



Asam Traneksamat Oral Sebagai Terapi Melasma

Putri Wulandari

Alumna Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Melasma adalah kelainan pigmentasi kulit didapat yang bersifat kronik, cenderung rekuren, serta sulit diobati. Asam traneksamat telah dilaporkan dapat menurunkan skor MASI dan memberikan perbaikan klinis.

Kata kunci: Asam traneksamat oral, hipermelanosis, melasma

ABSTRACT

Melasma is an acquired chronic skin pigmentation disorder, tend to recur, and difficult to treat. Oral tranexamic acid has been reported can reduce MASI score and give clinical improvement. **Putri Wulandari. Oral Tranexamic Acid as Melasma Therapy.**

Keywords: Hypermelanosis, melasma, oral tranexamic acid

PENDAHULUAN

Melasma, atau dahulu dikenal dengan istilah kloasma, adalah hipermelanosis didapat, umumnya simetris, berupa makula berwarna coklat muda sampai coklat tua yang tidak merata, mengenai area terpajan sinar ultraviolet (UV) dengan predileksi pada pipi, dahi, daerah atas bibir, hidung, dan dagu.¹ Kata kloasma berasal dari bahasa Yunani "*chloazein*" yang berarti menjadi hijau, sedangkan kata melasma juga berasal dari Yunani "*melas*" yang berarti hitam.²

Melasma dapat mengenai semua ras terutama penduduk yang tinggal di daerah tropis; terutama pada perempuan, meskipun didapat pula pada laki-laki (10%). Di Indonesia perbandingan kasus perempuan dan laki-laki adalah 24:1.¹ Penelitian di Brazil mendapatkan perbandingan kasus perempuan dan laki-laki adalah 39:1, sedangkan pada penelitian terhadap 312 pasien melasma di India mendapatkan hasil perempuan berbanding laki-laki 4:1.³

Melasma terutama tampak pada perempuan usia subur dengan riwayat langsung terkena pajanan sinar matahari, jarang dilaporkan pada sebelum pubertas. Insidens melasma terbanyak pada usia 30-44 tahun. Melasma sering terjadi pada masa kehamilan sehingga sering disebut "*mask of pregnancy*".^{1,4} Etiologi

melasma masih belum diketahui pasti, beberapa faktor risiko yang berperan pada patogenesis melasma adalah pajanan sinar UV, kehamilan, predisposisi genetik (20-70%), tipe kulit Fitzpatrick III dan IV, dan penggunaan hormon estrogen.^{1,5}

Berdasarkan distribusi lesi, melasma dibagi menjadi 3 pola, yaitu sentrofasial, malar, dan mandibular. Pola distribusi terbanyak adalah sentrofasial (42-76%), diikuti malar (39%), dan mandibular (1-14%) dengan perbedaan persentase tiap negara.⁶

PATOGENESIS

Patogenesis melasma masih belum diketahui pasti, pajanan matahari diduga menjadi faktor pemicu eksaserbasi melasma.^{1,5} Radiasi UV merangsang proliferasi dan migrasi melanosit, serta proses melanogenesis. Peroksidasi lipid membran sel akibat pajanan UV juga menyebabkan terbentuknya radikal bebas, yang kemudian akan menstimulasi melanosit untuk memproduksi melanin. Selain itu, radiasi UV meningkatkan produksi berbagai sitokin keratinosit, contohnya interleukin-1, endotelin-1, *alpha-melanocyte-stimulating hormone* (α -MSH), dan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH). α -MSH dan ACTH akan terikat pada reseptor melanokortin-1 dan merangsang aktivitas enzim tirosinase, sehingga melanosit berproliferasi disertai

peningkatan produksi melanin.^{2,5}

Lesi hiperpigmentasi yang disebabkan inflamasi dan pajanan matahari dapat membaik spontan setelah tidak lagi terpajan; namun lesi hiperpigmentasi melasma cenderung menetap. Perbedaan tersebut menimbulkan pemikiran adanya perbedaan mekanisme regulasi proses melanogenesis. Pada lesi melasma didapatkan penurunan regulasi ekspresi H19 lebih dari 2 kali lipat, sedangkan pada lesi hiperpigmentasi akibat pajanan UV tidak ditemukan penurunan regulasi ekspresi H19. Selain itu, pada modulasi ekspresi H19 dengan pajanan UV tidak ditemukan adanya peningkatan ekspresi tirosinase. Namun, hal ini masih diperlukan penelitian lebih lanjut.⁵

