

Tranexamic acid trong điều trị nám: Một đánh giá toàn diện các nghiên cứu lâm sàng

Mohammad Taraz¹ | Somayeh Niknam² | Amir Houshang Ehsani³

Biên dịch: BS. Yến Chi

Tóm tắt

Department of Clinical Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
²Department of Pharmaceutics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
³Department of Dermatology, Razi Hospital, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Correspondence

Mohammad Taraz, Department of Clinical Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Email: taraz_mohammad@yahoo.com

Funding information

None

Nám da là một rối loạn chức năng tổng hợp sắc tố ở người dẫn đến tăng sắc tố mắc phải mãn tính cục bộ ở da. Nó gây ảnh hưởng không nhỏ đến ngoại hình, gây ra stress về tâm lý xã hội và cảm xúc, làm giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh. Axit tranexamic (TA) là một chất ức chế plasmin được sử dụng để ngăn chặn quá trình tiêu sợi huyết bất thường để giảm mất máu và phát huy tác dụng của nó bằng cách ức chế liên kết đảo ngược lysine trên phân tử plasminogen, do đó ức chế chất hoạt hóa plasminogen (PA) chuyển plasminogen thành plasmin. Vì plasminogen cũng tồn tại trong các tế bào đáy thượng bì ở người và tế bào sừng người được nuôi cấy cũng sản xuất PA, lý do căn bản cho thấy TA sẽ ảnh hưởng đến chức năng và sự tác động của tế bào sừng. Một đánh giá tổng quan các nghiên cứu chỉ ra rằng mặc dù TA được sử dụng qua nhiều đường dùng khác nhau bao gồm uống, bôi, tiêm trong da và đóng vai trò là liệu pháp bổ trợ kết hợp laser để điều trị nám, nhưng hiệu quả của nó vẫn chưa được thiết lập một cách đầy đủ. Cần có những nghiên cứu sâu hơn để làm rõ vai trò của TA trong điều trị nám.

TỪ KHÓA

hyperpigmentation, melasma, tranexamic acid

1 | GIỚI THIỆU

Nám da là một rối loạn chức năng tổng hợp sắc tố ở người, dẫn đến tăng sắc tố da tại chỗ và mắc phải mạn tính. Nó xuất hiện đối xứng ở các vùng tiếp xúc với ánh nắng của cơ thể và ảnh hưởng đặc biệt ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (Miot, Miot, Silva, & Marques, 2009). Nám da đôi khi được sử dụng thay thế bởi thuật ngữ "chloasma", là một chứng tăng sắc tố da thường tăng lên do mang thai hoặc những thay đổi hormone từ cung và buồng trứng. Tuy nhiên, nám da có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra (Gupta, Go, Nouri, & Taylor, 2006). Nguyên nhân chính xác của nám da vẫn chưa được biết rõ, mặc dù một số yếu tố kích hoạt đã được nhắc tới, chẳng hạn như tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, mang thai, sử dụng thuốc tránh thai và steroid, khối u buồng trứng, ký sinh trùng đường ruột, bệnh gan, sử dụng mỹ phẩm và thuốc cảm quang, các tác động của quá trình viêm trên da và stress (Elling & Powell, 1997; Katsambas & Antoniou, 1995; Miot và cộng sự, 2009; Sheth & Pandya, 2011; Tamega Ade, Miot, Bonfietti, Gige, Marques, & Miot, 2013). Mục tiêu của điều trị nám là bảo vệ da khỏi ánh nắng mặt trời và giảm sắc tố. Phương pháp điều trị đầu tay thường bao gồm các hợp chất bôi tác động vào quá trình tổng hợp melanin, chống nắng phổ rộng và che chắn. Peel da hóa chất thường được thêm vào trong phương pháp điều trị hàng thứ hai. Các liệu pháp laser và ánh sáng đại diện cho các lựa chọn tiềm năng đầy hứa hẹn cho những bệnh

nhân không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác, nhưng cũng mang nguy cơ làm bệnh nặng hơn đáng kể (Shankar và cộng sự, 2014). Axit tranexamic (TA) là một chất ức chế plasmin được sử dụng để ngăn chặn quá trình tiêu sợi huyết để giảm mất máu. Nó là một dẫn xuất tổng hợp của axit amino lysine và tác động của nó ngăn chặn thuận nghịch các vị trí liên kết lysine trên phân tử plasminogen, do đó ức chế chất hoạt hóa plasminogen (PA) chuyển plasminogen thành plasmin. Trong khi plasminogen cũng tồn tại trong các tế bào đáy thượng bì ở người và tế bào sừng người được nuôi cấy có khả năng sản xuất PA, lý do cơ bản cho thấy TA có thể ảnh hưởng đến các chức năng và tác động của tế bào sừng (Tse & Hui, 2013). Bức xạ tia cực tím (UV) gây ra sự tổng hợp PA và làm tăng hoạt hóa plasmin trong tế bào sừng, sự giải phóng axit arachidonic nội bào, một tiền chất của prostanoide và lượng hormone điều hòa alpha-melanocortin tăng lên do hoạt động của plasmin. Hai chất này có thể kích hoạt quá trình tổng hợp melanin. Do đó, hoạt tính kháng plasmin của TA được coi là cơ chế chính của tác dụng giảm sắc tố của hoạt chất này (Ando, Matsui, & Ichihashi, 2010; Chang et al., 1993; Maeda & Naganuma, 1998; Takashima, Yasuda & Mizuno, 1992; Wang, Zhang, Miles & Hoover-Plough, 2004). Hơn nữa, TA được tìm thấy có một phần cấu trúc tương tự với tyrosine có thể ức chế cạnh tranh hoạt động của enzyme tyrosinase (Li, Shi, Li, Liu, & Feng, 2010). Một số dạng của TA, bao gồm uống, bôi và

