dan metabolisme [13]. Kehamilan menyebabkan perubahan hormon yang membuat kulit lebih rentan, sehingga ibu hamil cenderung mencari produk perawatan kulit yang aman. Namun, kosmetik dengan bahan seperti hidrokuinon, merkuri, dan asam retinoat dapat menimbulkan risiko serius bagi janin dan ibu. Bahan-bahan ini bersifat karsinogenik dan teratogenik, meningkatkan risiko cacat lahir, gangguan perkembangan janin, dan kerusakan organ pada ibu dan bayi [13]. Penelitian yang dilakukan oleh Runtukahu *et al.*, 2021 [14] menunjukkan bahwa paparan jangka panjang terhadap bahan kimia berbahaya dalam kosmetik dapat menyebabkan perubahan epigenetik yang berpotensi mempengaruhi kesehatan jangka panjang ibu dan anak.

Artikel ini akan mengeksplorasi secara mendalam risiko keracunan kosmetik dengan fokus pada bahan berbahaya seperti merkuri, hidrokuinon, dan asam retinoat, serta implikasinya terhadap kesehatan ibu hamil dan menyusui

2. METODE

Dalam penyusunan ulasan artikel ini, metode yang digunakan merupakan kajian literatur dengan mengacu sumber primer berupa jurnal nasional dan internasional. Selanjutnya, penyusunan artikel ini dilakukan secara daring melalui Google Scholar, PUBMED, Elsevier, FDA, ScienceDirect, Brain and Development.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Untuk membersihkan, memberi parfum, mengubah penampilan, memperbaiki bau badan, atau menjaga kondisi tubuh, kosmetik adalah zat atau formulasi yang diaplikasikan pada bagian luar tubuh manusia, seperti kulit, rambut, kuku, bibir, alat kelamin luar, gigi, dan mukosa mulut [7]. Penggunaan kosmetik yang tidak tepat mungkin melibatkan zat berbahaya, yaitu senyawa aktif yang dapat menimbulkan reaksi merugikan dan menimbulkan risiko terhadap kesehatan kulit dan kesejahteraan tubuh secara keseluruhan, baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang [15].

Kategori tertentu senyawa berbahaya yang dilarang dalam formulasi bahan kosmetik meliputi: Merkuri, yang sering kali salah digunakan sebagai bahan kimia pemutih atau pencerah kulit, bersifat karsinogenik dan teratogenik. Asam Retinoat, yang sering kali salah digunakan sebagai bahan pengelupas kimia, bersifat teratogenik. Hidrokuinon, yang sering kali salah digunakan sebagai bahan pemutih kulit, dapat menyebabkan iritasi kulit dan dapat menyebabkan okronosis (kulit menjadi

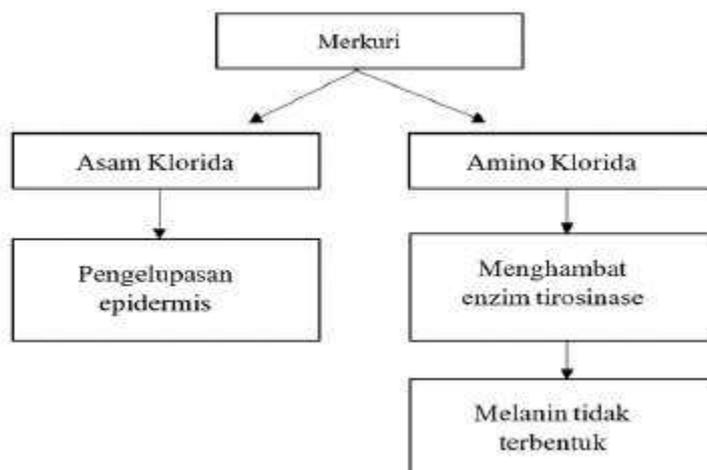
gelap), yang biasanya muncul setelah enam bulan penggunaan dan kemungkinan permanen. Pewarna Red K3 dan Red K10 sering kali salah digunakan dalam lipstik dan formulasi kosmetik lainnya, seperti lip gloss dan perona pipi. Kedua warna tersebut bersifat karsinogenik [16].

3.1. Merkuri

Merkuri adalah logam berat yang berbahaya dan beracun yang berbentuk cair, berwarna putih keperakan, dan mudah menguap pada suhu ruangan. Merkuri biasanya terdapat dalam senyawa organik dan anorganik yang bersifat persisten, dapat terakumulasi secara biologis, dan merugikan kesehatan manusia, menyebabkan kelainan pada perkembangan janin, sistem saraf, sistem pencernaan dan imunologi, paru-paru, ginjal, kulit, dan mata, serta merusak lingkungan [17]. Merkuri dalam bentuk senyawa organiknya dapat berupa Metil Merkuri dan dimetilmerkuri, sedangkan dalam bentuk senyawa anorganiknya dapat berupa merkuri sulfida (Cinnabar), merkuri klorida (Kalomel), dan merkuri oksida [18]. Adapun penggunaan merkuri dalam kehidupan sehari-hari yaitu: Pada bidang Industri, merkuri dapat digunakan dalam produksi gas klorin, digunakan dalam proses ekstraksi emas dan perak dari bijih, dan sebagai bahan komponen baterai [19]. Selain itu merkuri juga dapat digunakan dalam proses pengawetan kayu, sebagai agen pewarna tekstil kulit, dan sebagai katalis dalam produksi VPC atau desinfektan [15]. Pada bidang Kesehatan, merkuri digunakan dalam pembuatan amalgam gigi dan pembuatan termometer (termometer air raksa) [15]. Terutama digunakan sebagai pemutih, merkuri dapat memengaruhi perkembangan janin dengan cara teratogenik. Pada ibu menyusui, merkuri dapat terakumulasi di ASI, memperbesar risiko pada bayi. Studi menunjukkan efek seperti keterlambatan perkembangan motorik dan kognitif [15].