DIAGNOSIS

Diagnosis melasma berdasarkan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan lampu Wood, yang kemudian diklasifikasikan menjadi tipe epidermal, dermal, dan tipe campuran.⁷ Melasma tipe epidermal pada pemeriksaan lampu Wood akan tampak fluoresensi meningkat dan aksentuasi warna berbatas tegas; pada tipe dermal fluoresensi menurun dengan aksentuasi berbatas tidak tegas, sedangkan pada tipe campuran terdapat deposit melanin pada lapisan epidermis dan dermis yang menyebabkan peningkatan

Alamat Korespondensi email: putri.wulandari_uti@yahoo.com

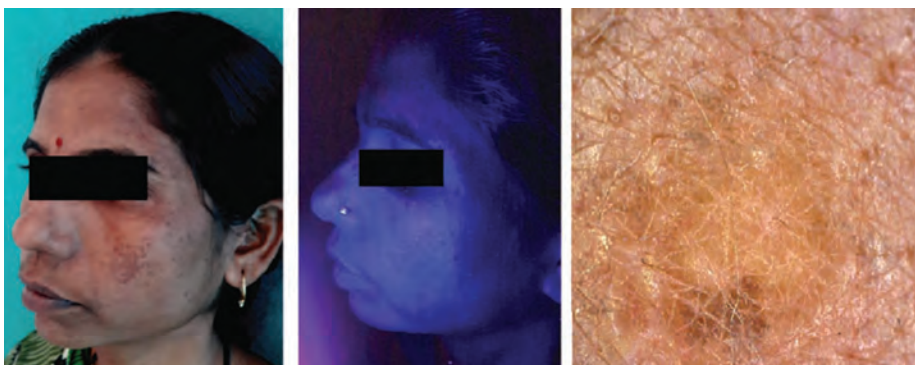


Tabel 1. Klasifikasi melasma berdasarkan kedalaman pigmen melanin.⁵

Type	Normal light	Wood's light	Histology	Response to t/t
Epidermal	Light brown	Enhancement of contrast	Melanin deposition in basal and suprabasal layers of epidermis [figure 3]	Good
Dermal	Bluish gray	No enhancement	Melanin laden melanophages seen in superficial and mid-dermis	Poor
Mixed	Dark brown	Some areas show contrast enhancement	Melanin deposition found in the epidermis and dermis	Partial
Wood's light not apparent in patients with dark skin types V and VI	Bluish gray/unrecognized	Not evident under Wood's light	Melanin deposition in the dermis	Unpredictable



Gambar 1. Gambaran lampu Wood dan dermoskopi pada melasma tipe epidermal.⁷



Gambar 2. Gambaran lampu Wood dan dermoskopi pada melasma tipe dermal.⁷



Gambar 3. Gambaran lampu Wood dan dermoskopi pada melasma tipe campuran.⁷

warna di beberapa area.⁸

Penelitian terbaru menunjukkan pemeriksaan lampu Wood kurang spesifik dan tidak akurat untuk menentukan kedalaman deposisi pigmen melanin.⁶ Dermoskopi, metode non-invasif yang awalnya untuk mengamati dan mendiagnosis lesi pigmentasi kulit seperti nevi melanositik dan melanoma, merupakan alat diagnostik baru dengan akurasi diagnostik 65-80%.⁸

Pada dermoskopi melasma akan tampak struktur globular cokelat muda hingga cokelat gelap dengan latar belakang cokelat difus. Gambaran lesi epidermal akan menunjukkan jaringan pigmen reguler dengan pigmentasi homogen kecokelatan, sedangkan lesi dermal akan menunjukkan jaringan pigmen ireguler dengan pigmentasi pseudoretikuler cokelat tua hingga pigmentasi abu kebiruan yang difus.⁹

Kelebihan dermoskopi dapat mendeteksi efek samping kronik preparat *bleaching agent* topikal - Okronosis Eksogen (OE). Kelainan OE dapat terjadi pada semua tipe warna kulit namun meningkat pada individu berkulit gelap (Fitzpatrick tipe IV dan VI) dan riwayat penggunaan hidrokuinon konsentrasi tinggi lebih dari 1 tahun.⁸