tiêm vi điểm tại chỗ đã được sử dụng để điều trị nám. Nghiên cứu này nhằm xem xét các tài liệu hiện có thảo luận về hiệu quả của TA trong điều trị nám.

2 | PHƯƠNG PHÁP

Tra cứu tài liệu được thực hiện bằng cách sử dụng các tổng quan hệ thống cơ sở dữ liệu PubMed, Scopus, Medline, Embase, và Cochrane. Các từ khóa chính được sử dụng làm cụm từ tìm kiếm là "Tranexamic acid", "Melasma", "Chloasma", "Pigmentation", "Hationyperpigment" và "Lightening". Không có giới hạn thời gian được xem xét trong đánh giá này. Chỉ bao gồm các bài báo tiếng Anh. Tất cả các nghiên cứu đánh giá tác dụng của TA, trong tất cả các đường dùng, trong điều trị nám và tăng sắc tố đều được bao gồm

3 | KẾT QUẢ

3.1 | Axit tranexamic đường uống

Đã tìm thấy 9 nghiên cứu thảo luận về TA đường uống để điều trị nám da (xem Bảng 1) bao gồm tổng số 1117 bệnh nhân. Cỡ mẫu dao động từ 25 đến 561 bệnh nhân.

Kato và cộng sự (2011) đã ghi danh 32 phụ nữ bị sạm da lão hóa có hoặc không có nám da trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhóm song song để đánh giá tác dụng dự phòng của TA phòng ngừa tình trạng tăng sắc tố sau viêm (PIH) laser Q-switched ruby (QSRL) gây ra. Bệnh nhân trong nhóm điều trị (n=17) dùng 750 mg TA mỗi ngày trong 4 tuần đầu tiên sau khi điều trị bằng laser. Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ PIH giữa những người tham gia trong hai nhóm.

Karn, KC, Amatya, Razouria và Timalsina (2012) trong một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên tiền cứu trên 260 bệnh nhân bị nám da, đã đánh giá hiệu quả của TA đường uống cùng với các liệu pháp bôi ngoài da thông thường bao gồm hydroquinone và kem chống nắng. TA được kê đơn với liều 250 mg x 2 lần/ngày cùng với các chế phẩm bôi trong 3 tháng ở nhóm A (n=130) trong khi nhóm B (n=130) chỉ được điều trị chỉ bằng các chế phẩm bôi. Bệnh nhân được theo dõi thêm 3 tháng sau thời gian điều trị và hiệu quả được đo lường dựa trên Chỉ số MASI (Melasma Area and Severity Index). Trong khi MASI trung bình giảm có ý nghĩa thống kê từ điều trị ban đầu cho tới thời điểm 8 và 12 tuần được ghi nhận ở nhóm A, thì ở nhóm B, sự giảm điểm trung bình chỉ đáng kể ở 8 tuần sau. Xếp hạng bệnh nhân cho kết quả tốt đến xuất sắc lần lượt chiếm 82,3% và 40,8% trong nhóm A và B.

Cùng năm, Wu và cộng sự (2012) ghi nhận 74 bệnh nhân trong nghiên cứu của họ và kê đơn TA đường uống với liều 250 mg x 2 lần / ngày trong thời gian điều trị 6 tháng và theo dõi tất cả các bệnh nhân trong 6 tháng sau khi điều trị. Hiệu quả điều trị được đánh giá độc lập bởi hai bác sĩ dựa trên sự cải thiện của sắc tố (tuyệt vời > 90%, tốt > 60%, khá > 30% và kém <30%). Sự giảm nám ban đầu được ghi nhận sau 1 tháng (82,4% bệnh nhân) hoặc 2 tháng (94,6% bệnh nhân) điều trị. Sau 6 tháng điều trị, tổng tỷ lệ cải thiện là 95,9% (10,8% tuyệt vời, 54% tốt và 31,1% khá). Sau 6

tháng theo dõi, 9,5% bệnh nhân tái phát.