Pada saat ini penelitian mengenai prevalensi kejadian toksisitas akibat penggunaan kosmetik yang mengandung merkuri di Indonesia masih sangatlah terbatas sehingga diambil data prevalensi dari salah satu Rumah Sakit, dari 40 responden 18 diantaranya (45%) mengalami efek samping dari penggunaan kosmetika yang mengandung merkuri. Berdasarkan temuan BPOM RI pada tahun 2022, terdapat temuan 1500 kosmetik ilegal berbahaya yang mengandung merkuri [12]. Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 57 Tahun 2016 [18], merkuri merupakan bahan pencemar persisten yang dapat membahayakan lingkungan dan kesehatan manusia karena terakumulasi secara biologis dalam ekosistem. Berdasarkan Peraturan Republik Indonesia Nomor HK.03.1.23.08.11.07517 Tahun 2011 tentang Larangan Penggunaan Merkuri dalam Kosmetik, merkuri merupakan salah satu zat yang tidak boleh digunakan dalam kosmetik [20]. Di Indonesia, penggunaan merkuri dalam produk kosmetik seperti pelembap, pembersih wajah, dan krim siang atau malam adalah ilegal. Menurut Peraturan Kepala BPOM RI Nomor 18 Tahun 2015 tentang Persyaratan Teknis Bahan Kosmetik, merkuri hanya diizinkan untuk digunakan dalam formulasi yang mengandung konsentrasi maksimum 0,007% dalam pengawet tata rias dan pembersih tata rias mata [21]. Urut Peraturan BPOM RI Nomor 16 Tahun 2024 tentang Batas Maksimum Cemaran dalam Kosmetika, batas cemaran logam berat, yaitu merkuri (Hg), yang diperbolehkan tidak lebih dari 1 mg/kg atau 1 mg/L (*one part per million*) [22].

Meskipun penggunaan merkuri dalam formulasi kosmetik telah dilarang sebagaimana ditetapkan oleh Peraturan Menteri Kesehatan Indonesia nomor 445/Menkes/PER/VI/1998, krim yang mengandung merkuri masih banyak digunakan. Kadar merkuri dalam darah bisa menjadi indikator yang tepat untuk menunjukkan dosis yang telah diserap tubuh secara sistemik. Jika kadar merkuri dalam darah mencapai sekitar 50–100 µg%, maka gejala keracunan dapat mulai muncul [23]. Berbagai jenis senyawa merkuri memiliki metode yang berbeda untuk memutihkan kulit. Sementara merkuri amido klorida mencegah enzim tirosinase, yang terlibat dalam pembuatan melanin, bekerja, merkuri klorida di kulit menghasilkan asam klorida, yang menyebabkan epidermis terkelupas. Pigmen coklat tua yang dikenal sebagai melanin, yang diproduksi oleh melanosit dan disimpan dalam sel epidermis kulit, berfungsi untuk melindungi dermis dan epidermis dari efek sinar ultraviolet yang merusak [24].



Gambar 1. Skema Mekanisme Merkuri dalam Memutihkan Kulit [21]

Penggunaan obat atau krim topikal secara berulang dapat menyebabkan peningkatan risiko toksisitas sistemik, yaitu zat aktif dalam produk dapat masuk ke dalam sirkulasi darah dan berdampak pada organ tubuh lainnya. Efek toksisitas yang dapat terjadi pada penggunaan produk yang mengandung bahan aktif merkuri dalam penggunaan jangka panjang bisa mengakibatkan akumulasi merkuri dalam tubuh, kemudian dapat menyebabkan gangguan serius pada ginjal, seperti sindrom nefrotik (kondisi di mana ginjal mengalami kerusakan sehingga tidak dapat menyaring protein dengan baik, menyebabkan protein bocor ke dalam urine). Selain itu, pola patologis atau perubahan struktur ginjal dapat terjadi, yang mengarah pada kerusakan permanen pada fungsi ginjal [23].

Berdasarkan studi kasus dalam jurnal, terdapat kasus keracunan merkuri pada seorang wanita berusia 45 tahun yang disebabkan oleh penggunaan kosmetik berbahaya [24]. Gejala yang timbul pada pasien meliputi kelelahan progresif dan nyeri anggota tubuh selama lebih dari 4 bulan, kaki menjadi lemah dan matirasa yang menyebabkan kesulitan untuk berjalan dan berdiri, ketidaknyamanan paroksismal, adanya gerakan tidak terkendali pada lengan bagian atas, hiperhidrosis (keringat berlebih), sakit kepala, mual, serta terjadi penurunan berat badan sebanyak 7 kg dalam kurun waktu 4 bulan. Pemeriksaan medis awal tidak menunjukkan kelainan apapun. Namun, tes kemudian mengungkapkan kadar merkuri dalam urin yang tinggi mencapai 16,0 µg/g (batas normal <5 µg/g). Investigasi lebih lanjut mengungkapkan bahwa pasien membeli kosmetik online pada Mei 2020 dan mulai mengalami gejala setelah menggunakannya selama dua bulan. Pengujian kosmetik tersebut di Beijing mendapatkan kadar merkuri yang sangat tinggi, yaitu 9856,2 µg/g (batas yang diizinkan <1 µg/g) [22]. Pasien akhirnya didiagnosis keracunan merkuri dan mendapatkan terapi dengan sodium dimerkaptopropiona sulfonat secara intramuscular [23].

Merkuri yang masuk ke dalam tubuh dapat melalui penyerapan kulit, kemudian merkuri akan berikatan dengan protein (gugus -SH, -NH₂, -COOH, -PO₄H₂) ikatan ini menyebabkan perubahan bentuk protein normal sehingga mengganggu fungsi fisiologis tubuh sehingga terjadi penghambatan enzim, kelebihan Ca²⁺ (merangsang tromboksan dan trombin). Tromboksan dan trombin berlebihan menyebabkan pembekuan darah, imunogenisitas (memicu sistem kekebalan tubuh (antigen) untuk menyerang tubuh sendiri). Pada kasus merkuri, merkuri dapat memicu reaksi ini. Ketika masuk ke tubuh, merkuri bisa mengubah protein-protein di dalam tubuh, membuatnya terlihat asing. Sistem imun kita kemudian mengenali protein-protein ini sebagai sesuatu yang berbahaya dan mulai menyerang dan kerusakan langsung yang kemudian akan mempengaruhi banyak organ seperti pada gambar selain itu terdapat faktor tambahan yang dapat mempengaruhi keracunan seperti faktor lingkungan, dosis dan kondisi individu yang dapat memperparah keadaan keracunan [23].



