

กรดโคจิก: คุณสมบัติและการประยุกต์ใช้

Kojic acid: its properties and applications

พงศ์ศักดิ์ รัตนชัยกุลโสภณ¹, ปาริชาติ พุ่มขจร²

Pongsak Rattanachaiakunsopon¹, Parichat Phumkhachorn²

Received: 27 October 2020 ; Revised: 4 March 2021 ; Accepted: 7 April 2021

บทคัดย่อ

กรดโคจิกเป็นกรดอินทรีย์ที่ผลิตได้จากราหลายชนิด นิยมนำไปใช้ในการผลิตเครื่องสำอางเพื่อเพิ่มความขาวโดยไปยับยั้งการสร้างเมลานิน เมลานินถูกสร้างขึ้นในเซลล์เมลานोไซต์และมีหน้าที่ปกป้องผิวหนังจากแสงอัลตราไวโอเล็ต ไทโรซิเนสเป็นเอนไซม์สำคัญที่ทำหน้าที่ในกระบวนการสร้างเมลานิน ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของไทโรซิเนสจึงมีผลทำให้การสร้างเมลานินลดลง กรดโคจิกสามารถจับกับเปอร์ออกซิเดสได้จึงสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส และส่งผลให้การสร้างเมลานินเกิดขึ้นน้อยลง กรดโคจิกจัดเป็นสารเพิ่มความขาวที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ และยังอาจช่วยแก้ปัญหาผิวหนังที่เกิดจากการสร้างเมลานินมากเกินไป กรดโคจิกได้รับความสนใจและมีการศึกษาอย่างกว้างขวางเนื่องจากมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่เป็นประโยชน์หลายประการ ได้แก่ ต้านจุลินทรีย์ ต้านไวรัส ต้านอนุมูลอิสระ ต้านไบโอฟิล์ม ต้านมะเร็ง ต้านเบาหวาน และมีฤทธิ์ฆ่าแมลง ดังนั้นกรดโคจิกและอนุพันธ์ของกรดโคจิกนอกจากจะถูกนำไปใช้เป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางแล้ว ยังสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้อีกหลายด้าน เช่น การแพทย์ อาหาร การเกษตรและเคมีภัณฑ์

คำสำคัญ: กรดโคจิก ตัวยับยั้งไทโรซิเนส เมลานิน สารเพิ่มความขาวแก่ผิว

Abstract

Kojic acid is an organic acid produced by many species of fungi. It is usually used in cosmetic preparations to achieve a skin-lightening effect by inhibiting melanin formation. Melanin is synthesized via melanogenesis by melanocytes, and it naturally protects the skin from ultraviolet (UV) light. Tyrosinase is an important enzyme responsible for melanogenesis ; hence, the inhibition of tyrosinase lessens melanin production. Kojic acid captures the copper ions, preventing them from activating the tyrosinase so that it can successfully inhibit the production of melanin. Kojic acid is a safe and effective skin brightener, and it may improve the appearance of skin hyperpigmentation disorders. Kojic acid has attracted attention and has been studied intensively due to its significant antimicrobial, antiviral, antioxidant, anti-biofilm, anticancer, anti-diabetic and insecticide activities. Therefore, kojic acid and its derivatives have been extensively applied, not only in cosmetic preparations, but also in various fields such as medicine, food, agriculture, and chemistry.

Keywords: Kojic acid, Tyrosinase inhibitor, Melanin, Skin-lightening agents

¹ ศาสตราจารย์ ภาควิชาวิทยาศาสตร์ชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.เมือง จ.อุบลราชธานี 34190

² รองศาสตราจารย์ ภาควิชาวิทยาศาสตร์ชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.เมือง จ.อุบลราชธานี 34190

¹ Professor, Department of Biological Science, Faculty of Science, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani 34190 Thailand.
E-mail: rattanachaiakunsopon@yahoo.com

² Associate Professor, Department of Biological Science, Faculty of Science, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani 34190 Thailand.
E-mail: scpariph@gmail.com

บทนำ

กรดโคจิก (kojic acid ; KA) เป็นสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิ (secondary metabolite) ที่สร้างจากราบางชนิด (เช่น *Aspergillus*, *Fusarium* และ *Penicillium*) กรดโคจิกเป็นผลผลิตที่เกิดจากกระบวนการหมักแบบใช้ออกซิเจน (aerobic fermentation) ของราเหล่านั้นโดยอาศัยปฏิกิริยาทางเอนไซม์หลายขั้นตอน แหล่งคาร์บอนที่ราใช้ในการผลิตกรดโคจิกอาจเป็นไปได้อีกหลาย เช่น กลูโคส ซูโครส เอทานอล อะซิเตท และไซโลส เป็นต้น ราต่างชนิดหรือแม้แต่ชนิดเดียวกันแต่ต่างสปีชีส์อาจผลิตกรดโคจิกได้ไม่เท่ากัน อาหารหมักที่พบกรดโคจิก เช่น เต้าเจี้ยว (soybean paste) ซอสถั่วเหลือง (soy sauce) และไวน์ข้าว (rice wine) ประเทศญี่ปุ่นถือเป็นต้นกำเนิดของกรดโคจิก แต่ชาวญี่ปุ่นรู้จักกรดนี้ในนาม “โคจิ (koji)” การค้นพบกรดโคจิกเกิดขึ้นเมื่อ ค.ศ. 1907 โดยชาวญี่ปุ่นชื่อ Saito (Brtko *et al.*, 2004) เขาพบว่ามีการหมักชนิดหนึ่งซึ่งสร้างจากเส้นใยของรา *Aspergillus oryzae* ที่เจริญบนข้าวสุก (steamed rice) ต่อมาใน ค.ศ. 1912 Yabuta ชาวญี่ปุ่นอีกคนหนึ่งได้เรียกชื่อสารนั้นว่า “กรดโคจิก” (คำว่า “koji” หมายถึง “steamed rice” ในภาษาญี่ปุ่น) และเขายังรายงานโครงสร้างโมเลกุลของสารดังกล่าวใน ค.ศ. 1924 (Brtko *et al.*, 2004) ต่อมาใน ค.ศ. 1930 กรดโคจิกสามารถผลิตได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี ชาวญี่ปุ่นเชื่อว่ากรดโคจิกพบได้ในอาหารหลากหลายชนิดที่ชาวญี่ปุ่นบริโภคกันมาอย่างต่อเนื่องและยาวนาน และยังถือว่าอาหารที่มีกรดโคจิกมีประโยชน์ต่อร่างกาย (functional food) (Brtko *et al.*, 2004)