Melasma Area and Severity Index (MASI)

MASI yang dikembangkan oleh Kimbrough-Green, *et al*, merupakan alat ukur yang lebih akurat dalam menilai keparahan melasma dan mengukur perubahan selama terapi.² Skor MASI dihitung dengan penilaian subjektif 3 faktor, yaitu: area (A) yang terlibat, *darkness* (D), dan *homogeneity* (H) pada *forehead* (f), *right malar region* (rm), *left malar region* (lm), dan *chin* (c), 30%, 30%, 30%, dan 10% dari total seluruh area wajah. Masing-masing area yang terlibat kemudian diberi angka 0-6 (0=tidak terlibat; 1=<10%; 2=10%; 3=30%-49%; 4=50%-69%; 5=70%-89%, dan 6=90%-100%). *Darkness* dan *homogeneity* dinilai dalam skala 0-4 (0=absen; 1=sedikit; 2=sedang; 3=jelas; 4=maksimal). Skor MASI kemudian dihitung dengan menjumlahkan keparahan *darkness* dan *homogeneity*, dikalikan dengan area yang terlibat dari masing-masing 4 area wajah:¹⁰

$$\text{Total Skor MASI} = 0.3A(f) [D(f) + H(f)] + 0.3A(lm) [D(lm) + H(lm)] + 0.3A(rm) [D(rm) + H(rm)]$$



+ 0.1A (c) [D(c) + H(c)]

TATALAKSANA

Melasma cukup sulit diterapi dan penatalaksanaannya memerlukan waktu yang cukup panjang karena penyakit ini bersifat kronik residif.¹ Terapi melasma meliputi hidrokuinon, asam azelat, asam kojic, asam glikolat, asam salisilat, dan tretinoin; hidrokuinon menjadi terapi *gold standard* dan telah digunakan lebih dari 50 tahun.^{11,18} Hidrokuinon untuk mencerahkan kulit pertama kali dilakukan oleh Oettel pada tahun 1936; penelitian dilakukan pada kucing berbulu hitam berubah menjadi abu-abu setelah diberi hidrokuinon 30 mg/kg per hari selama 6-8 minggu. Repigmentasi terjadi setelah obat dihentikan.¹⁸ Penelitian-penelitian [Grimmes, (1985),¹² (2009);¹³ Halder, *et al*, (1983),¹⁴ Kim, *et al*, (2007),¹⁵ Moin, *et al*, (2006),¹⁶

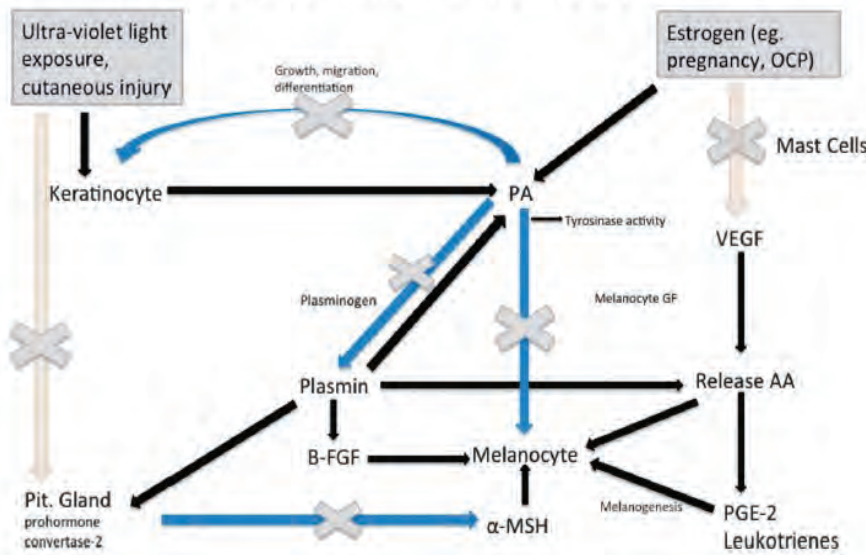
Werlinger, *et al*, (2007)¹⁷] menunjukkan terapi kombinasi akan memberikan hasil paling baik. Terapi kombinasi ini biasanya mengandung hidrokuinon 4%, retinoid, dan kortikosteroid dengan konsentrasi yang bervariasi.¹¹