Gambar 2. Skema Mekanisme Manifestasi Nyeri dalam Keracunan Merkuri [23]

Setelah diagnosis keracunan merkuri dipastikan, pasien diberikan kapsul asam dimerkaptosuksinat secara oral untuk mengeluarkan merkuri dari tubuh. Namun, pasien mengalami mual, muntah, dan reaksi gastrointestinal yang parah. Oleh karena itu, diresepkan sodium dimercaptopropane sulfonate 0,125 g/hari melalui injeksi intramuskular, yang diberikan selama tiga hari dan dihentikan selama empat hari sebagai satu siklus. Lalu diinstruksikan untuk minum lebih banyak air untuk membantu ekskresi merkuri. Satu bulan setelah perawatan, konsentrasi merkuri dalam darahnya turun menjadi 3,1 ng/mL (kisaran referensi adalah 2,5 ng/mL), dan gejalanya mulai membaik dan bahkan, pasien mengalami kenaikan berat badan sebesar 2 kg dibandingkan sebelum perawatan. Lebih dari sebulan setelah keluar dari rumah sakit, pasien kembali dirawat di rumah sakit untuk menjalani perawatan kedua dengan rejimen yang sama seperti sebelumnya. Setelah empat siklus perawatan, semua gejalanya membaik, dan pasien diperbolehkan pulang. Namun, pada kunjungan tindak lanjutnya pada 4 bulan kemudian, pasien mengeluhkan insomnia ringan dan gangguan memori jangka pendek, tetapi tidak mengalami gejala sensorik atau motorik [23]. Kadar merkuri dalam darah seseorang yang tidak terpapar merkuri umumnya normal jika berada 2,5 µg/L. Kadar merkuri normal dalam darah seseorang yang tidak terpapar merkuri adalah yaitu diantara 5–10 µg/mL [23].

Terkait antidotum untuk keracunan merkuri, beberapa penelitian terbaru yang telah dilakukan dari tahun 2020–2024 mengidentifikasi beberapa pendekatan terapi alternatif yang dapat dilakukan yaitu menggunakan dimerkaptosuksinat (DMSA), yang merupakan agen kelasi oral yang paling umum digunakan untuk pengobatan keracunan merkuri. Bahan ini efektif dalam mengikat dan mengeluarkan merkuri dari tubuh. Selain itu dapat digunakan asam dimerkaptopropana sulfonat (DMPS), serupa dengan terapi DMSA yang diberikan pada kasus ini, DMPS juga telah terbukti efektif dalam menurunkan kadar merkuri dalam tubuh. Kemudian ada etilen diamin tetra asetat (EDTA), meskipun bahan ini lebih sering digunakan untuk penanganan keracunan logam berat lainnya, EDTA ternyata juga dapat dipertimbangkan dalam beberapa kasus keracunan merkuri, dan yang terakhir ada *n*-asetilsistein (NAC), dalam beberapa studi menunjukkan potensi NAC sebagai terapi pendukung karena sifat antioksidannya yang dapat membantu melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif akibat merkuri [25]. Penting untuk dicatat bahwa pemilihan antidotum tergantung pada bentuk keracunan merkuri (anorganik, organik) dan tingkat keparahan paparan. Terapi pendukung seperti hidrasi, dukungan nutrisi, dan pemantauan fungsi organ tetap menjadi bagian penting dalam penatalaksanaan keracunan merkuri.

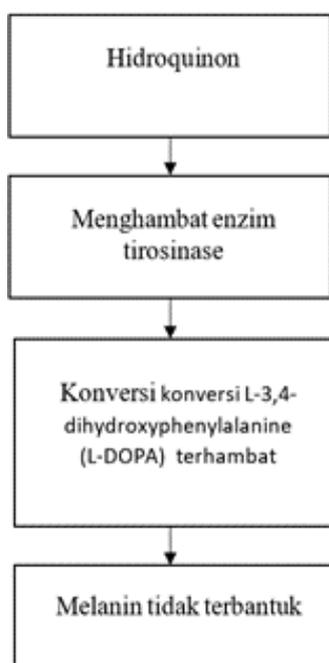
3.2. Hidrokuinon

Hidrokuinon (benzena 1,4-diol atau quinol) merupakan penghambat sintesis melanin dan antioksidan yang menjadi komponen utama dalam pencerah kulit krim hampir sejak 50 tahun dan merupakan agen depigmentasi standar yang digunakan dalam melasma, chloasma, solar lentigo, hiperpigmentasi pasca inflamasi yang disebabkan oleh jerawat vulgaris, penyakit kulit eksim, kontak dermatitis, psoriasis dan luka bakar. Hidrokuinon adalah senyawa aromatik organik yang

termasuk jenis fenol, dengan rumus kimia $C_6H_6O_2$. Hidrokuinon yaitu salah satu bahan yang digunakan sebagai campuran untuk krim pemutih dilakukan oleh oknum yang tidak bertanggung jawab [24]. Sebagian besar kasus okronosis eksogen (hiperpigmentasi permanen) terjadi pada perempuan yang menggunakan kosmetik pemutih dengan hidrokuinon. Pada ibu hamil, risiko dermatitis dan gangguan hormonal meningkat.

Prevalensi Okronosis akibat dari penggunaan kosmetik yang mengandung hidrokuinon yaitu berdasarkan tahun kejadian: Dalam periode dari Januari 2014 – Januari 2019 sebanyak 88 orang, namun kasus yang paling tinggi terjadi di tahun 2017 yaitu terdapat 28 orang (31,81%). Berdasarkan jenis kelamin: dari Januari 2014 sampai dengan Januari 2019, terdapat 88 orang, yang terdiri dari 81 orang perempuan (92,04%) dan 7 orang laki-laki (7,95%). Kelompok umur 20 – 29 tahun: 5 orang (5,6%) Umur 30–39 tahun, 20 orang (22,7%) (c) Umur 40–49 tahun, 43 peserta (48,8%) Umur 50–59 tahun, 19 orang (21,5%) Umur 60 sampai dengan 69 tahun, 1 orang (1,1%) [26].