Ngoài ra, Na và cộng sự (2013) đã thực hiện một nghiên cứu lâm sàng để làm sáng tỏ tác động của TA đường uống kết hợp với TA bôi tại trong điều trị nám. 25 phụ nữ được hướng dẫn uống hai viên TA (mỗi viên chứa 125 mg TA, 50 mg axit ascorbic, 40 mg L-cysteine, 4 mg canxi pantothenate và 1 mg pyridoxine chloride) ba lần một ngày cùng với sử dụng TA bôi (2% TA và 2% niacinamide) hai lần một ngày trong 8 tuần. Điểm số của chỉ số melanin tổn thương trung bình (MI- mean lessional melanin index) và điểm chỉ số ban đỏ (EI - erythema index) được đo bằng Mexameter® trong mỗi lần khám và sinh thiết da được thu thập từ tám đối tượng trước và 8 tuần sau khi điều trị. Trong số 22 đối tượng hoàn thành nghiên cứu, cả điểm MI và EI tổn thương đều giảm đáng kể. Đáng chú ý, cả hai điểm cho da quanh tổn thương tăng. Phân tích mô học cho thấy giảm đáng kể sắc tố biểu bì, số lượng mạch máu và tăng số lượng tế bào mast.

Amir và Naseem (2014) đã thực hiện một nghiên cứu cắt ngang trên 65 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả của TA đường uống trong điều trị nám. Các đối tượng được uống 250 mg TA hai lần một ngày trong 6 tháng và theo dõi trong 6 tháng nữa. Kết quả được đo bằng đánh giá lâm sàng và chụp ảnh và dựa trên tỷ lệ phần trăm cải thiện như nghiên cứu của Wu và cộng sự¹⁷. Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ cải thiện chung là 98,5% đối tượng (23% tuyệt vời, 63% tốt, 12% khá). Tái phát được ghi nhận ở 12,3% bệnh nhân sau thời gian theo dõi.

Li, Sun, He, Fu, He, và Yan (2014) đã thu nhận 35 bệnh nhân trong một nghiên cứu tiền cứu công khai và kê đơn 500 mg TA đường uống 3 lần mỗi ngày trong 4 tháng. Họ đã sử dụng hệ thống chấm điểm 5 điểm trong Thang điểm màu da (Skin Tone Color Scale) để đánh giá mức độ nghiêm trọng của nám da ở thời điểm ban đầu và 4, 8, 12 và 16 tuần. Trong số 32 bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu, các biểu hiện lâm sàng cho thấy màu sắc và kích thước của tổn thương da đã được cải thiện đáng kể. Từ đánh giá khách quan của kết quả, họ nhận thấy rằng bệnh nhân cải thiện chiếm 85% trong 4 tuần, 97% trong 8 và 12 tuần và 100% sau 16 tuần.

Padhi và Pradhan (2015) ghi nhận 40 bệnh nhân trong một thử nghiệm ngẫu nhiên công khai đánh giá hiệu quả của TA đường uống cùng kem ba thành phần có chứa fluocinolonone acetonide 0,01%, tretinoin 0,05% và hydroquinone 2% trong điều trị nám. Bệnh nhân nhóm A (n=20) được yêu cầu chỉ thoa kem và bệnh nhân nhóm B (n=20) được uống TA 250 mg hai lần mỗi ngày và thoa kem tại chỗ một lần mỗi ngày trong 8 tuần. Đáp ứng được đánh giá bằng MASI ở thời điểm ban đầu, 4 và 8 tuần. Tất cả các bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu. Sự giảm sắc tố nhanh hơn được ghi nhận khi điều trị kết hợp so với điều trị bôi đơn thuần ở tuần thứ 4 và 8. Hiệu quả được duy trì trong suốt 6 tháng theo dõi.

Tan, Sen, Chua, and Goh (2016) đã đánh giá tác dụng điều trị của TA đường uống trong điều trị nám da không đáp ứng với các chất làm sáng da đường bôi trong một nghiên cứu hồi cứu. Các bệnh nhân được chọn bị nám da kháng trị được điều trị bằng TA 250 mg uống 2 lần mỗi ngày cùng với liệu pháp bôi ngoài da kết hợp từ trước. Đánh giá khách quan bằng cách sử dụng đánh giá toàn cầu của bác sĩ và điểm MASI được thực hiện dựa trên một phân tích hậu kiểm hình ảnh lưu trữ bởi 3 bác sĩ độc lập. Tổng cộng có 25 bệnh nhân được điều trị bằng TA trong thời gian trung bình là 3,7 tháng (khoảng 2–8 tháng). Điểm số MASI trung bình