Kooyers dan Westerhof (2004)¹⁸ mengkhawatirkan kemungkinan adanya mutagenik atau karsinogenisitas hidrokuinon; hidrokuinon adalah derivat *benzene* yang dikenal sebagai *leukomogenic agent* yang dapat menyebabkan anemia aplastik dan leukemia.^{11,18} Namun, Tse pada tahun 2010¹⁹ mengemukakan bahwa pada individu pengguna hidrokuinon jangka panjang tidak menunjukkan kerusakan sumsum tulang. Belum ada literatur yang mengemukakan adanya kasus kanker kulit, keganasan, atau kerusakan hepar akibat penggunaan hidrokuinon topikal sebagai terapi untuk

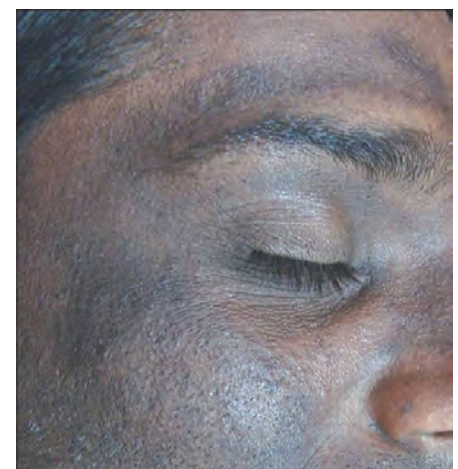
mencerahkan kulit.¹⁹

Penggunaan hidrokuinon yang dibeli sendiri tanpa resep dokter telah dilarang di Eropa, Jepang, Australia, dan Tiongkok,^{11,18} alasannya karena angka kejadian OE dan risiko depigmentasi permanen akibat penggunaan hidrokuinon berlebihan, meskipun dalam hal depigmentasi permanen belum ada laporan ilmiahnya.^{11,18} Kasus OE pertama dilaporkan di Afrika dan biasanya karena pemakaian hidrokuinon dosis tinggi dalam jangka lama dan tanpa pelindung matahari. OE memberikan gambaran pigmentasi biru-kehitaman atau abu-kebiruan pada lapisan dermis. Selain itu, efek samping penggunaan hidrokuinon adalah eritema, rasa terbakar dan gatal, kulit menjadi kering, dan dermatitis kontak.²⁰

Mechanism of Action



Gambar 5. Mekanisme AT sebagai terapi melasma.²²

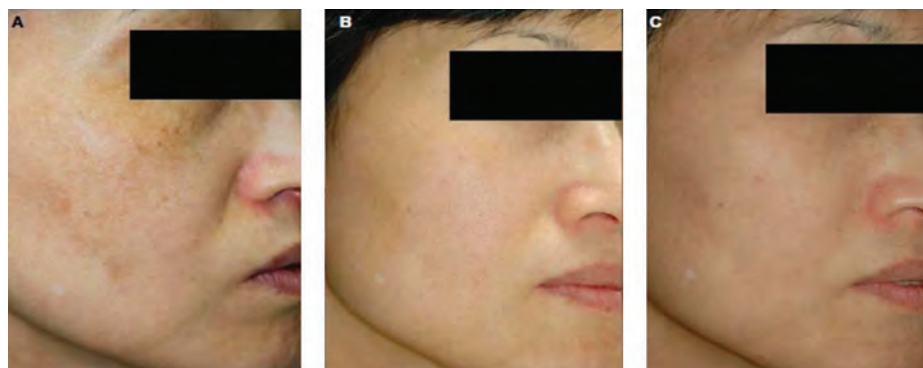


Gambar 4. Lesi OE berupa makula cokelat-kehitaman pada wajah.²⁰

Asam Traneksamat Oral sebagai Terapi Melasma

Asam traneksamat (AT) belum lama ini diperkenalkan sebagai agen baru yang menjanjikan untuk terapi melasma.²¹ AT, *trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid*, selama ini dikenal sebagai obat untuk menghentikan atau memperlambat perdarahan. Penggunaan utama AT pada tahun 1990-an adalah untuk menginduksi hemostasis pada tindakan operasi dan sebagai terapi menorrhagia. Di samping fungsi hemostatiknya, AT juga memperlihatkan aktivitas anti-inflamasi dan anti-alergi.²¹⁻²⁴