Peraturan BPOM nomor 23 tahun 2019 melarang penggunaan hidrokuinon sebagai bahan pemutih atau pencerah pada kosmetik. Hidrokuinon boleh digunakan untuk kuku pada konsentrasi 0,02% dan sebagai oksidator pada pewarna rambut pada konsentrasi maksimal 0,3%. [27]. Hidrokuinon dapat menimbulkan konsekuensi yang merugikan jika konsentrasinya melebihi 5%. Jumlah ini dapat menyebabkan eritema dan sensasi terbakar pada dermis [28].

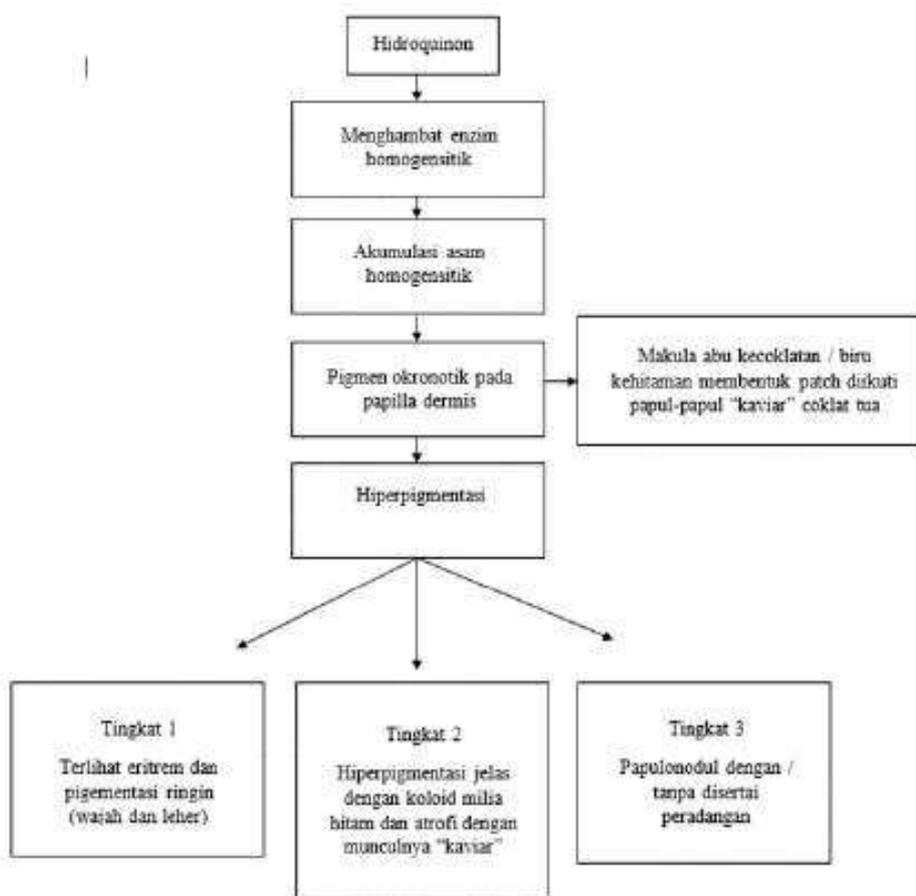


Gambar 3. Gambar mekanisme hidrokuinon dalam memutihkan kulit [29].

Penggunaan hidrokuinon dalam krim pemutih kulit dilarang karena dapat membahayakan kesehatan. Hal ini sesuai dengan Standar Nasional Indonesia (SNI) nomor 16–4954–1998 dan peraturan BPOM nomor HK.03.1.23.08.11.07517. [29]. Namun, hidrokuinon seringkali disalahgunakan dalam produk krim pemutih wajah, yang dapat menimbulkan efek samping bagi penggunanya. Dampak negatif dari hidrokuinon termasuk iritasi kulit yang bisa membuat kulit jadi merah dan meradang, serta hipopigmentasi atau bercak-bercak putih tidak merata pada kulit. Selain itu, terdapat risiko kulit menggelap setelah berhenti menggunakannya, atau mengalami okronosis eksogen, kondisi di mana kulit jadi kebiruan atau kehitaman dengan bintik-bintik kecil yang sering kali permanen. Penggunaan jangka panjang juga bisa menimbulkan sindrom bau ikan, yang membuat tubuh mengeluarkan bau tidak sedap, serta menyebabkan kuku berubah warna menjadi kecokelatan. Kulit pun bisa kehilangan elastisitas, terlihat lebih tua, dan lebih mudah rusak. Terdapat juga risiko kerusakan saraf di area kulit yang terpapar hidrokuinon dan bahkan potensi risiko kanker kulit, meskipun bukti pada manusia masih terbatas [30].

Hidrokuinon memiliki tingkat penyerapan kulit yang tinggi dan proses distribusi cepat dalam tubuh. Hidrokuinon yang diaplikasikan secara topikal menunjukkan penyerapan yang signifikan ke dalam tubuh, dengan sekitar 45,3% dari dosis diekskresikan melalui urin, terutama dalam 24 jam pertama. Hidrokuinon cepat menembus stratum korneum, masuk ke sirkulasi sistemik, dan diekskresikan melalui urin, dengan konsentrasi plasma puncak tercapai pada 4 jam setelah aplikasi. Penyerapan dermal hidrokuinon bergantung pada konsentrasi paparan, durasi paparan, dan media larutan [31,32].

Terdapat kasus yang dibahas, terdapat seorang pasien wanita berusia 39 tahun yang mengalami *Acquired Exogenous Ochronosis* akibat penggunaan krim hidrokuinon 4% untuk pemutihan kulit [14]. Gejala utama yang timbul pada pasien yang mengalami keracunan hidrokuinon yaitu terjadi hiperpigmentasi difusdi wajah dan leher, munculnya makula biru-hitam serta terjadi perkembangan hiperpigmentasi hitam kebiruan pada area aplikasi krim. Kondisi ini terjadi setelah penggunaan krim hidrokuinon selama tiga bulan. Pengobatan awal dengan mikrodermabrasi dan pengelupasan kulit kosmelan tidak efektif. Selanjutnya pasien mencoba untuk menjalani terapi kombinasi untuk memperbaiki kondisi kulitnya dengan melakukan pengelupasan kulit dengan asam glikolat 50%, mikrodermabrasi, pengelupasan kulit kuning, suplementasi glutathione oral, menggunakan tabir surya topikal, serta menggunakan krim dengan kandungan asam kojat [33].