คุณสมบัติทางเคมีและชีวภาพของกรดโคจิก

กรดโคจิกมีชื่อทางเคมีว่า 5-hydroxy-2-hydroxy-methyl-4-pyranone และมีสูตรโครงสร้างคือ $C_6H_6O_4$ (Couteau & Coiffard, 2016) มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาวหรือสีเหลืองอ่อน น้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) เท่ากับ 142.11 มีจุดหลอมเหลว (melting point) ที่ 152-154 องศาเซลเซียส ค่า pKa เท่ากับ 7.66 ค่าสัมประสิทธิ์ออกทานอลกับน้ำ (octanol/water partition coefficient ; log KOW) เท่ากับ -0.64 สามารถละลายได้ในน้ำ เอทานอล และอะซิโตน สามารถดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเล็ต (ultraviolet ; UV) ได้ที่ความยาวคลื่นตั้งแต่ 215-312 นาโนเมตร (nm) โดยขึ้นกับ pH ของสารละลาย มีคุณสมบัติเป็นสารคีเลต (chelating agent/chelator) เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) และมีค่า lethal dose (LD_{50}) เท่ากับ 1 กรัม/กิโลกรัม กรดโคจิกสามารถนำไปใช้ประยุกต์ใช้ได้ค่อนข้างหลากหลาย ชื่อทางการค้าของกรดโคจิก เช่น AEC Kojic acid, Kojic acid SL, Melanobleach-K, OriStar KA, Rita KA และ Tonelite Kojic acid (Burnett *et al.*, 2010)

กรดโคจิกในเครื่องสำอาง

กรดโคจิกถูกนำไปใช้เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง (cosmetics) หลากหลายชนิด โดยเครื่องสำอางที่มีกรดโคจิกเป็นส่วนผสมมักบรรยายสรรพคุณเกี่ยวกับการปรับสีผิว ช่วยทำให้ผิวมีสีจางลง (skin fading/lightener effect) และทำให้ผิวขาวขึ้น (Qian *et al.*, 2020) ผู้ผลิตเครื่องสำอางที่นิยมเติมสารเพิ่มความขาวลงในผลิตภัณฑ์มักเป็นประเทศในแถบเอเชีย เช่น จีน อินเดีย และญี่ปุ่น ส่งผลให้ธุรกิจเกี่ยวกับเครื่องสำอางที่เน้นเรื่องความขาวของผิวพรรณเติบโตขึ้นอย่างรวดเร็วในประเทศดังกล่าว เครื่องสำอางที่มีการเติมกรดโคจิกลงไปเป็นส่วนผสมในสูตรมีหลายประเภท ซึ่งอาจแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มหลัก (Burnett *et al.*, 2010) ได้แก่ (1) ผลิตภัณฑ์ชำระล้างผิว (bath products) เช่น สบู่ (soap/detergent) (2) ผลิตภัณฑ์บำรุงผิว (skin care products) เช่น ครีม โลชั่น แป้ง และมอยเจอร์ไรเซอร์ และ (3) ผลิตภัณฑ์เช็ดทำความสะอาดผิว (skin cleaning products) เครื่องสำอางที่มีส่วนผสมของกรดโคจิกสามารถนำไปใช้ได้ทั้งบนใบหน้า บริเวณรอบดวงตา และผิวหนังทั่วร่างกาย การทำให้ผิวขาวขึ้นของกรดโคจิกเกิดจากสารนี้ช่วยลดการสร้างเมลานิน (melanin) ในผิวหนัง (Pillaiyar *et al.*, 2017) เนื่องจากเมลานินเป็นตัวกำหนดความเข้มของสีผิว ดังนั้นหากผิวหนังสร้างเมลานินน้อยลง ย่อมส่งผลทำให้สีผิวซีดจางลงหรือดูขาวขึ้นได้ด้วยเหตุนี้กรดโคจิกจึงถูกจัดเป็นสารเพิ่มความขาวแก่ผิว (skin-whitening/skin-lightening agent) ชนิดหนึ่ง แม้ว่าองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration ; FDA) ไม่จัดว่ากรดโคจิกเป็นยา จำหน่ายหน้าเคาเตอร์ (over-the-counter drugs ; OTC drugs) (Burnett *et al.*, 2010) แต่ปัจจุบันก็เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่ากรดโคจิกสามารถนำไปเติม/เป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางได้อย่างปลอดภัย หากใช้ในปริมาณที่พอเหมาะ และสามารถช่วยทำให้ผิวขาวขึ้นได้จริง (Pillaiyar *et al.*, 2017) โดยทั่วไปการใช้กรดโคจิกในเครื่องสำอางโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผิวขาวมักใช้ที่ความเข้มข้นในช่วง 1-4% (Saeedi *et al.*, 2019)

การสร้างเมลานินและบทบาทของเมลานินต่อสีผิว

สีผิวของคนเรากำหนดโดยชนิด ปริมาณ และการกระจายตัวของของเมลานินในเนื้อเยื่อผิวหนัง เมลานินเป็นสารโพลีเมอร์ เซลล์ที่สร้างเมลานินคือเมลานโนไซต์ (melanocyte) ซึ่งพบอยู่ที่ชั้นล่างสุด (stratum germinativum หรือ basal layer) ของหนังกำพร้า (epidermis) ในหนังกำพร้ายังมีเซลล์หลักอีกชนิดหนึ่งซึ่งมีอยู่เป็นจำนวนมากและแบ่งเป็นชั้นๆ เรียกว่า เคอราติโนไซต์ (keratinocyte) การสร้างเมลานิน

โดยเมลานินไซต์เกิดขึ้นในโครงสร้างขนาดเล็กที่เรียกว่า เมลาโนโซม (melanosome) เอนไซม์ในเมลานินที่สำคัญคือ ไทโรซิเนส (tyrosinase ; TYR) และยังมีโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเมลานินอีกสองชนิด (tyrosinase related protein 1 ; TRP-1 และ tyrosinase related protein 2 ; TRP-2) เมลาโนโซม ซึ่งบรรจุเมลานินเหล่านี้จะถูกส่งต่อไปยังเคอราติโนไซต์ที่อยู่รอบๆ เมลาโนไซต์ที่สร้าง เพื่อคอยปกป้องเคอราติโนไซต์เหล่านั้นจากแสง UV เนื่องจากเมลานินไซต์มีรูปร่างแบบเดนดริติกเซลล์ (dendritic cell) คือมีแขนงยื่นออกจากตัวเซลล์ ทำให้เมลานินไซต์หนึ่งเซลล์สามารถเชื่อมโยงไปยังเคอราติโนไซต์ได้อีกเป็นจำนวนประมาณ 30-40 เซลล์ ทั้งเมลานินไซต์และเคอราติโนไซต์ที่อยู่ในความดูแลโดยการส่งเมลานินไปให้ นั้นรวมเรียกว่า หน่วยสร้างเมลานิน (epidermal melanin unit) (Cichorek *et al.*, 2013) การขนส่งเมลานินจากเมลานินไซต์ไปยังเคอราติโนไซต์อาศัยกลไกที่ค่อนข้างซับซ้อน ผิวหนังของคนเรามีเมลานินไซต์ 1,000-2,000 เซลล์/ตารางมิลลิเมตรโดยประมาณ หรือคิดเป็นสัดส่วนประมาณ 2-3% ของเซลล์ผิวหนังทั้งหมด เมลาโนจินจัดว่าเป็นสารที่มีบทบาทสำคัญที่ทำให้คนต่างเชื้อชาติมีสีผิวแตกต่างกันไป และยังมีผลต่อความเข้มของสีผิวเมื่อมีรอยโรคบางอย่างเกิดขึ้นที่ผิวหนัง