AT pertama kali diperkenalkan sebagai terapi melasma oleh Sadako pada tahun 1979.^{22,24} Awalnya AT digunakan untuk terapi urtikaria



Gambar 6. Perubahan lesi melasma dengan terapi AT oral.²⁵



kronik, namun secara tidak sengaja ditemukan bahwa melasma pasien tersebut secara signifikan berkurang setelah 2-3 minggu. Sadako kemudian melakukan percobaan pertamanya kepada pasien melasma dengan pemberian AT oral 1,5 gram sehari bersamaan dengan suplemen vitamin B, C, dan E selama 5 bulan, memberikan hasil baik. Namun, mekanisme AT terhadap melasma belum diketahui pada saat itu.^{22,24}

Maeda, *et al*, meneliti peranan AT pada melanosit dan keratinosit manusia. Hasilnya menunjukkan bahwa AT menghambat aktivisasi melanosit epidermal dengan menghalangi interaksi melanosit dan keratinosit melalui inhibisi sistem plasminogen/plasmin.²² Sinar UV mengaktifkan sintesis plasminogen dan meningkatkan aktivitas plasmin di keratinosit, menstimulasi pelepasan asam arakidonat (AA). AA bebas menstimulasi melanogenesis melalui metabolisme prostaglandin. Pada *pathway* lain, peningkatan plasmin menyebabkan peningkatan α -MSH, mengaktifkan sintesis melanin di melanosit. Diketahui AT memiliki struktur mirip tirosin, sehingga dapat berkompetisi dalam mencegah aktivisasi tirosinase.²³

Tyrosinase-related protein (TRP-1) dan TRP2 adalah enzim penting pada Raper-Mason *pathway*. AT juga mengurangi kadar TRP-1 dan TRP-2. Aktivasi *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) menginduksi degradasi *microphthalmia-associated transcription factor* (MITF) yang menyebabkan pengurangan melanogenesis. MITF merupakan kunci pengatur enzim yang melibatkan melanogenesis. AT menstimulasi ERK dan menurunkan regulasi kadar protein MITF. Hal ini menyebabkan penurunan inflamasi yang diinduksi melanogenesis dengan menurunkan ekspresi protein tirosinase.²³

Telah dilakukan penelitian mengenai efikasi dan keamanan AT oral sebagai terapi melasma di Asia Pasifik.²² Meskipun hasilnya menjanjikan, belum ada penelitian pada ras Hispanik, Kaukasia, Timur Tengah, dan Afrika Amerika, sehingga sampai saat ini belum ada persetujuan AT oral sebagai terapi melasma oleh *Food and Drug Administration* (FDA).²²

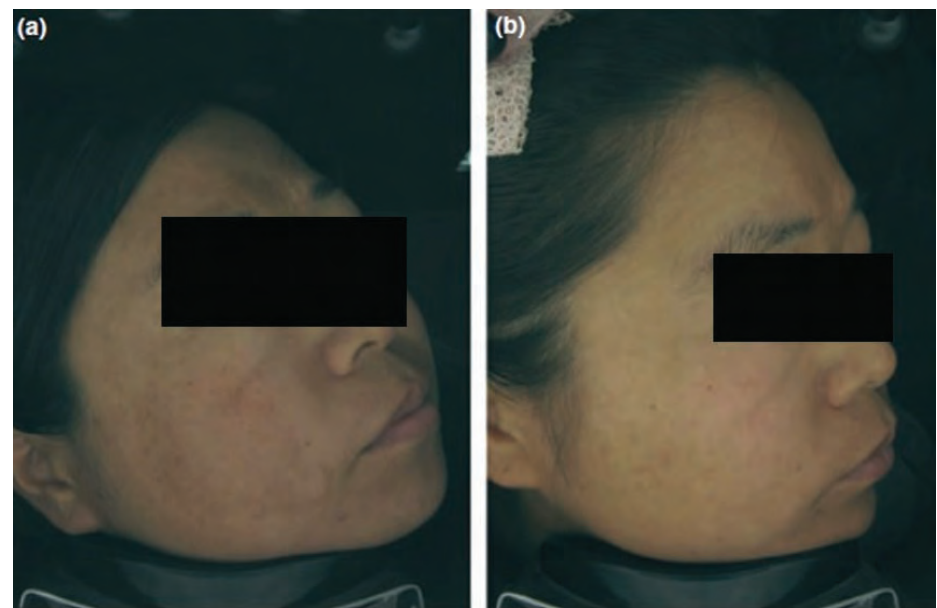
Pada tahun 2011, Cho, *et al*, meneliti AT untuk terapi melasma selama 8 bulan pada