Gambar 4. Gambar mekanisme hidrokuinon dalam toksisitas [26].

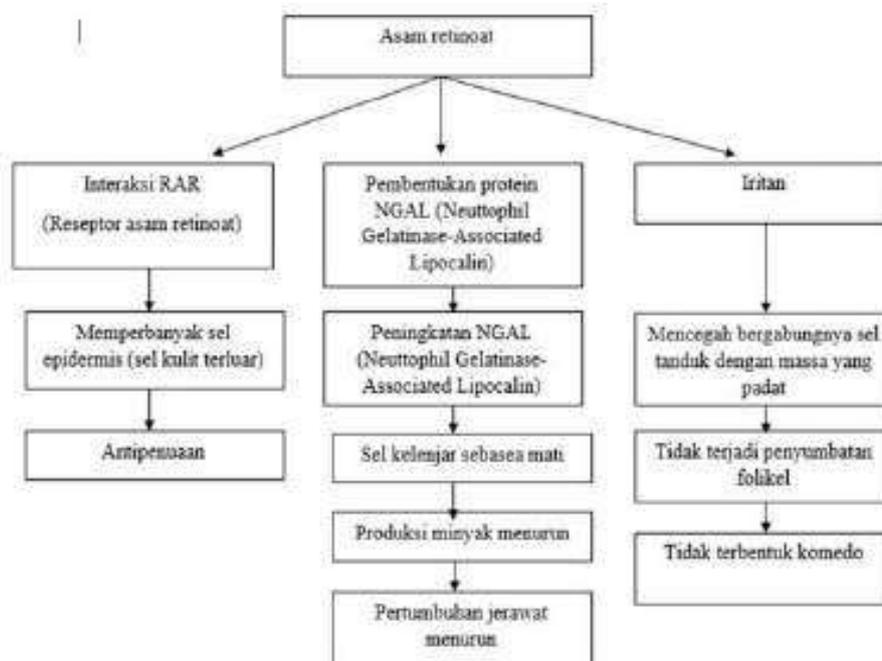
Pasien tersebut mengalami okronosis eksogen akibat penggunaan hidrokuinon diobati dengan beberapa metode. Pengobatan tersebut meliputi mikrodermabrasi, perawatan dengan cosmelan peel dan *yellow peel*, serta pemberian tablet glutathione, tabir surya topikal, dan krim asam kojat. Setelah empat bulan, pasien melaporkan perbaikan sebesar 50% dalam kondisi kulitnya. Ochronosis eksogen ini umumnya sulit diobati, dan pengawasan ketat diperlukan saat menggunakan produk pencerah kulit yang mengandung hidrokuinon [33].

Untuk mencegah okronosis eksogen akibat penggunaan hidrokuinon, beberapa langkah pencegahan yang dapat diambil meliputi: (1) Menggunakan alternatif pencerah kulit lainnya yang lebih aman, namun jika ingin tetap menggunakan HQ, maka digunakan hidrokuinon hanya dalam konsentrasi rendah yang diperbolehkan dokter dan untuk jangka waktu yang singkat, sesuai dengan rekomendasi dokter; (2) Dilakukan pemantauan rutin oleh dokter dalam penggunaan HQ untuk mendeteksi efek samping lebih awal; (3) Menggunakan tabir surya untuk melindungi kulit dari sinar UV, yang dapat memperburuk kondisi kulit [33].

3.3. Asam Retinoat

Asam retinoat, yang biasanya disebut tretinoin, merupakan turunan asam dan bentuk aktif vitamin A (retinol). Asam retinoat umumnya digunakan dalam krim pemutih karena khasiat pemutihnya. Efek pemutihan dicapai secara tidak langsung dengan menghambat pigmen melanin, mirip dengan berbagai zat pemutih lainnya, tetapi diyakini sebagai hasil dari peningkatan proliferasi keratinosit dan percepatan pergantian epidermis, sehingga menghasilkan efek mencerahkan kulit. Asam retinoat umumnya digunakan sebagai formulasi vitamin A topikal yang memerlukan resep dokter untuk mendapatkannya. Saat ini, asam retinoat banyak digunakan untuk memperbaiki kulit yang rusak akibat sinar matahari dan mencerahkannya. Asam retinoat umumnya digunakan dalam formulasi dermatologis, terutama untuk perawatan jerawat [34].

Asam retinoat merupakan obat resep yang hanya dapat dibeli dengan resep dokter dan tidak dapat digunakan dalam perawatan pemutihan yang dapat diperoleh secara komersial, bahkan dalam dosis kecil, menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 445/MENKES/PER/V/1998 [18]. Menurut BPOM RI nomor HK. 00. 05. 42. 1018 tahun 2008, [35] asam retinoat dilarang untuk digunakan pada ibu hamil karena bersifat teratogenik (cacat pada janin). Sehingga jika ibu hamil menggunakan krim ini tanpa berkonsultasi kepada dokter terlebih dahulu maka akan menyebabkan cacat pada janin. FDA telah menyetujui pengobatan jerawat retinoid topikal. Contoh produk yang disetujui FDA yaitu Differin Gel 0,1% (adapalene), gel retinoid topikal sekali sehari, untuk pengobatan jerawat yang dijual bebas (OTC) pada individu berusia 12 tahun ke atas. Namun untuk wanita yang sedang hamil, berencana untuk hamil atau menyusui harus berkonsultasi dengan dokter sebelum menggunakannya [36].