กระบวนการสร้างเมลานิน (melanogenesis) ประกอบด้วยปฏิกิริยาเคมีและเอนไซม์การทำงานของเอนไซม์หลายขั้นตอน (Figure 1) (Cichorek *et al.*, 2013) สารตั้งต้น (precursor) ที่ใช้ในการสร้างเมลานินคือไทโรซีน (tyrosine) และเอนไซม์หลักที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการนี้คือไทโรซิเนส (tyrosinase) (Pillaiyar *et al.*, 2017) กระบวนการสร้างเมลานินแบ่งออกได้เป็น 2 ทาง (pathway) ขึ้นกับสารที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยาโดยมีจุดเริ่มต้นของปฏิกิริยาร่วมกันคือไทโรซีนถูกเปลี่ยนเป็นโดปา (L-DOPA หรือ L-3,4 dihydroxyphenylalanine) และโดปาควิโนน (DOPAquinone) ตามลำดับโดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส ขั้นตอนการเปลี่ยนจากไทโรซีนไปเป็นโดปาถือเป็นขั้นตอนที่ช้าที่สุดของปฏิกิริยา (rate-limiting step) ของเอนไซม์ไทโรซิเนสในการสร้างเมลานิน จากนั้นปฏิกิริยาจะแบ่งออกได้เป็นสองทางคือ หากไม่มีซิสเทอีน (cysteine) เกี่ยวข้องในปฏิกิริยา ยูเมลานิน (eumelanin) จะถูกสร้างขึ้น แต่หากมีซิสเทอีนเกี่ยวข้องในปฏิกิริยา ฟีโอเมลานิน (pheomelanin) จะถูกสร้างขึ้น ดังนั้นเมลานินไซต์จึงสามารถผลิตเมลานินได้สองชนิด คือ (1) ยูเมลานินซึ่งเป็นโพลีเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำ มีสีน้ำตาลจนถึงดำ (brown to black) พบมากในชาวแอฟริกันและชาวเอเชีย และ (2) ฟีโอเมลานินซึ่งเป็นโพลีเมอร์ที่ละลายน้ำได้ มีสีเหลืองจนถึงแดง (yellow to red) พบมากในชาวคอเคเซียน สัดส่วนของเมลานินแต่ละชนิดจะเป็นตัวกำหนดสีผิวของแต่ละบุคคล

การสร้างเมลานินถูกควบคุมด้วยยีนมากกว่า 80 ชนิด และมีกลไกควบคุมอีกหลายกลไกซึ่งอยู่นอกเซลล์ (extracellular signaling pathway) การส่งสัญญาณเพื่อควบคุมการสร้างเมลานินมีลักษณะเป็นลำดับขั้น (cascade) เซลล์ที่มีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณเหล่านี้คือไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเมลานินเป็นไปได้ทั้งปัจจัยภายในและภายนอก เช่น การมีอายุมากขึ้น การได้รับแสง UV การได้รับฮอร์โมนหรือยาบางชนิด และการเป็นโรคบางอย่าง

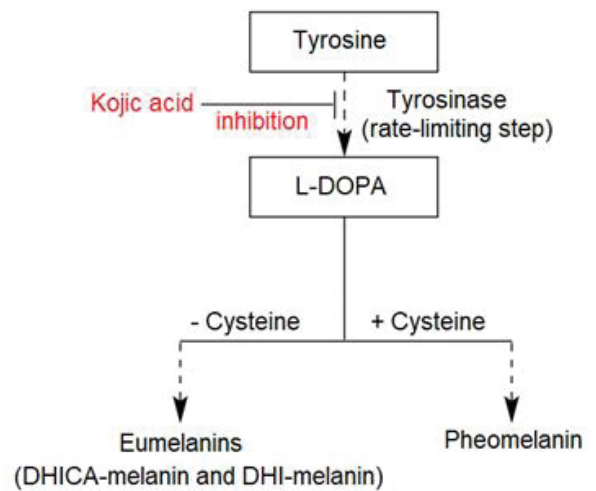


Figure 1 Melanin synthesis in melanocytes

บทบาทของกรดโคจิกในการยับยั้งการสร้างเมลานิน

เอนไซม์ไทโรซิเนสมีบทบาทสำคัญอย่างมากต่อการสร้างเมลานิน เอนไซม์นี้พบเฉพาะในเซลล์เมลานินไซต์เท่านั้นและพบอยู่ที่เยื่อหุ้มของเมลานินไซต์ ภายในไมโทคอนเดรียของเอนไซม์ไทโรซิเนสมีคอปเปอร์ไอออนหรือ Cu (II) 2 ไอออนอยู่ที่บริเวณเร่ง (active site) ของเอนไซม์ แต่ละคอปเปอร์ไอออนมีกรดอะมิโนฮิสติดีน (histidine ; His) แวดล้อมอยู่อีก 3 ตัว (Pillaiyar *et al.*, 2017) เมื่อมีแสง UV มากระทบคอปเปอร์ไอออนจะไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์นี้ ส่งผลให้เกิดการสร้างเมลานินขึ้นภายในเมลานินไซต์ ดังนั้นหากต้องการควบคุมมิให้เซลล์ผิวหนังสร้างเมลานินมากเกินไป (hyperpigmentation) วิธีหนึ่งที่สามารถทำได้คือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (Figure 1)

กรดโคจิกจัดเป็นตัวยับยั้งไทโรซิเนส (tyrosinase inhibitor) คือมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส (Figure 1) (Saeedi *et al.*, 2019) ดังนั้นกรดโคจิกจึงสามารถทำให้เซลล์ผิวหนังสร้างเมลานินได้น้อยลงส่งผลให้ผิวขาวขึ้น และสามารถนำมาใช้แก้ปัญหาผิวหนังชนิดต่างๆ ที่เกิดจากการสร้างเมลานินมากเกินไปได้ ปัจจัยสำคัญที่ทำให้กรด

โคจิกสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสคือ การมี γ -pyranone ซึ่งมี phenolic hydroxyl group อยู่ภายในโครงสร้าง และการเป็นสารคีเลตจึงสามารถจับกับคอปเปอร์ไอออนซึ่งอยู่ในบริเวณเร่งของเอนไซม์ไทโรซิเนส ส่งผลให้เอนไซม์ดังกล่าวสูญเสียความสามารถในการเร่งปฏิกิริยา (catalytic activity) กรดโคจิกสามารถลดการสร้างเมลานิน (depigmentation) ได้ทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยง (*in vitro*) (Lajis *et al.*, 2012) และในร่างกายของสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) โดยมีได้มีผลเสียหรืออันตรายต่อเซลล์หรือสิ่งมีชีวิตที่นำมาทดลอง (Saeedi *et al.*, 2019) การยับยั้งกระบวนการสร้างเมลานินของกรดโคจิกเชื่อว่าน่าจะเกิดจากการลดการสร้างยูเมลานินเป็นหลัก เนื่องจากผิวหนังมีอัตราการตายของเคอราติโนไซต์และการสร้างเคอราติโนไซต์ใหม่มาทดแทนค่อนข้างเร็ว ดังนั้นการให้กรดโคจิกซึมผ่านผิวหนังโดยการทาเฉพาะที่ภายนอก (topical application) จึงสามารถทำให้ผิวขาวขึ้นได้ภายในเวลาเพียงไม่กี่สัปดาห์