51 pasien melasma perempuan dengan tipe kulit Fitzpatrick III dan IV di Korea. Dosis AT 500 mg per hari sebagai terapi adjuvan yang dikombinasikan dengan *intese pulsed light* (IPL). Pada penelitian ini tidak digunakan *bleaching cream* ataupun obat topikal mengandung asam retinoid. Selain itu, pasien juga diminta menghindari paparan sinar UV dan menggunakan tabir surya. Setelah 2 minggu mengonsumsi AT oral dan melakukan IPL, didapatkan penurunan skor MASI secara signifikan dan tanpa efek samping serius.²⁵

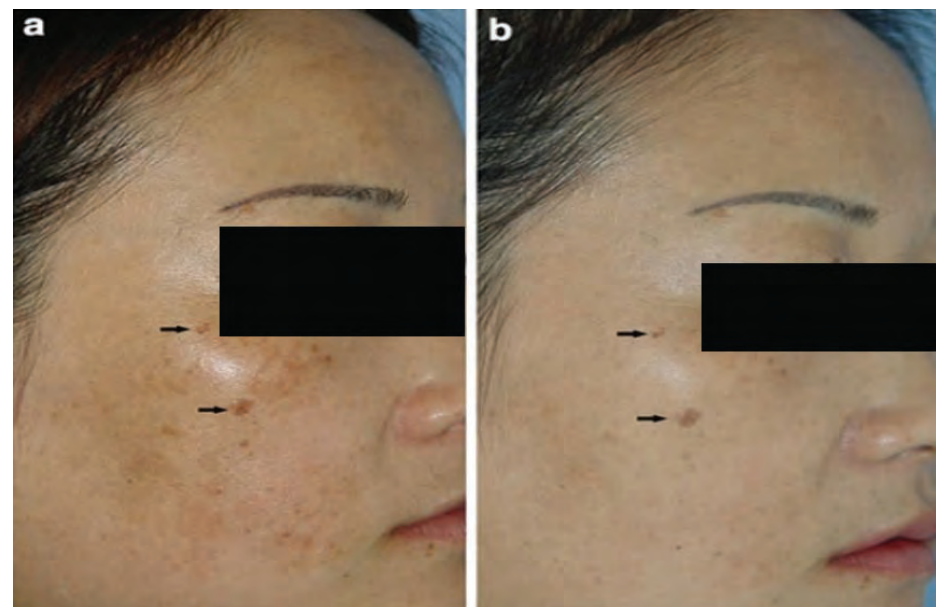
Pada tahun 2012 Li, *et al*, meneliti 35 pasien

melasma dengan tipe kulit Fitzpatrick III dan IV di Beijing selama 16 minggu. Dosis AT adalah 250 mg, dikonsumsi 3 kali sehari setelah makan. Semua pasien disarankan menggunakan tabir surya SPF 30. Selama 4 minggu, 85% pasien mengalami perbaikan dan 100% pasien mengalami perbaikan di akhir penelitian. Kejadian efek samping tergolong ringan seperti peningkatan alanin transaminase (3%), rasa tidak nyaman seperti mual dan muntah (12,5%), siklus menstruasi lebih cepat (1,3%), dan rasa kantuk (1,3%).²⁶