TABLE 1 TA uống trong điều trị nám

Nghiên cứu	Số bệnh nhân	Phương tiện đánh giá	Liều và thời gian	Nhóm đối chứng	Nhóm giả dược	Kết quả	Kết luận
Kato và cộng sự (2011)	32	Đánh giá màu sắc và lâm sàng	750 mg mỗi ngày trong 1 tháng đầu sau điều trị QRSL	Có	Không	Không có khác biệt đáng kể về tỉ lệ PIH giữa những người tham gia uống TA và những người không uống	TA uống có thể không có tác dụng ngừa PIH sau laser Ruby Q-switch
Karn và cộng sự (2012)	260	MASI	500 mg mỗi ngày trong 3 tháng	Có	Không	Giảm đáng kể ở điểm MASI trung bình ở thời điểm ban đầu và 8, 12 tuần	Thêm TA đường uống cho hiệu quả điều trị nám nhanh và bền vững
Wu và cộng sự (2012)	74	Đánh giá qua hình ảnh và lâm sàng	500 mg mỗi ngày trong 6 tháng	Không	Không	Xếp loại bệnh nhân cho kết quả tuyệt vời, tốt, bình thường và tệ là 10.8%, 54%, 31.1% và 4.1% tương ứng	TA đường uống là một phương pháp an toàn và hiệu quả trong điều trị nám
Na và cộng sự (2012)	25	Điểm MI và EI	1,500 mg mỗi ngày trong 2 tháng	Không	Không	Điểm MI và EI giảm đáng kể. Phân tích mô học cho thấy giảm đáng kể sắc tố thượng bì, giảm số lượng mạch máu và tế bào mast	TA làm giảm sắc tố biểu bì và cũng đảo ngược các thay đổi ở da liên quan đến nám, chẳng hạn như số lượng mạch máu và số lượng tế bào mast tăng lên
Aamir and Naseem (2014)	65	Đánh giá qua hình ảnh và lâm sàng	500mg mỗi ngày trong 6 tháng	Không	Không	Xếp loại bệnh nhân cho các kết quả tuyệt vời, tốt, thường và tệ 23% ,63%, 12%, và 1.5% tương ứng	TA đường uống là một phương pháp an toàn và hiệu quả trong điều trị nám
Li và cộng sự (2014)	35	Hệ thống chấm điểm 5 điểm trong thang điểm màu da	1,500 mg mỗi ngày trong 4 tháng	Không	Không	Họ nhận thấy rằng bệnh nhân cải thiện chiếm 85% trong 4 tuần, 97% trong 8 và 12 tuần và 100% sau 16 tuần.	TA uống dường như là một lựa chọn điều trị hứa hẹn và tiềm năng
Padhi and Pradhan (2015)	40	MASI	500 mg mỗi ngày và kem bôi chứa fluocinolone acetonide 0.01%, tretinoin 0.05%, and hydroquinone 2% 1 lần mỗi ngày trong 2 tháng	Có	Không	Tăng sắc tố giảm nhanh hơn ở nhóm kết hợp so với nhóm bôi cho thấy kết quả có ý nghĩa thống kê tại 4 tuần và 8 tuần	Kết hợp TA uống với kem 3 thành phần giúp cải thiện nhanh và bền vững trong điều trị nám
Tan và cộng sự (2016)	25	MASI	TA 500 mg mỗi ngày cùng liệu pháp bôi kết hợp trước đó	Không	Không	Điểm MASI trung bình sau điều trị bằng TA giảm đáng kể so với các điều trị trước.	TA đường uống liều thấp có thể được coi là một phương pháp bổ trợ an toàn và hiệu quả trong điều trị nám kháng trị
Lee và cộng sự (2016)	561	Physician Global Assessment	TA 250 mg 2 lần mỗi ngày trong trung bình 4 tháng	Không	Không	89.7% bệnh nhân ghi nhận cải thiện, 10.0% duy trì không thay đổi và 0.4% xấu đi	TA uống có thể là một phương pháp bổ trợ hiệu quả cho nám da kháng trị

TA = Tranexamic acid; PIH = postinflammatory hyperpigmentation; mMASI = Modified Melasma Area and Severity Index; MI = melanin index; EI = erythema index.

sau khi điều trị TA thấp hơn 69% so với thời điểm ban đầu với khởi điểm da sáng lên vào khoảng 1.7 tháng. Thời gian theo dõi lên đến 6 tháng. Tuy nhiên, 72% bệnh nhân bị nám trong vòng 2 tháng sau khi ngừng điều trị TA, mặc dù vẫn tiếp tục sử dụng thuốc bôi làm sáng da tại chỗ.

Lee, Thng, và Goh (2016) đã thực hiện một phân tích hồi cứu những bệnh nhân dùng TA đường uống để điều trị nám. Tổng cộng, 561 bệnh nhân đã được ghi danh. Mức độ cải thiện dựa trên thang điểm PGA (Physician Global Assessment). Thời gian điều trị trung bình là 4 tháng (dao động 0,03–22 tháng) trong khi thời gian theo dõi trung bình là 7 tháng (dao động 1–48 tháng). Liều được kê là 250 mg hai lần một ngày. Về đáp ứng điều trị, 89,7% bệnh nhân được ghi nhận có cải thiện, 10% không thay đổi và 0,4% xấu đi. Các bệnh nhân không có tiền sử gia đình bị nám có tỷ lệ đáp ứng tốt hơn những người có tiền sử gia đình. Trong số 503 người đã cải thiện, đáp ứng được ghi nhận trong vòng 2 tháng sau khi bắt đầu TA (trong khoảng 0,8–6 tháng), tỷ lệ tái phát là 27,2% với thời gian trung bình là 7 tháng sau khi ngừng TA uống.