การรักษาความผิดปกติของผิวหนังที่เกิดจากการสร้างเมลานินมากเกินไปสามารถทำได้โดยการใช้กรดโคจิกเพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับสารอื่นที่มีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสเช่นเดียวกับกรดโคจิก ได้แก่ ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) อาร์บูติน (arbutin) กรดอะซีลาอิก (azelaic acid) กรดแอสคอร์บิก (ascorbic acid) หรือวิตามินซี (vitamin C) กรดเอลลาจิก (ellagic acid) และกรดทรานเอกซามิก (tranexamic acid) สารเหล่านี้เมื่อนำไปใช้ร่วมกับกรดโคจิกในการรักษาฝ้า (melasma) พบว่าให้ผลค่อนข้างดีหรือเป็นที่น่าพอใจ (Saeedi *et al.*, 2019) อย่างไรก็ตามสารเหล่านี้บางชนิดมีข้อเสีย เช่น ไฮโดรควิโนนมีคุณสมบัติเป็นสารก่อมะเร็ง สามารถทำให้เกิดผื่นแพ้ชนิด contact dermatitis และฝ้าถาวร (ochronosis) อาร์บูตินที่ได้จากธรรมชาติมักไม่ค่อยเสถียรสามารถปลดปล่อยสารไฮโดรควิโนนออกมา และเมื่อผ่านกระบวนการแคแทบอลิซึมจะได้เบนซีนซึ่งเป็นพิษต่อไซกระดุก กรดแอสคอร์บิกไวต่อความร้อนและสลายตัวได้ง่าย เป็นต้น แม้ว่าการนำกรดโคจิกไปใช้ร่วมกับสารอื่น (โดยเฉพาะไฮโดรควิโนน) จะให้ผลในการรักษาฝ้าได้ผลค่อนข้างดี แต่การศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติของกรดโคจิกในแง่ที่อาจส่งผลเสียต่อร่างกายคนก็ยังคงต้องดำเนินต่อไป

การซึมผ่านผิวหนังของกรดโคจิก

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในหนูและในคน เกี่ยวกับการซึมผ่านผิวหนังของกรดโคจิกพบว่า มีการดูดซึมทางผิวหนัง (percutaneous absorption) เท่ากับ 17% และมีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจากการสัมผัส (systemic exposure dose ; SED) อยู่ในช่วง 0.03-0.06 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (Nohymek *et al.*, 2004) กรดโคจิกแทบจะไม่มีการดูดซึม

เข้าสู่กระแสเลือด (Burnett *et al.*, 2010) และไม่มีความเป็นพิษต่อยีน (genotoxicity) ของคนเมื่อนำมาใช้เป็นสารเพิ่มความขาวในเครื่องสำอาง (Saeedi *et al.*, 2019)

ผลของสารเพิ่มความขาวแก่ผิวต่อกลไกภายในเซลล์

การควบคุมกระบวนการสร้างเมลานินของสารเพิ่มความขาวแก่ผิว ส่วนใหญ่มุ่งเน้นที่จะควบคุมการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสเป็นหลัก เช่น กรดโคจิกสามารถยับยั้งฤทธิ์ของเอนไซม์ไทโรซิเนส ดังที่กล่าวมาข้างต้น ซึ่งนอกจากจะสามารถช่วยทำให้ผิวขาวขึ้นแล้ว ยังสามารถนำไปใช้ในการรักษาโรคผิวหนังที่เกิดจากการสร้างเมลานินมากเกินไปได้อีกด้วย แม้ว่าปัจจุบันจะมีสารเพิ่มความขาวแก่ผิวเป็นจำนวนมากวางขายอยู่ในท้องตลาด แต่สารที่ได้รับความนิยมจากผู้ซื้อมักเป็นสารที่ได้จากธรรมชาติมากกว่าสารเคมีที่ได้จากการสังเคราะห์ สารเพิ่มความขาวแก่ผิวที่ได้จากธรรมชาติและมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสเหล่านั้นอาจไปมีผลต่อการส่งสัญญาณบางอย่างภายในเซลล์ (intracellular signaling pathway) ซึ่งส่งผลไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส การส่งสัญญาณภายในเซลล์เมลานินไซต์ที่ควบคุมกระบวนการสร้างเมลานินสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 เส้นทางหลักดังนี้ (Qian *et al.*, 2020) (Figure 2) (1) melanocortin-1 receptor (MC1R) signaling pathway (2) Wnt/ β -catenin signaling pathway และ (3) tyrosine kinase receptor KIT/stem cell factor (SCF) pathway โดยทั้ง 3 pathway จะมีจุดบรรจบร่วมกันคือไปควบคุมโปรตีนในกระบวนการทรานสคริปชันที่มีชื่อว่า microphthalmia-associated transcription factor (MITF) โดย MITF จะไปมีผลต่อการแสดงออกของยีนหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างเมลานิน เช่น TYR, TRP-1 และ TRP-2 นอกจากนี้ MITF ยังควบคุมการแสดงออกของโปรตีนโครงสร้างของเมลานิน (melanosome structural proteins) บางชนิด เช่น MART-1 และ PMEL17 อีกด้วย

แม้ว่าสารเพิ่มความขาวแก่ผิวส่วนใหญ่จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสและลดการสร้างเมลานินโดยไม่มีผลเสียต่อเซลล์เมลานินไซต์ (Saeedi *et al.*, 2019) แต่สารเพิ่มความขาวแก่ผิวบางชนิดสามารถลดการสร้างเมลานินภายในเซลล์ด้วยวิธีการอื่น เช่น มีได้ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส แต่ไปกุดการเพิ่มจำนวน (proliferation) ของเมลานินไซต์ หรือลดการเปลี่ยนแปลง (differentiation) ของเซลล์ผิวหนังจากเมลานินโบลาสต์ (melanoblast) ไปเป็นเมลานินไซต์

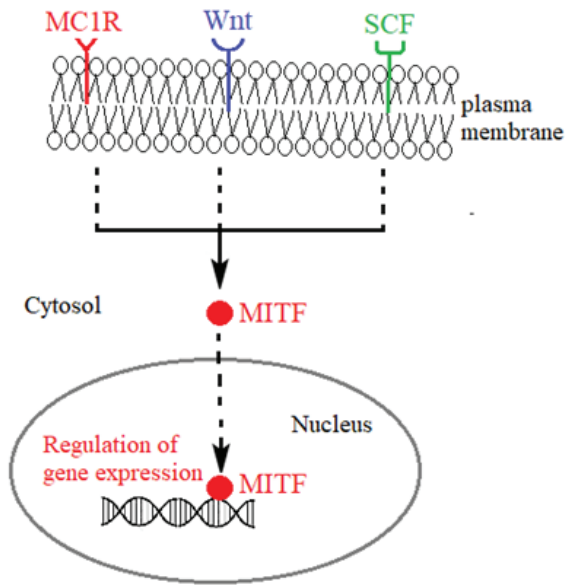


Figure 2 Core molecular pathways associated with the regulation of melanin production in melanocytes