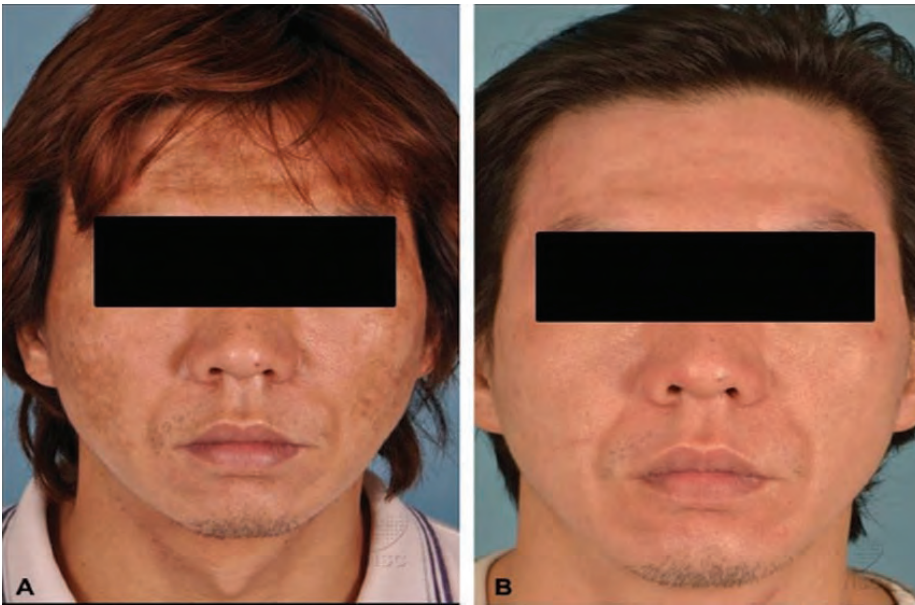
Penelitian skala besar dilakukan oleh Wu, dkk.



Gambar 7. Perubahan lesi melasma dengan terapi AT oral.²⁶



Gambar 8. Perubahan lesi melasma dengan terapi AT oral.²⁷



Gambar 9. Perubahan lesi melasma dengan terapi AT oral pada pasien yang sebelumnya gagal dengan terapi topikal kombinasi.²⁸

pada tahun 2012 pada 74 perempuan melasma di Hangzhou, Tiongkok. Dosis AT adalah 250 mg, dikonsumsi 2 kali sehari selama 6 bulan. Pasien disarankan menggunakan tabir surya. Hasilnya 54% pasien mendapatkan hasil baik, yaitu penurunan lesi melasma sebanyak 60%. Sepertiga pasien mendapatkan penurunan lesi melasma sebanyak 30%, dan 10% pasien mendapatkan hasil sangat memuaskan, yaitu penurunan lesi melasma sebanyak 90%. Kurang dari 5% pasien mendapatkan hasil yang tidak memuaskan.²⁷

Penelitian terbesar oleh Lee, dkk. (2016) pada 513 pasien melasma perempuan dan 48 pasien laki-laki, diberi AT dosis 250 mg 2 kali sehari. Sebanyak 95% pasien telah resisten terhadap terapi melasma sebelumnya. Pada penelitian ini, tidak semua pasien

menggunakan tabir surya. Didapatkan perbaikan pada 89,7% pasien, 10% pasien tidak mengalami perubahan, 0,4% pasien mengalami perburukan. Satu pasien dilaporkan mengalami *deep vein thrombosis* (DVT) setelah 6 minggu terapi AT; namun kemudian diketahui memiliki keturunan defisiensi protein S.²⁸

Kekhawatiran terbesar pada terapi AT adalah terjadinya trombus arteri dan vena. Pada kasus trombosis pada penggunaan AT oral, biasanya pasien sudah memiliki faktor risiko hiperkoagulasi, termasuk kelainan darah, riwayat emboli paru, terapi hormon, interaksi obat, pendarahan aktif, kanker, dan riwayat operasi.²² Pada penelitian Lee, *et al*, didapatkan 1 pasien mengalami DVT setelah terapi AT, namun diketahui pasien memiliki keturunan

defisiensi protein S, riwayat keguguran spontan, dan riwayat keluarga tromboemboli pada dua saudara kandungnya.²⁸ Efek samping AT paling sering adalah rasa tidak nyaman ringan di perut seperti mual, muntah, dan diare, *hypomenorrhea*, ruam kulit, alopesia, dan peningkatan kadar alanin transaminase.^{25,26}

Dosis AT untuk melasma 500-1500 mg per hari, biasanya 250 mg, dikonsumsi 2 kali sehari, selama 8-12 minggu. Dosis ini sangat kontras dibandingkan dosis AT untuk terapi menorrhagia yaitu 3,9-4 g selama 5 hari sekali dalam 1 bulan.²² Dosis AT 4-4,5 g/hari tidak menunjukkan efek samping serius; namun penentuan dosis harian dan lama terapi AT yang optimal membutuhkan penelitian lebih lanjut.²⁵