3.2 | Axit tranexamic uống kết hợp laser

Shin, Park, Oh, và Lee (2013) thực hiện một thử nghiệm ngẫu nhiên tiền cứu ở 48 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của TA đường uống kết hợp laser Nd:Yag Q-switch mật độ năng lượng thấp để điều trị nám da. Tất cả các bệnh nhân đều được điều trị bằng hai buổi laser, và bệnh nhân trong nhóm kết hợp dùng thuốc TA đường uống trong 8 tuần (125 mg TA, 53 mg axit ascorbic, 40 mg L-cysteine, 4 mg canxi pantothenate và 1 mg axit pyridoxine hydrochloric) 3 lần mỗi ngày. Hai bác sĩ da liễu đã đánh giá bệnh nhân sử dụng mMASI (mà không biết bệnh nhân thuộc nhóm nào). 23 bệnh nhân trong nhóm kết hợp và 21 bệnh nhân trong nhóm laser đã hoàn thành nghiên cứu. Dữ liệu cuối cùng cho thấy phác đồ điều trị kết hợp laser với TA đường uống làm giảm điểm mMASI nhiều hơn đáng kể so với điều trị bằng laser đơn thuần. Hơn nữa, số bệnh nhân được xếp loại là đạt được sự cải thiện hơn 50% và 75% cao hơn đáng kể ở nhóm kết hợp, không có bệnh nhân nào được xếp loại là đã cải thiện hơn 75% ở nhóm chỉ laser.

Năm 2013, Cho, Choi, Cho và Lee (2013) đã thực hiện một thử nghiệm đối chứng để đánh giá hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của TA đường uống như một chất bổ trợ cho ánh sáng xung cường độ cao (IPL) và laser trong điều trị nám da. Tổng số 51 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu. Các bệnh nhân được chia thành nhóm A (n=24) uống TA 500 mg mỗi ngày trong thời gian điều trị IPL và 3 hoặc 4 lần điều trị bằng laser Nd:Yag cách nhau 1-2 tuần và nhóm B (n=27) những người được điều trị chỉ với IPL và laser. Các bệnh nhân uống TA ít nhất 2 tháng (trong khi điều trị) và lên tới 8 tháng. Điểm MASI sửa đổi được đánh giá "mù" bởi hai nhà nghiên cứu qua ảnh kỹ thuật số. Ở mỗi nhóm, những thay đổi về điểm số mMASI có ý nghĩa thống kê sau khi điều trị. Mức giảm điểm mMASI ở nhóm A cao hơn đáng kể so với nhóm B.

3.3 | Axit tranexamic bôi

Bảng 2 tóm tắt các nghiên cứu lâm sàng đánh giá về hiệu quả của TA bôi trong điều trị nám. 5 nghiên cứu lâm sàng với tổng số 144 bệnh nhân và cỡ mẫu dao động từ 18 đến 50 bệnh nhân đã được thực hiện. Năm 1998, Maeda và Naganuma (1998) thấy rằng việc sử dụng dung dịch TA 2 và 3% sau phơi nhiễm có thể ngăn ngừa chứng tăng sắc tố gây ra do tiếp xúc với tia cực tím ở chuột lang. Phân tích mô học trên sinh thiết da cho thấy hàm lượng melanin trong lớp đáy thượng bì tiếp xúc với tia cực tím giảm đáng kể ở những vùng sử dụng TA.

Steiner và cộng sự (2009) đã thu nhận 18 phụ nữ bị nám da trong một thử nghiệm công khai và chỉ định ngẫu nhiên họ thoa kem TA 3% tại nhà hai lần một ngày (nhóm A, n=8) hoặc tiêm trong da TA 0,05 ml (4 mg/ml) cách quãng 1cm, 1 lần/tuần trong 12 tuần (nhóm B, n=10). Sử dụng đánh giá qua hình ảnh, MASI và tự đánh giá. Qua hình ảnh cho thấy sự cải thiện 12,5% so với 66,7%, xấu đi ở 50% so với 11,1% và không có sự thay đổi ở 37,5% so với 22,2% ở nhóm A và nhóm B. Đối với MASI, có sự cải thiện đáng kể mà không có sự khác biệt giữa các phương pháp điều trị. Về phần tự đánh giá, 37,5% bệnh nhân đánh giá cải thiện nám ở mức tốt và 50% là không nhận thấy ở nhóm A, trong khi ở nhóm B, 66,7% đánh giá cải thiện là tốt và 33,3% là không nhận thấy. Trong đánh giá khách quan, cả hai phương pháp điều trị đều có hiệu quả, không có sự khác biệt thống kê giữa các nhóm.

Vào năm 2012, một thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên 12 tuần với 25 phụ nữ của Kanechorn Na Ayuthaya, Niumphradit, Manosroi và Nakakes (2012) đã đánh giá hiệu quả của TA 5% bôi so với giả dược điều trị nám. Bệnh nhân bôi TA hoặc giả dược "mù" (không biết đang bôi TA hay vehicle) vào các bên được chỉ định của khuôn mặt hai lần mỗi ngày. Tăng sắc tố và đỏ da được đo bằng MASI và Mexameter. 21 bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu. Cả MASI và MI đều cải thiện đáng kể sau 12 tuần so với thời điểm bắt đầu ở hai nhóm bệnh nhân. Tuy nhiên, kết quả không cho sự khác biệt về mặt thống kê. Ngược lại, EI ở 12 tuần ở bên bôi TA cao hơn giả dược. Như đã đề cập trước đây Na cùng cộng sự (2013) cho thấy sự kết hợp giữa TA uống và bôi làm giảm sắc tố thượng bì liên quan đến nám da và cũng đảo ngược những thay đổi ở da liên quan đến nám da, chẳng hạn như số lượng mạch máu và tăng số lượng tế bào mast.