Gambar 5. Gambar mekanisme asam retinoat sebagai anti-aging, anti-komedo dan anti-jerawat [38]

Ada sedikit atau tidak ada peningkatan dalam kadar tretinoin sistemik setelah penggunaan jangka panjang kosmetik yang mengandung 0,1%–0,2% asam retinoat, dan perubahan kecil ini tidak terkait dengan teratogenisitas. Konsentrasi terendah asam retinoat terlihat dalam kosmetik. Pada kulit kering, gunakan setiap malam 20 hingga 30 menit setelah mencuci muka dengan pembersih wajah. Dengan dua ujung jari, sedikit retinoid dioleskan ke wajah dan diratakan; aplikasi harus setipis mungkin agar tidak terlihat. Untuk mencegah dermatitis retinoid, tangan kemudian dibersihkan dengan sabun. Bergantung pada jenis kulit, aplikasi dilakukan setiap dua hari selama 1–2 minggu untuk mengurangi ketidaknyamanan dini, yang dapat menyebabkan ketidakpatuhan pengobatan. Karena asam retinoat menjadi tidak stabil di hadapan sinar matahari, asam retinoat topikal digunakan pada malam hari untuk mencegah pasien menjadi lebih sensitif terhadap radiasi UV. Dua jam di bawah sinar matahari akan menghilangkan setengah dari asam retinoat. Pada awal perawatan, iritasi lokal seperti eritema, rasa terbakar, perih, terkelupas, dan kulit kering/xerosis merupakan efek samping penggunaan asam retinoat topikal. Setelah dua minggu penggunaan, sensasi ini mencapai puncaknya dan kemudian mereda saat kulit menyesuaikan diri dengan perawatan [37].

Terdapat kasus seorang bayi dengan kelainan kongenital dan gangguan perkembangan neurologis yang signifikan. Gejala utama yang dialami oleh pasien tersebut yaitu terdapat kelainan bawaan berupa tidak adanya telinga kanan dan saluran pendengaran eksternal di sisi kanan, terjadi keterlambatan perkembangan dimana pada usia 16 bulan bayi tersebut hanya bisa mengoceh, dan pada usia 20 bulan belum bisa berbicara akibat memiliki pemahaman bahasa yang sangat terbatas, terdapat gangguan neurologis yang ditandai dengan respons optokinetik lemah saat sebuah pita digerakkan ke kanan dan tidak ada respons gerakan mata saat kepala diputar ke kanan. Hasil dari pencitraan medis ditemukan hasil CT scan yang menunjukkan adanya klasifikasi dibagian belakang otak sebelah kanan, untuk hasil MRI menunjukkan adanya penurunan volume hemisfer kanan, adanya tanda bekas stroke lama di ganglia basalis, serta terdapat kerusakan di lobus parietal dan oksipital kanan. Adapun hasil pemeriksaan MRA yang menunjukkan penyempitan arteri serebral posterior di sisi kanan serta hasil pemeriksaan PET scan menunjukkan area dengan aktivitas otak rendah di beberapa wilayah otak kanan [39].

Faktor risiko yang teridentifikasi meliputi penggunaan tretinoin topikal oleh ibu sebelum dan selama awal kehamilan, serta konsumsi isotretinoin oral oleh ayah sebelum konsepsi. Sangat berbahaya bagi janin, menyebabkan cacat lahir seperti kelainan wajah dan otak. Studi menunjukkan prevalensi efek teratogenik lebih tinggi saat paparan terjadi pada trimester pertama. Pada saat ini belum ada studi khusus mengenai prevalensi kejadian toksisitas akibat penggunaan kosmetika yang mengandung tretinoin atau asam retinoat, namun tentunya sudah sangat banyak efek samping dari penggunaan kosmetika yang mengandung tretinoin yang dirasakan oleh pengguna kosmetika yang mengandung tretinoin di Indonesia. BPOM telah mengeluarkan peraturan yaitu Peraturan Badan POM nomor 23 Tahun 2019 yang menyebutkan bahwa tretinoin atau asam retinoat sebagai bahan yang dilarang terkandung dalam produk kosmetika seperti pemutih wajah [40].

Mekanisme malformulasi pada anak yang lahir dari ibu pengguna kosmetik asam retinoat isotretinoin dapat mengganggu proses migrasi (pergerakan) dan proliferasi (pembelahan dan pertumbuhan) sel kista saraf kranial. Sel-sel tersebut memiliki berperan dalam pembentukan struktur wajah dan lengkung brankial (bagian yang berkembang menjadi struktur wajah dan leher) pada janin. Gangguan ini menyebabkan kekurangan mesenkim, yaitu jaringan yang dibutuhkan untuk membentuk struktur kepala dan wajah. Isotretinoin juga dapat menyebabkan peningkatan kematian sel (apoptosis), yang mengakibatkan lebih banyak sel mati pada saat yang tidak diinginkan, mengakibatkan malformasi pada sistem saraf pusat (SSP) pada janin. SSP mungkin lebih rentan terhadap efek isotretinoin karena keberadaan protein yang mengikat asam retinoat. Kecacatan pada SSP ini, mengakibatkan embriopati (penyakit pada embrio), meliputi masalah seperti stenosis (penyempitan) akuaduktus, hidrosefalus (penumpukan cairan di otak), displasia pons, agenesis (kegagalan perkembangan) vermis serebelum, dan kalsifikasi (pengerasan jaringan karena penumpukan kalsium). Malformasi pada janin juga dipengaruhi oleh kapan paparan terjadi selama kehamilan. seperti, struktur telinga eksternal mulai terbentuk pada minggu ke-4 setelah pembuahan dan daun telinga definitif pada minggu ke-12. Pada minggu ke-5, arteri otak juga sudah terbentuk, jadi paparan pada minggu ke-4 dan ke-5 bisa menyebabkan cacat pada telinga [39].

Terdapat beberapa Penanganan Gangguan Berbahasa: Terapi Bicara, menggunakan media seperti audio, video, dan cermin. Terapi Oral Motorik, memperkuat otot-otot yang digunakan dalam bicara, sepertiminum melalui sedotan atau meniup balon [41]. Berdasarkan literatur terbaru, beberapa pendekatan antidotum dan manajemen komprehensif untuk kasus paparan retinoid pada kehamilan dapat dilakukan dengan beberapa hal, diantaranya yaitu melakukan manajemen multidisipliner. Studi terbaru pada tahun 2022 [41] menekankan pentingnya pendekatan multidisipliner dalam menangani kasus malformasi akibat paparan retinoid, yang dapat diwujudkan dengan melakukan konsultasi genetika. Selain itu, terapi perkembangan neurologis juga perlu dilakukan serta tidak lupa pula melakukan intervensi dini. Beberapa penelitian terkini juga mengeksplorasi strategi intervensi yang digunakan untuk menangani kasus keracunan retinoid [41].