อนุพันธ์ของกรดโคจิก

โครงสร้างทางเคมีของกรดโคจิกมีส่วนทำให้กรดโคจิกสามารถทำปฏิกิริยาเคมีได้หลากหลาย (เช่น alkylation, acylation และ esterification reaction) กับสารอื่น และส่งผลทำให้มีสารอินทรีย์ชนิดใหม่เกิดขึ้นอีกหลายชนิด สารเหล่านี้รวมเรียกว่าอนุพันธ์ของกรดโคจิก (kojic acid derivatives) ซึ่งอาจมีคุณสมบัติคงเดิมหรือต่างไปจากเดิม และบ่อยครั้งพบว่าอนุพันธ์ของกรดโคจิกมีคุณสมบัติบางอย่างที่ดีขึ้นกว่าเดิม ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในงานด้านต่างๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพและกว้างขวางมากยิ่งขึ้น เช่น (1) การนำกรดโคจิกไปทำปฏิกิริยากับซาลโคน (chalcones) และอะโซเบนซีน (azobenzene) จะได้โคจิกเอสเทอร์ (kojic ester) ซึ่งสามารถยับยั้งแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* และ *Escherichia coli* ได้ดีขึ้นตามลำดับ (Sie *et al.*, 2018) (2) การนำกรดโคจิกไปทำปฏิกิริยากับกรดโอเลอิก (oleic acid) จะได้โคจิกโมนโอเลอิก (kojic monooleate ; KMO) ซึ่งยังคงมีประสิทธิภาพยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนส และยังสามารถใช้รักษาความผิดปกติของผิวหนังที่เกิดจากการสร้างเมลานินมากเกินไปได้ และเมื่อนำ KMO ไปเตรียมให้อยู่ในรูปนาโนอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (oil-in-water nanoemulsion) พบว่าสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดีขึ้น (Affah *et al.*, 2018) (3) การนำกรดโคจิกไปเตรียมให้อยู่ในรูปไดอะซีทิล (diacetyl) และไดเบนโซอิล (dibenzoyl) ของกรดโคจิกพบว่าอนุพันธ์ของกรดโคจิกทั้งสองชนิดนี้มีฤทธิ์ในการฆ่าแมลง (insecticidal activity) (Beard & Walter, 1969) และ (4) การนำกรดโคจิกไปทำปฏิกิริยากับไคโตซาน (chitosan) โดยเตรียมให้อยู่ในรูปไคโตซานและ

กรดโคจิกโพลีเมอร์เรียกว่า chitosan-o-kojic acid conjugate polymer (COS-O-KA) พบว่าสารดังกล่าวมีประสิทธิภาพเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant activity) ที่ดีกว่าไคโตซาน และกรดโคจิกเพียงลำพัง (Liu *et al.*, 2019) ไคโตซานและกรดโคจิกโพลีเมอร์ (COS-O-KA) สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้ทั้งในอุตสาหกรรมอาหาร เครื่องสำอาง และยารักษาโรค

ความปลอดภัยและผลข้างเคียงของกรดโคจิก

กรดโคจิกทั้งที่ได้จากธรรมชาติและอนุพันธ์ของกรดโคจิกนับว่ามีประโยชน์อย่างมาก อุตสาหกรรมหลักที่นำกรดโคจิกไปใช้ประโยชน์คือ อุตสาหกรรมเครื่องสำอางและเวชภัณฑ์ เนื่องจากคุณสมบัติที่โดดเด่นของกรดโคจิกซึ่งล้วนเกี่ยวข้องกับความปลอดภัยหลายประการ ได้แก่ เพิ่มความขาวให้กับผิว ลดจุดด่างดำ ลดริ้วรอย ลดการเกิดสิว ลดรอยแผลเป็น ปกป้องแสงอัลตราไวโอเล็ต และต้านอนุมูลอิสระ เป็นต้น จากรายงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าการใช้กรดโคจิกเพื่อเพิ่มความขาวและความสวยงามของผิวพรรณในเครื่องสำอางควรใช้ในช่วง 1-2% เพราะเป็นปริมาณที่เหมาะสมและถือว่าค่อนข้างปลอดภัยหรือไม่มีผลเสียต่อผู้ใช้ส่วนใหญ่ เช่น ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองหรือทำให้เกิดการแพ้ (allergic sensitivity) ยกเว้นในกรณีที่ใช้เพื่อการรักษาโรคหรือความผิดปกติของผิวหนังที่เกิดจากการสร้างเมลานินมากเกินไป (เช่น ฝ้า กระ) อาจใช้กรดโคจิกในความเข้มข้นที่สูงกว่านี้ได้ แต่ก็ควรใช้ด้วยความระมัดระวังหรือภายใต้คำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนัง อย่างไรก็ตามสำหรับในบางประเทศ (เช่น อเมริกา) กรดโคจิกยังไม่สามารถซื้อขายได้โดยปราศจากใบสั่งยาจากแพทย์ และประเทศในทวีปยุโรปภายใต้การดูแลขององค์กรที่ชื่อว่า European Commission's Scientific Committee ได้มีประกาศว่าไม่ควรใช้กรดโคจิกเกิน 1% ในผลิตภัณฑ์บำรุงผิว (skin care) ชนิดต่างๆ แต่องค์กรดังกล่าวก็ยอมรับว่ากรดโคจิกไม่เป็นอันตรายใดๆ ต่อผู้ใช้ สอดคล้องกับหน่วยงานที่มีชื่อว่า Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (CIREP) ซึ่งแนะนำให้ใช้กรดโคจิกในเครื่องสำอางเพียง 1% เช่นกัน สำหรับผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากกรดโคจิกซึ่งอาจพบได้ในบางคน ได้แก่ การทำให้เกิดผื่นแพ้ (contact dermatitis) การทำให้ผิวมีความไวต่อแสงแดด (อาจพบได้ในกรณีที่ใช้กรดโคจิกอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน) และในกรณีที่ใช้กรดโคจิกกับผิวหนังที่มีบาดแผลหรือรอยฉีกขาดอาจส่งผลทำให้เกิดมะเร็งได้

กรดโคจิกกับการประยุกต์ใช้

กรดโคจิกสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้หลายด้าน (Saedi *et al.*, 2019) ซึ่งสรุปได้ดัง Table 1 โดยมีรายละเอียดดังนี้