Ebrahimi và Naeini (2014) đã thu nhận 50 bệnh nhân bị nám da trong một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, phân tách trong 12 tuần. Bệnh nhân được bôi dung dịch TA 3% tại một bên mặt, và bôi dung dịch 3% hydroquinone và 0,01% dexamethasone ở bên kia hai lần một ngày. Điểm MASI được đánh giá lúc đầu và mỗi 4 tuần. Sự tự đánh giá của bệnh nhân về cải thiện tình trạng nám được xếp loại theo 4 thang đo: xuất sắc; > 75%, tốt; 51-75%, bình thường: 26-50% và kém: 0-25%. 39 bệnh nhân đã hoàn thành thử nghiệm. Điểm MASI của cả hai nhóm đều có giảm đáng kể mà không có sự khác biệt đáng nói giữa chúng. Dựa trên sự tự đánh giá của bệnh nhân, 30% bệnh nhân sử dụng TA so với 39,4% bệnh nhân sử dụng dung dịch phối hợp có đáp ứng điều trị sau 12 tuần (3% so với 6,1% xuất sắc, 27,3% so với 33,3% tốt, 30,3% so với 39,4% bình thường và 39,4% so với 21,2% kém). Những khác biệt này không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Tuy nhiên, tác dụng phụ của dung dịch hỗn hợp nổi bật thấy rõ so với TA.

BẢNG 2 TA bôi trong điều trị nám

Nghiên cứu	Số bệnh nhân	Phương tiện đánh giá	Liều và thời gian	Nhóm đối chứng	Nhóm giả dược	Kết quả	Kết luận
Steiner và cộng sự (2009)	18	Ảnh, điểm MASI, màu sắc	Kem TA 3% 2 lần/ngày hoặc 1 lần mỗi tuần tiêm trong da TA 0.05 ml(4mg/ml) trong 12 tuần	Có	Không	Nhóm A cải thiện 12.5%, xấu đi 50% và không thay đổi:37.5%. Nhóm B, 66.7% bệnh nhân cho thấy sự cải thiện, 11.1% xấu đi và 22.2% duy trì không đổi. Đối với MASI, có cải thiện đáng kể không có khác nhau giữa các điều trị	Mặc dù đánh giá lâm sàng cho thấy tính ưu việt của phương pháp tiêm, cả 2 phương pháp đều cho thấy hiệu quả và không có sự khác biệt đáng kể
Kanechorn Na Ayuthaya cộng sự (2012)	23	Điểm MI và MASI	Gel TA 5% hoặc vehicle 2 lần mỗi ngày trong 12 tuần	Có	Có	Điểm MI và MASI giảm đáng kể ở cả 2 bên so với ban đầu. Tuy nhiên, sự sáng lên của sắc tố bởi gel TA không vượt trội cũng như không khác biệt so với vehicle mặc dù giãn mạch cải thiện đáng kể ở bên bôi TA	Mặc dù sáng da được ghi nhận, kết quả không khác biệt giữa 2 phương pháp
Ebrahim và cộng sự (2014)	50	MASI	TA 3% bôi và hỗn hợp 3% hydroquinone + 0.01% dexamethasone 2 lần mỗi ngày trong 12 tuần	Có	Không	Điểm MASI giảm đáng kể ở cả 2 nhóm mà không có nhiều khác biệt giữa chúng. Không có khác biệt giữa sự hài lòng của bệnh nhân và các nhà nghiên cứu ở sự cải thiện nám giữa 2 nhóm	TA bôi hiệu quả và an toàn trong điều trị nám
Banihashemi và cộng sự (2015)	30	MASI	TA 5% dạng liposome bôi và kem hydroquinon bôi 4% 2 lần mỗi ngày trong 12 tuần	Có	Không	Điểm MASI trung bình giảm đáng kể ở cả 2 bên điều trị sau 12 tuần. Ghi nhận sự giảm hơn ở TA 5% mặc dù sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê significant.	TA bôi dạng liposome có thể sử dụng như một hoạt chất điều trị nám an toàn và hiệu quả
Kim và cộng sự (2016)	23	mMASI	TA 2% bôi cả mặt 2 lần mỗi ngày 12 tuần	Không	Không	Điểm mMASI cải thiện đáng kể ở 22 trên 23 người tham gia sau 12 tuần bôi	TA bôi hiệu quả trong điều trị nám

TA = Tranexamic acid; mMASI = Modified Melasma Area and Severity Index; MI = chỉ số melamin.

có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Tuy nhiên, tác dụng phụ của dung dịch hỗn hợp nổi bật thấy rõ so với TA.