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian, keracunan kosmetik pada ibu hamil dan menyusui terutama diakibatkan oleh kandungan asam retinoat yang sering disalahgunakan sebagai bahan aktif untuk pemutihan kulit. Efek dari asam retinoat bersifat teratogenik, yang dapat menyebabkan cacat bawaan pada janin seperti kelainan neurologis dan malformasi wajah. Selain itu, paparan asam retinoat selama kehamilan juga dikaitkan dengan gangguan perkembangan dan fungsi organ bayi. Hidrokuinon dan merkuri, meskipun lebih jarang dilaporkan, juga berkontribusi terhadap toksisitas kulit dan sistemik, dengan hidrokuinon sering menyebabkan okronosis eksogen dan merkuri memicu gangguan saraf serta ginjal.

PENDANAAN: Penelitian ini tidak menerima pendanaan eksternal.

UCAPAN TERIMA KASIH: Penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada dosen pengampu mata kuliah toksikologi dan pihak lain yang telah mendukung dan memberikan saran, dan motivasi sehingga dapat menyelesaikan artikel ilmiah ini.

KONFLIK KEPENTINGAN: Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan

REFERENSI

1. Suwarno, K.N., Pratiwi, V.H., Guseynova, S., Safitri, A.N., Hanifah, I.N., Arafat, A., Supianti, N., Mentari, I.A., Kustiawan, P.M. Edukasi pemanfaatan bahan alam untuk kosmetik guna membangun kesadaran masyarakat. *BERNAS: Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat* **2024**, *5*(3), 2014–2022.
2. Wahyuni, S., Putra, F.P. Rancangan Aplikasi Rekomendasi Produk Skincare untuk Ibu Hamil Menggunakan Metode Prototype. *Repeater: Publikasi Teknik Informatika dan Jaringan* **2024**, *2*(4), 136–148.
3. Paramita, D.R.A., Jayanti, D.C.S., Maulani, D., Handojo, K.J. Tingkat pengetahuan generasi Z tentang penggunaan skincare yang aman di RW 08 Kelurahan Patrang Kabupaten Jember. *Jurnal Ilmiah Farmasi Akademi Farmasi Jember* **2022**, *5*(2), 21–26.
4. Rahmani, M.A., Silvianita, A., Widodo, A., Rubiyanti, N. Minat Pembelian Produk Kosmetik Lokal Dengan Ulasan Online: Kerangka Konseptual. *JMBI UNSRAT (Jurnal Ilmiah Manajemen Bisnis dan Inovasi Universitas Sam Ratulangi)* **2024**, *11*(1), 1184–1194.
5. Fadlilaturrahmah, Hidayaturrahmah. Penerapan teknologi tepat guna dalam Upaya Peningkatan Produksi Pengrajin bedak dingin di Kelurahan Pesayangan Kab. Banjar. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat MEDITEG* **2019**, *4*(2), 1–6.
6. Anonim. Produk Kosmetik Ilegal Yang Banyak Ditemukan Di Indonesia. PDPI Lampung **2023**. Link akses (diakses Desember 2024): <https://ppid.lampungprov.go.id/detail-post/Produk-Kosmetik-Ilegal-yang-Banyak-Ditemukan-Di-Indonesia>.
7. Lisnawati, D., Wijayanti, A., Puspitasari, A. Tingkat Pengetahuan Dan Persepsi Bahaya Kosmetika Yang Mengandung Bahan Pemutih Di SMK Negeri 4 Yogyakarta. *Media Farmasi* **2016**, *13*(1), 122–134.
8. Anonim. Sahabat BPOM, sepanjang tahun 2022 BPOM menemukan 1541 kasus produk kosmetik ilegal di seluruh Indonesia. BPOM RI, **2023**. Link Akses: <https://diskominfotik.lampungprov.go.id/detail-post/sahabat-bpom-sepanjang-tahun-2022-bpom-menemukan-1541-kasus-produk-kosmetik-ilegal-di-seluruh-indonesia>.