เครื่องสำอางและเวชภัณฑ์

กรดโคจิกถูกนำไปใช้ประโยชน์ในอุตสาหกรรมเครื่องสำอางเนื่องจากมีคุณสมบัติหลักที่ช่วยส่งเสริมความงาม และกระตุ้นยอดขายของผลิตภัณฑ์เสริมความงามชนิดต่างๆ ตามที่กล่าวมาข้างต้นคือ ยับยั้งการทำงานของไทโรซิเนส ยับยั้งการสร้างเมลานิน เพิ่มความขาวแก่ผิว และลดโทนสีผิวให้อ่อนลง (Pillaiyar *et al.*, 2017) นอกจากนี้กรดโคจิกยังมีคุณสมบัติอื่นๆ ที่น่าสนใจซึ่งเป็นที่ต้องการของผู้ใช้ และเอื้อต่อการนำไปเป็นจุดขายในผลิตภัณฑ์เสริมความงามแก่ผิวพรรณ (Saeedi *et al.*, 2019) เช่น ช่วยกรองหรือปกป้องผิวจากแสงอัลตราไวโอเล็ต (ultraviolet filter/protector) สามารถจับกับอนุมูลอิสระ (radical scavenging/antioxidant activity) (Niwa & Akamatsu, 1991) ช่วยสร้างคอลลาเจน (collagen

production) (Rodrigues *et al.*, 2014) และรักษาโรคผิวหนังที่เกิดจากการสร้างเมลานินมากผิดปกติ (เช่น ฝ้า กระ และรอยแผลเป็น) (Lajis *et al.*, 2012) ช่วยลดริ้วรอยที่เกิดจากการมีอายุมากขึ้น (anti-aging effect) ช่วยลดการอักเสบ (anti-inflammatory) (Lee *et al.*, 2019) นอกจากนี้กรดโคจิกยังสามารถใช้ในผลิตภัณฑ์ดูแลสุขภาพปากและฟัน (dental care) ได้ด้วย

เนื่องจากหลายประเทศในเอเชียมีข้อจำกัดเกี่ยวกับการห้ามใช้สารไฮโดรควิโนนในเครื่องสำอาง ดังนั้นการใช้กรดโคจิกเพื่อทดแทนสารไฮโดรควิโนนจึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจ และน่าจะเป็นอีกเหตุผลหนึ่งที่ทำให้กรดโคจิกได้รับความนิยมเพิ่มมากขึ้นในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง

Table 1 Applications of kojic acid in various fields

Fields of Applications	Actions
Cosmetic	Tyrosinase inhibitor, skin-lightening agent, UV protector, anti-aging effect, decrease the appearance of scars, increase collagen production, antioxidant activity, anti-inflammatory
Food	Antioxidant, Anti-biofilm
Medicine	Antibacterial activity, antiviral activity, antifungal activity, antiparasitic activity, antitumor, anticancer, antibiofilm-formation, anticonvulsant, anti-diabetic
Agriculture	Antioxidant, food preservation/additive, prevention of discoloration of fresh meat and vegetables, anti-speck, increase plant growth
Chemistry	Insecticide, pesticide, metal chelating agent, production of novel derivatives of kojic acid

การแพทย์

กรดโคจิกสามารถนำไปใช้ประยุกต์ใช้เป็นยารักษาโรคติดเชื้อ (infectious disease) เนื่องจากมีคุณสมบัติต้านจุลินทรีย์ (antimicrobial activity) ดังนั้นกรดโคจิกจึงถูกนำไปใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ได้อย่างกว้างขวาง โดยสามารถยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ได้หลายกลุ่ม ดังนี้ (1) มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย (antibacterial activity) ทั้งแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ (Saraei *et al.*, 2017) และแม้แต่แบคทีเรียที่สร้างสปอร์ เช่น *Bacillus* และ *Clostridium* (2) มีฤทธิ์ต้านรา (antifungal activity) (Kim *et al.*, 2012) (3) มีฤทธิ์ต้านโปรโตซัว (anti-parasitic activity) เช่น *Leishmania amazonensis* (Rodrigues *et al.*, 2014) และ (4) มีฤทธิ์ต้านไวรัส (antiviral activity) เช่น ไวรัสก่อโรคเอดส์ (HIV) (Tanaka *et al.*, 2009)

นอกจากฤทธิ์ในการยับยั้งจุลินทรีย์แล้ว กรดโคจิกยังมีคุณสมบัติอีกหลายประการที่ถูกนำไปใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ ได้แก่ สามารถยับยั้งการเกิดเนื้องอก (antitumor activity) โดยพบว่ามีความเป็นพิษต่อเซลล์เนื้องอก (cytotoxicity) (Fu *et al.*, 2014) สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็ง

(anticancer activity) เช่น เมลาโนมา (melanoma) โดยแทบจะไม่มีผลเสียต่อเซลล์ปกติ (Karakaya *et al.*, 2019) สามารถยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์ม (anti-biofilm formation) ซึ่งเป็นโครงสร้างที่ปกคลุมเชื้อจุลินทรีย์ไว้ ทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาว รวมถึงยาปฏิชีวนะเข้าไปทำลายเซลล์แบคทีเรียหรือเข้าถึงเซลล์แบคทีเรียที่สร้างไบโอฟิล์มได้ยากขึ้น ดังนั้นกรดโคจิกจึงมีส่วนช่วยลดการติดเชื้อแบคทีเรียก่อโรคในอาหาร (food borne pathogen) ที่สามารถสร้างไบโอฟิล์มได้ เช่น *Listeria monocytogenes* (Wu *et al.*, 2019) นอกจากนี้กรดโคจิกยังสามารถพัฒนาไปใช้เป็นยากันชัก (anticonvulsant) (Aytemir *et al.*, 2010) และยารักษาโรคเบาหวาน (anti-diabetic) (Wei & Yang, 2012) ได้ด้วย

อาหาร

โดยปกติกรดโคจิกสามารถพบได้ในอาหารหลายชนิดที่มีราเป็นเชื้อเริ่มต้นของกระบวนการหมัก และการบริโภคกรดโคจิกในปริมาณที่พบอยู่ในอาหารตามธรรมชาติถือว่าไม่เป็นอันตราย แต่กลับส่งเสริมหรือเพิ่มคุณค่าทางโภชนาการของอาหารให้ดียิ่งขึ้น หรือจัดเป็นอาหารเพื่อสุขภาพ เช่น ช่วย

ด้านอนุมูลอิสระ เป็นต้น นอกจากนี้กรดโคจิกยังสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในอาหารได้อีกหลายรูปแบบ เพื่อเพิ่มคุณภาพหรือมูลค่าของอาหาร (food additive) เช่น (1) ใช้เติมลงในอาหารเพื่อลดการเปลี่ยนสีของอาหารที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาของเอนไซม์ (enzymatic browning) ดังนั้นกรดโคจิกจึงช่วยทำให้อาหารไม่เปลี่ยนเป็นสีคล้ำ แต่ยังคงสีสดใสดูเป็นธรรมชาติ และน่ารับประทาน ซึ่งสามารถนำไปใช้ได้ทั้งในผลไม้ เครื่องดื่ม และอาหารทะเล (Zhao *et al.*, 2019) (2) ใช้เป็นสารกันเสีย/กันบูดในอาหาร (food preservative) เนื่องจากกรดโคจิกมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของทั้งจุลินทรีย์ก่อโรคและจุลินทรีย์ที่ทำให้อาหารเน่าเสีย (Yang *et al.*, 2018) อีกทั้งยังมีคุณสมบัติช่วยป้องกันการเกิดกลิ่นและรสผิดปกติของเนื้อในระหว่างการเก็บรักษา (warmed-over flavor) ได้ด้วย และ (3) ใช้เป็นสารช่วยลดการเกิดจุดสีน้ำตาล (anti-speck) ในเส้นก๋วยเตี๋ยวดิบ (uncooked noodles) (Uchino *et al.*, 1988)