Banihashemi, Zabolinejad, Jaafari, Salehi, và Jabari (2015) so sánh hiệu quả điều trị của TA dạng liposom và hydroquinone thông thường đối với nám da. 30 phụ nữ đã tham gia vào một cuộc thử nghiệm phân tách kéo dài 12 tuần. Bệnh nhân 5% TA dạng liposome và kem hydroquinone 4% "mù", vào các bên được chỉ định của khuôn mặt 2 lần mỗi ngày. Sắc tố da được đo bằng MASI ở mỗi lần thăm khám riêng biệt cho từng bên lúc ban đầu và hàng tháng cho tới 1 tháng sau liệu trình điều trị. 23 bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu. Điểm MASI trung bình giảm đáng kể ở cả hai bên được điều trị sau 12 tuần. Sự giảm nhiều hơn đã được quan sát thấy với TA liposomal, mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Kim, Park, Shibata, Fujiwara, và Kang (2016) đã nghiên cứu tác dụng và cơ chế hoạt động của TA bôi trong điều trị nám. 23 bệnh nhân thoa như tương TA 2% lên toàn bộ khuôn mặt 2 lần một ngày và mặt nạ vải không dệt nhúng trong lotion có chứa 2% TA ba lần một tuần, trong 12 tuần. Hiệu quả lâm sàng được đánh giá bằng cách sử dụng mMASI ở thời điểm ban đầu và tuần 4, 8, 12 và sắc tố da và ban đỏ được đo bằng máy đo sắc độ. Điểm mMASI cải thiện đáng kể ở 22 trong số 23 người tham gia sau khi áp dụng. Sự cải thiện có ý nghĩa giữa thời điểm bắt đầu và tuần 4, và giữa tuần 4 và 8. Chỉ số sáng da được tăng lên và chỉ số ban đỏ giảm ở cả vùng da tổn thương và vùng da bình thường xung quanh. Đánh giá mô học sinh thiết da từ 10 bệnh nhân cho thấy hàm lượng melanin trong thượng bì giảm đáng kể. Số lượng mạch máu CD31+ và biểu hiện của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu đều có xu hướng giảm. Endothelin (ET) 21 được nhận thấy là có thể bị ức chế (downregulated) với TA.

3.4 | Axit tranexamic bôi với IPL

Chung, Lee, và Lee (2015) đã thực hiện một nghiên cứu ngẫu nhiên, phân tách ở 15 phụ nữ được điều trị cơ bản bằng IPL tổng cộng 4 lần hàng tháng cho cả hai bên mặt. TA 2% tại chỗ hoặc giả dược bôi cho một bên được chỉ định ngẫu nhiên trong và sau khi điều trị IPL. Bệnh nhân được theo dõi trong 12 tuần sau lần điều trị IPL thứ 4 cuối cùng. Điểm MI và mMASI được xác định. Trong số 13 bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu, điểm MI và mMASI trung bình giảm đáng kể từ thời điểm bắt đầu tới 12 tuần sau lần điều trị IPL cuối cùng ở bên TA bôi chứ không phải giả dược. Hiệu quả của TA bôi trong việc ngăn ngừa sắc tố tái phát sau 12 tuần điều trị IPL lần cuối cũng cho thấy sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê đối với TA bôi.

3.5 | Tranexamic acid tiêm vi điểm and lăn kim vi điểm

4 nghiên cứu lâm sàng với tổng số 238 bệnh nhân và cỡ mẫu dao động từ 18 đến 100 bệnh nhân đánh giá tác dụng của tiêm vi điểm TA hoặc lăn kim vi điểm trị nám nám da đã được thực hiện.

Năm 2006, Lee và cộng sự (2006) đã thực hiện một nghiên cứu tiền cứu công khai để đánh giá hiệu quả của tiêm vi điểm TA tại chỗ trong điều trị nám da. Tổng cộng 100 phụ nữ đã được tham gia vào nghiên cứu và 0,05 mL TA (4 mg/mL) được tiêm trong da khoảng cách 1 cm. Được lặp lại hàng tuần trong 12 tuần. MASI được tính ở thời điểm ban đầu và 4, 8 và 12 tuần. Trong số 85 bệnh nhân hoàn thành thử nghiệm, đã quan sát

thấy sự giảm đáng kể MASI trung bình từ lúc bắt đầu tới 8 và 12 tuần. Sự cải thiện sau tuần thứ 4 nhanh hơn so với 4 tuần đầu tiên. Theo đánh giá của bệnh nhân, 9,4% đánh giá mức độ cải thiện tốt (sáng lên từ 51 đến 75%), 76,5% khá (sáng lên 26 đến 50%) và 14,1% kém (sáng lên 0 đến 25%).

Như đã đề cập trước đây, Steiner và cộng sự (2009) so sánh hiệu quả của TA 3% bôi với TA tiêm trong da ở 18 phụ nữ bị nám. Dựa trên điểm MASI và đánh giá màu, cả hai phương pháp điều trị đều cải thiện đáng kể tình trạng nám da mà không có sự khác biệt giữa các điều trị.

Li và cộng sự (2010) đã tiêm TA trong da (5 mg/mL) trên chuột lang, đã tiếp xúc với tia UVB trong 1 tháng. Tiêm được thực hiện mỗi ngày trong 1 tháng sau. Các tác giả nhận thấy rằng tại lớp đáy của biểu bì tiếp xúc, số lượng tế bào melanocyte không giảm, nhưng hàm lượng melanin giảm đáng kể.