9. Putri, A. Perkembangan penggunaan produk kosmetik di Indonesia. *Ekonomi dan Bisnis: Berkala Publikasi Gagasan Konseptual, Hasil Penelitian, Kajian, dan Terapan Teori* **2017**, 21(2), 59–64.
10. Soemarwi, V.W.S., Ridzka, Y. Perlindungan Hukum Konsumen Terhadap Peredaran Kosmetik Palsu Berdasarkan UU Nomor 8 Tahun 1999 Tentang Perlindungan Konsumen Dan Peraturan Bpom Nomor 23 Tahun 2019. *JURNAL RECTUM: Tinjauan Yuridis Penanganan Tindak Pidana* **2023**, 1, 995–1010.
11. Andalia, R., Adriani, A., Zakaria, N., Dewi, R., Susanti, D. Pengetahuan Masyarakat Tentang Penggunaan Kosmetik Mengandung Bahan Kimia Berbahaya pada Remaja dan Ibu Hamil di Gampong Lamteuba Droe Kecamatan Seulimum Aceh Besar. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Darussalam* **2024**, 3(1), 32–37.
12. Andi Wajuanna, B.R., Arman, Abbas, H.H. Karakteristik penggunaan krim pemutih pada ibu hamil di RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar. *Window of Public Health Journal* **2020**, 1(4), 351–358.
13. BPOM RI. Modul Pembelajaran Cerdas Memilih dan Menggunakan Kosmetik yang Aman. Jakarta: BPOM, **2023**.
14. Runtukahu, A.T., Marunduh, S.R., Polii, H. Peran imunitas seluler pada ibu hamil. *EBiomedik* **2021**, 9(2), 215–221.
15. Supriningrum, R., Jubaidah, S. Penyuluhan Kosmetika Aman dan Identifikasi Merkuri dalam Kosmetika. *JurnalAbdimas Mahakam* **2019**, 3(2), 136.
16. Azharuddin, S., Ogbebor, O., Shuster, M., Smith, B., rshad, H., Cheema, T. Toxicological emergencies. *CritCare Nurs Q* **2023**, 46(1), 439.
17. Husin, M. Kajian rencana aksi daerah pengurangan dan penghapusan merkuri (Hg) di Kalimantan Selatan. *Jukung Jurnal Teknik Lingkungan* **2023**, 9(2), 11–26.
18. Sue, Y.J. *Mercury*. In Hoffinan, R.S., Howland, M.A., Lewin, N.A., Nelson, L.S., Goldfrank, L.R. (Eds.), *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* (10th Edition). McGraw Hill **2015**.
19. Umaira, S.T., Azzahra, S., Mufidah, N., Firdus, F., Nasir, M., Rizki, A. Literatur Review: Pencemaran Merkuri di Perairan Indonesia. *Jurnal Bioeuser* **2024**, 8(1), 5–12.
20. Purwanto, M.E. Efektivitas Penegakan Hukum terhadap Penjual Kosmetik Ilegal pada Undang–Undang Nomor 36 Tahun 2009 Tentang Kesehatan di Kota Gorontalo. *Hukum Inovatif: Jurnal Ilmu Hukum Sosial dan Humaniora* **2024**, 4, 213–227.
21. Nugraha, N.K.M.P., Angraeni, D. Analisa Kualitatif Kandungan Merkuri dalam Sediaan Pemutih Kulit yang Dijual di Online Shop. *Surya Medika: Jurnal Ilmiah Ilmu Keperawatan dan Ilmu Kesehatan Masyarakat* **2019**, 14(2), 86–89.
22. Aras, M.I., Baharuddin, A., Ahri, R.A. Analisis Faktor yang Berhubungan dengan Paparan Merkuri pada Urine terhadap Gangguan Neurologi pada Pengrajin Emas. *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal* **2024**, 14(1), 71–80.
23. Wang, Z., Fang, X. Chronic mercury poisoning from daily cosmetics: Case report and brief literature review. *Cureus* **2021**, 13(11), e19916.
24. Pisacha, I.M., Sutomo, A., Nursoleha, E., Dwiningrum, R. Review: Analisis kualitatif dan kuantitatif hidrokuinon pada sediaan krim pemutih wajah yang beredar di pasaran. *Journal Pharmacy Aisyah* **2023**, 2(1), 35–45.
25. Spiller, H.A., Hays, H.L., Casavant, M.J. Rethinking treatment of mercury poisoning: the roles of selenium, acetylcysteine, and thiol chelators in the treatment of mercury poisoning: a narrative review. *Toxicol Commun* **2021**, 5(1), 19–59.
26. Tan, S.T., Singgih, R., Wu, V. Prevalence of Exogenous Okronosis Due to the Use of Whitening Cream Containing Hydroquinone from January 2014–January 2019. *Jurnal Kesehatan Andalas* **2020**, 9(2), 162–167.
27. Kurniawan, E.N., Nugraha, F., Kurniawan, H. Analysis of Hydroquinone Content in Whitening Cream by Spectrophotometry UV–Vis Method. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)* **2022**, 4(3), 768–777.
28. Rahmi, S. Identifikasi Senyawa Hidrokuinon Dan Merkuri Pada Krim Kecantikan Yang Beredar Di Pasaran. *Jurnal Penelitian Pendidikan MIPA* **2017**, 2(1), 118–122.
29. Rahmadari, D. H., Ananto, A. D., Juliantoni, Y. Analisis kandungan hidrokuinon dan merkuri dalam krim kecantikan yang beredar di Kecamatan Alas. *Spin Jurnal Kimia & Pendidikan Kimia* **2021**, 3(1), 64–74.
30. Fabian, I.M., Sinnathamby, E.S., Flanagan, C.J., Lindberg, A., Tynes B., Kelkar, R.A., Ahmadzadeh, S., Shekoochi, S., Kaye, A.D. Topical hydroquinone for hyperpigmentation: A narrative review. *Cureus* **2023**, 15(11), e48840.
31. Xiaoying, R.C.W.J.M., Hongbo, H.R.C.S.S., Maibach, Z.D.Q.H.I. Human in vivo and in vitro hydroquinone topical bioavailability, metabolism, and disposition. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* **1998**, 54(4), 301–317.
32. McGregor, D. Hydroquinone: an evaluation of the human risks from its carcinogenic and mutagenic properties. *Critical reviews in toxicology* **2007**, 37(10), 887–914.

33. Sunkara, H.P., Kilaru, K.R., Kumar, A.P., Ramineni, H.B., Krishna, P.R. A case report on hydroquinone induced exogenous ochronosis. *International Journal of Advances in Medicine* **2020**, 7(2), 337.
34. Leswana, N.F., Sinaga, C.R. Identification Retinoic Acid Content in Online Whitening Cream Sold in Samarinda City Using Thin Layer Chromatography (TLC) and Spectrophotometry UV-Visible Methods. *Journal of Pharmaceutical and Sciences* **2022**, 5(2), 112.
35. BPOM RI, Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.42.1018 Tahun 2008 tentang Bahan Kosmetik. Jakarta: BPOM, **2008**.
36. FDA, Topical retinoid acne treatment approved for OTC use. U.S. *Food and Drug Administration*, **2024**. <https://www.fda.gov/files/science%20&%20research/published/Topical-retinoid-acne-treatment-approved-for-OTC-use>.
37. Fauzia, D. Aspek Farmakologi Retinoid pada Kosmeseutikal. *Jurnal Kesehatan Melayu* **2017**, 1(1), 35–40.
38. BPOM, Kosmetik Mengandung Bahan Berbahaya dan Zat Warna yang Dilarang: Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia No.HK.00.01.432.6081,1 Agustus 2007. **2007**.
39. Selcen, D., Seidman, S., Nigro, M.A. Otocerebral anomalies associated with topical tretinoin use. *Brain Dev* **2000**, 22(4), 218–220.
40. Sende, I.F., Pramudita, A.W., Salafuddin, M.G., Yuniato, E.P. Peredaran kosmetik pemutih ilegal di Indonesia dan upaya penanggulangannya. *Eruditio: Indonesia Journal of Food and Drug Safety* **2020**, 1(1), 48–62.
41. Masitoh, M. Gangguan Bahasa Dalam Perkembangan Bicara Anak. *Edukasi Lingua Sastra* **2019**, 1, 40–54.