การเกษตรและเคมีภัณฑ์

มีรายงานว่ากรดโคจิกมีฤทธิ์เป็นยาฆ่าแมลง (insecticidal activity) โดยสามารถยับยั้งแมลงบางชนิดรวมถึงแมลงศัตรูพืช เช่น หนอนเจาะผักข้าวโพด (*Heliothis zea*) หนอนกระทู้ข้าวโพดลายจุด (*Spodoptera frugiperda*) แมลงวันบ้าน (*Musca domestica*) และแมลงหวี่ (*Drosophila melanogaster*) (Dowd, 1988) ทั้งนี้อาจใช้กรดโคจิกแบบเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับสารอื่นเพื่อเสริมฤทธิ์หรือเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้งแมลงดังกล่าว โดยกลไกการยับยั้งเชื่อว่าอาจเกิดจากการไปยับยั้งพัฒนาการ (development) ของแมลง หรืออาจไปมีผลทำให้แมลงเป็นหมัน (sterility) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่ากรดโคจิกมีความสามารถในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของพืชและช่วยเพิ่มผลผลิต

สำหรับการนำกรดโคจิกไปใช้ประโยชน์ทางด้านเคมีภัณฑ์ ได้แก่ การผลิตอนุพันธ์ของกรดโคจิกโดยอาศัยปฏิกิริยาเคมีเพื่อให้ได้สารอินทรีย์ชนิดใหม่ๆ (Zirak & Eftekhari-Sis, 2015) การใช้กรดโคจิกหรืออนุพันธ์ของกรดโคจิกเป็นสารคีเลตเพื่อจับกับโลหะไอออนที่มีประจุบวก เช่น เหล็ก (iron III) และอะลูมิเนียม (aluminium III) ซึ่งสามารถนำไปใช้ในการรักษาโรคบางอย่างได้ (Nurchi *et al.*, 2011) นอกจากนี้ยังมีความเป็นไปได้ที่จะใช้อนุพันธ์ของกรดโคจิกในการกำจัดโลหะไอออนที่มีประจุบวกซึ่งปนเปื้อนอยู่ในน้ำและในสิ่งแวดล้อม

บทสรุป

กรดโคจิกเป็นสารที่สร้างจากราบางชนิดโดยอาศัยกระบวนการหมัก สามารถพบกรดโคจิกได้ในอาหารที่บริโภคในชีวิตประจำวัน และมีการบริโภคมาอย่างยาวนานโดยเฉพาะอาหารหมักของชาวญี่ปุ่น ปัจจุบันกรดโคจิกสามารถผลิตได้เป็นปริมาณมากและมีการผลิตเป็นการค้าเพื่อนำมาใช้ประโยชน์อย่างกว้างขวาง วงการที่นิยมใช้กรดโคจิกมากที่สุดคือเครื่องสำอาง เนื่องจากกรดโคจิกมีคุณสมบัติที่โดดเด่นคือสามารถยับยั้งการทำงานของไทโรซิเนส ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการสร้างเมลานิน ส่งผลให้กรดโคจิกมีฤทธิ์เป็นสารเพิ่มความขาวแก่ผิว และสามารถนำไปใช้ในผลิตภัณฑ์บำรุงผิวหลายชนิด เช่น สบู่ ครีม และโลชั่น เนื่องจากกรดโคจิกเป็นสารที่ได้จากธรรมชาติ สามารถซึมผ่านผิวหนังและมีความปลอดภัยสูง ดังนั้นจึงได้รับความนิยมอย่างมากในปัจจุบัน จากคุณสมบัติทางเคมีและทางชีวภาพของกรดโคจิกทำให้สามารถทำปฏิกิริยากับสารอื่น และเกิดอนุพันธ์ของกรดโคจิกชนิดใหม่ได้อีกหลายชนิด ซึ่งสารเหล่านี้อาจมีคุณสมบัติคงเดิมเช่นเดียวกับกรดโคจิก ดีขึ้นกว่าเดิม หรือต่างไปจากเดิม จึงทำให้กรดโคจิกถูกนำไปประยุกต์ใช้ได้ในอุตสาหกรรมอื่นอีกหลายด้าน เช่น การแพทย์ อาหาร เกษตรและเคมีภัณฑ์ อย่างไรก็ตามการพัฒนาสารใหม่ๆ จากกรดโคจิกควรต้องมีการศึกษาคุณสมบัติของสารเหล่านั้นอย่างละเอียดทั้งผลดีและผลเสียก่อนที่จะนำไปใช้ประโยชน์

เอกสารอ้างอิง

- Affah, S.N., Azhar, S., Ashari, S.E., & Salim, N. (2018). Development of a kojic monooleate-enriched oil-in-water nanoemulsion as a potential carrier for hyperpigmentation treatment. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 6465-6479. <https://doi.org/10.2147/IJN.S171532>
- Aytemir, M.D., Septioglu, E., & Calis, U. (2010). Synthesis and anticonvulsant activity of new kojic acid derivatives. *Arzneimittelforschung*, 60(1), 22-29. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296244>
- Beard, R.L., & Walter, G.S. (1969). Kojic acid as an insecticidal mycotoxin. *Journal of Invertebrate Pathology*, 14(1), 53-59. [https://doi.org/10.1016/0022-2011\(69\)90010-X](https://doi.org/10.1016/0022-2011(69)90010-X)
- Brtko, J., Rondahl, L., Fickova, M., Hudecova, D., Eybl, V., & Uher, M. (2004). Kojic acid and its derivatives: History and present state of art. *Central European Journal of Public Health*, 12(Suppl), S16-S18. <https://doi.org/10.21101/cejph.b0102>