Kontraindikasi terapi AT adalah gangguan ginjal, keganasan, penyakit kardiovaskular, penyakit saluran pernapasan, sedang dalam terapi antikoagulan, dan riwayat penyakit tromboemboli termasuk DVT, emboli paru, trombosis arteri, *stroke*, dan perdarahan subarachnoid. Faktor risiko lain untuk tromboemboli misalnya kehamilan, kontrasepsi hormonal, dan perokok.²²

SIMPULAN

AT merupakan terapi sistemik pertama untuk melasma; telah dipaparkan efikasi dan keamanan AT sebagai terapi melasma pada orang Asia. AT tidak meningkatkan risiko tromboemboli, namun pasien tetap harus diperiksa teliti untuk kontraindikasi dan faktor risiko. Terapi AT oral direkomendasikan pada kasus melasma yang sudah diterapi dengan hidrokuinon topikal dan terapi topikal kombinasi namun tidak ada perubahan selama lebih dari 12 minggu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lily S. Kelainan pigmen. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 7th Ed. 2016. Jakarta: FKUI .p. 342-5
2. Shet VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update. J Am Acad Dermatol. 2011;65:689-96
3. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: An up-to-date comprehensive review. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7(3):305-18
4. Hilde L, Barbara B, Sofie DS, Evelien V, Mieille VG, et al. Hypomelanoses and Hypermelanoses. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th Ed. New York: McGraw Hill; 2012 .p. 819-20
5. Melyawati, Lis SS, Irma B, Lili L. Perkembangan terbaru etiopatogenesis melasma. MDVI. 2014;41(3):133-8
6. Rashmi S, Pooja A, Vijay KG, Sidharth S, Narendra G. Melasma update. Indian Dermatol Online J. 2014;5(4):426-35
7. Rupali D, Bhushan M, Adarsh LS. Correlation of clinicodermatoscopic and Wood's lamp Findings in patients having melasma. Pigment Int. 2018;5:91-5
8. Ryski MN, Rahmadewi, Hari S. Gambaran dermoskopi dan lampu Wood pada melasma. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. 2017;29(1):8-15
9. Sidarhart S, Abhijeet KJ, Sonali L. Dermoscopy of melasma. Indian Dermatol Online J. 2017;8(6):525-26
10. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. J Am Acad Dermatol. 2011;64(1):78-83.e2
11. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. Int J Women Dermatol. 2019;5(1):30-6



12. Grimes PE. Melasma: Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*. 1995;131(12):1453-7.
13. Grimes PE. Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(2):77-85.
14. Halder RM, Grimes PE, McLaurin CI, Kress MA, Kenney Jr JA. Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis*. 1983;32(4):388-90.
15. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007;46(2):111-6.
16. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol*. 2006;45(3):285-8.
17. Werlinger KD, Guevara IL, González CM, Rincón ET, Caetano R, Haley RW, et al. Prevalence of self-diagnosed melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth. *Tex Arch Dermatol* 2007;143(3):424-5.
18. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(7):781-7
19. Tse TW. Hydroquinone for skin lightening: Safety profile, duration of use and when should we stop? *J Dermatolog Treat*. 2010;21(5):272-5
20. Prachi AB, Vijay PZ, Kiran VG, Sharmila PP, Nitin JN, Manjyot MG. Exogenous ochronosis. *Indian Dermatol Online J*. 2015;60(6):537-43
21. Frea AT, Sawitri, Hari S. Penurunan skor melasma area and severity index (MASI) antara asam traneksamat topikal dan modifikasi formula Kligman dengan plasebo topikal dan modifikasi formula Kligman pada pasien. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2018;30(3):231-9
22. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: A review. *Dermatol Surg*. 2018;44(6):814-25
23. Tulika R. Role of tranexamic acid in management of melasma. *J Cosmetol*. 2017;1(1):1-5.
24. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: An important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2013;12(1):57-66
25. Cho HH, Choi M, Cho S, Lee JH. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(4):292-6.
26. Li Y, Sun Q, He Z, Fu L, He C, Yan Y. Treatment of melasma with oral administration of compound tranexamic acid: A preliminary clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:393-4
27. Wu S, Shi H, Wu H, Yan S, Guo J, Sun Y, et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesth Plast Surg*. 2012;36(4):964-70.
28. Hwee CL, Tien GST, Cee LG. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):385-92