- Burnett, C.L., Bergfeld, W.F., Belsito, D.V., Hill, R.A., Klaassen, C.D., Liebler, D.C., Marks, J.G., Shank, R.C., Slaga, T.J., Snyder, P.W., & Anderson, F.A. (2010). Final report of the safety assessment of kojic acid used in cosmetics. *International Journal of Toxicology*, 29(Suppl 4), 244S-273S. <https://doi.org/10.1177/1091581810385956>.
- Cichorek, M., Wachulska, M., Stasiewicz, A. & Tyminska, A. (2013). Skin melanocytes: Biology and development. *Advances in Dermatology and Allergology*, 30(1), 30-41. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.33376>.
- Couteau, C., & Coiffard, L. (2016). Overview of skin whitening agents: Drugs and cosmetic products. *Cosmetics*, 3(27), 1-16. <https://doi.org/10.3390/cosmetics3030027>.
- Dowd, P.F. (1988). Toxicological and biochemical interactions of the fungal metabolites fusaric acid and kojic acid with xenobiotics in *Heliothis zea* (F.) and *Spodoptera frugiperda* (J.E. Smith). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 32(2), 123-134. [https://doi.org/10.1016/0048-3575\(88\)90005-3](https://doi.org/10.1016/0048-3575(88)90005-3)
- Fu, Y., Yang, Y., Zhou, S., Liu, Y., Yuan, Y., Li, S., & Li, C. (2014). Ciprofloxacin containing Mannich base and its copper complex induce antitumor activity via different mechanism of action. *International Journal of Oncology*, 45, 2092-2100. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2611>
- Karakaya, G., Ercan, A., Oncul, S., & Aytemir, M.D. (2019). Kojic acid derivatives as potential anticancer agents: Synthesis and cytotoxic evaluation on A375 human malignant melanoma cells. *Journal of Research in Pharmacy*, 23(4), 596-607. <https://doi.org/10.12991/jrp.2019.167>
- Kim, J.H., Chang, P.K., Chan, K.L., Faria, N.C.G., Mahoney, N., Kim, Y.K., Martins, M.D.L., & Campbell, B.C. (2012). Enhancement of commercial antifungal agents by kojic acid. *Journal of Molecular Sciences*, 13(11), 13867-13880. <https://doi.org/10.3390/ijms131113867>
- Lajis, A.F.B., Hamid, M., & Ariff, A.B. (2012). Depigmenting effect of kojic acid esters in hyperpigmented B16F1 melanoma cells. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, 952452. <https://doi.org/10.1155/2012/952452>
- Lee, M., Rho, H.S., & Choi, K. (2019). Anti-inflammatory effects of a p-coumaric acid and kojic acid derivative in LPS-stimulated RAW264.7 macrophage cells. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 24, 653-657. <https://doi.org/10.1007/s12257-018-0492-1>
- Liu, X., Xie, W., Yang, X., Zhan, X., & Xia, W. (2019). Physicochemical characteristics and biological activities of chitosan-o-kojic acid conjugate polymer. *Trends in Textile Engineering & Fashion Technology*, 5(4), 655-662. <https://doi.org/10.31031/TTEFT.2019.05.000617>
- Niwa, Y., & Akamatsu, K. (1991). Kojic acid scavenges free radicals while potentiating leukocyte functions including free radical generation. *Inflammation*, 15(4), 303-315. <https://doi.org/10.1007/BF00917315>
- Nohymek, G.J., Kirkland, D., & Marzin, D., Toutain, H., Leclerc-Ribaud, C., & Jinnai, H. (2004). An assessment of the genotoxicity and human health risk of topical use of kojic acid [5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4H-pyran-4-one]. *Food and Chemical Toxicology*, 2(1), 93-105. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2003.08.008>
- Nurchi, V.M., Lachowicz, J.I., Crisponi, G., Murgia, S., Arca, M., Pintus, A., Gans, P., Niclos-Gutierrez, J., Dominguez-Martin, A., Castineiras, A., Remelli, M., Szewczuk, Z., & Lis, T. (2011). Kojic acid derivatives as powerful chelators for iron (III) and aluminium (III). *Dalton Transactions*, 40(22), 5984-5998. <https://doi.org/doi:10.1039/c1dt00005e>
- Pillaiyar, T., Manickam, A., & Namasivayam, V. (2017). Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 403-425. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1256882>
- Qian, W., Liu, W., Zhu, D., Cao, Y., Tang, A., Gong, G., & Su, H. (2020). Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis (review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20, 173-185. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8687>
- Rodrigues, A.P.D., Farias, L.H.S., Carvalho, A.S. C., Santos, A.S., do Nascimento, J.L.M., & Silva, E.O. (2014). A novel function for kojic acid, a secondary metabolite from *Aspergillus* fungi, as antileishmanial agent. *PLoS One*, 9(3), e91259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091259>

- Saeedi, M., Eslamifar, M., & Khezri, K. (2019). Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *110*, 582-593. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.006>
- Saraei, M., Zarrini, G., Esmati, M., & Ahmadzadeh, L. (2017). Novel functionalized monomers based on kojic acid: Synthesis, characterization, polymerization and evaluation of antimicrobial activity. *Designed Monomers and Polymers*, *20*(1), 325-331. <https://doi.org/10.1080/15685551.2016.1259832>
- Sie, C.Z.W., Ngaini, Z., Suhaili, N., & Madiahlagan, E. (2018). Synthesis of kojic ester derivatives as potential antibacterial agent. *Journal of Chemistry*, *2018*, 1245712. <https://doi.org/10.1155/2018/1245712>
- Tanaka, R., Tsujii, H., Yamada, T., Kajimoto, T., Amano, F., Hasegawa, J., Node, M., Katoh, K., & Takebe, Y. (2009). Novel 3 α -methoxyserrat-14-en-21 β -ol (PJ-1) and 3 β -methoxyserrat-14-en-21 β -ol (PJ-2)-curcumin, kojic acid, quercetin, and baicalein conjugates as HIV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *17*(14), 5238-5246. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.05.049>
- Uchino, K., Nagawa, M., Tonosaki, Y., Oda, M., & Fukuchi, A. (1998). Kojic acid as an anti-speck agent. *Agricultural and Biological Chemistry*, *52*(10), 2609-2610. <https://doi.org/10.1080/00021369.1988.10869087>
- Wei, Y.B., & Yang, X.D. (2012). Synthesis, characterization and anti-diabetic therapeutic potential of a new benzyl acid-derivatized kojic acid vanadyl complex. *Biometals*, *25*, 1261-1268. <https://doi.org/10.1007/s10534-012-9587-x>
- Wu, Y., Shi, Y., Zeng, L., Pan, Y., Huang, X., Bian, L., Zhu, Y., Zhang, R., & Zhang, J. (2019). Evaluation of antibacterial and anti-biofilm properties of kojic acid against five food-related bacteria and related subcellular mechanisms of bacterial inactivation. *Food Science and Technology International*, *25*(1), 3-15. <https://doi.org/10.1177/1082013218793075>
- Yang, C., Qi, X., Zheng, J., Fan, X., Liang, P., & Song, C. (2018). Efficacy of various preservatives on extending shelf life of vacuum-packaged raw pork during 4°C storage. *Journal of Food Protection*, *81*(4), 636-645. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-17-423>
- Zhao, X., He, Z., Ren, X., Li, H., & Zhong, Q. (2019). Storage and preservative study of tropical fruits by kojic acid. *IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science*, *12*(11), 84-90. <https://doi.org/10.9790/2380-1211018490>
- Zirak, A., & Eftekhari-Sis, B. (2015). Kojic acid in organic synthesis. *Turkish Journal of Chemistry*, *39*, 439-496. <https://doi.org/doi:10.3906/kim-1502-55>