Budamakuntla và cộng sự (2013) trong một nghiên cứu tiền cứu công khai đã chỉ định ngẫu nhiên 60 bệnh nhân theo tỷ lệ 1:1 để tiêm vi điểm tại chỗ (4 mg/mL) hoặc lăn kim TA (4 mg/mL). Quy trình được thực hiện ba lần cách nhau 1 tháng (0, 4 và 8 tuần) và theo dõi trong 3 tháng tiếp theo. Điểm MASI và đánh giá bệnh nhân toàn thể được thực hiện cách nhau 1 tháng. Ở nhóm tiêm vi điểm, 35,72% cải thiện điểm MASI so với 44,41% ở nhóm lăn kim, vào cuối lần tái khám thứ ba. Không có sự khác biệt đáng kể về điểm MASI trung bình giữa hai nhóm. 6 bệnh nhân (26,09%) trong nhóm tiêm vi điểm, so với 12 bệnh nhân (41,38%) trong nhóm lăn kim, cho thấy cải thiện hơn 50%. Điểm số cho thấy sự cải thiện tốt hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng lăn kim so với tiêm vi điểm mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Elfar và El-Maghraby (2015) đã thu nhận 60 phụ nữ trong một nghiên cứu lâm sàng để so sánh hiệu quả của việc tiêm TA trong da (n=20), kem silymarin bôi (n=20) và lột da bằng axit glycolic 50% (n=20) trong điều trị nám. TA được tiêm trong da 0,05 ml (4 mg/ml) vào tổn thương nám cách nhau 1 cm hàng tuần trong 12 tuần. Các bệnh nhân được theo dõi hàng tháng trong 3 tháng sau đợt điều trị cuối cùng. Hiệu quả lâm sàng được phân loại dựa trên việc giảm mMASI thành 5 loại là xuất sắc (nếu > 75%), rất tốt (50–75%), tốt (25–50%), kém (<25%) và không đáp ứng (không thay đổi). Tiêm vi điểm TA tại chỗ làm giảm đáng kể điểm số mMASI từ ban đầu đến khi kết thúc điều trị nhưng nó kém hiệu quả hơn so với kem silymarin và lột da bằng axit glycolic. Đáp ứng tốt ở 8 bệnh nhân (40%), đáp ứng kém ở 8 bệnh nhân (40%) và không đáp ứng ở 4 bệnh nhân (20%) được ghi nhận trong nhóm điều trị TA.

4 | THẢO LUẬN

TA (uống, bôi hoặc tiêm nội tổn thương) dùng trong điều trị nám. Với sử dụng đường uống, nó chủ yếu được sử dụng với liều từ 500 đến 1500 mg chia làm 2 hoặc 3 lần mỗi ngày, thấp hơn nhiều so với liều thông thường để giảm chảy máu. Thời gian điều trị đã dao động trong các nghiên cứu khác nhau, từ 1 tháng đến 6 tháng. Thường là một tháng sau khi điều trị, cải thiện của chứng tăng sắc tố có thể nhận thấy. TA đường uống đã được sử dụng như một liệu pháp độc lập hoặc như một chất bổ trợ cho

điều trị tại chỗ khác như IPL và laser. Tuy nhiên, như trong Bảng 1, do thiếu nhóm giả dược trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng và thiếu nhóm kiểm soát ở nhiều trong số chúng, các nghiên cứu lâm sàng sâu hơn cần phải làm rõ vai trò của TA đường uống trong điều trị nám. TA uống thường dung nạp tốt và các tác dụng phụ thường gặp bao gồm khó chịu đường tiêu hóa và kinh nguyệt không đều (Aamir & Naseem, 2014; Karn và cộng sự, 2012; Lee và cộng sự, 2016; Wu và cộng sự, 2012). Tác dụng phụ tiềm ẩn nghiêm trọng chẳng hạn như huyết khối tĩnh mạch sâu, nghẽn mạch phổi lớn và nhồi máu cơ tim cấp là rất hiếm với sử dụng TA liều thấp trong điều trị nám (Lee và cộng sự, 2016).

Chế phẩm TA bôi đã được sử dụng bao gồm nhũ tương 2%, kem 3%, dung dịch 5% và kem liposomal 5%. Trong 6 nghiên cứu lâm sàng, chỉ 1 trong số chúng không cho thấy tác dụng đáng kể của TA bôi để điều trị nám da. Tuy nhiên, có thể cơ mẫu nhỏ của nghiên cứu này hoặc tác động quan trọng của việc chống nắng đối với điều trị nám da dẫn đến thiếu hụt khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa TA và giả dược của nó. Sử dụng TA bôi cho thấy hiệu quả tương đương hydroquinone bôi đơn thuần, hydroquinone bôi kết hợp dexamethasone và tiêm TA trong da. Mặc dù TA bôi dung nạp tốt và có báo cáo về tác dụng phụ nghiêm trọng, vẫn cần các nghiên cứu lâm sàng làm rõ vai trò của TA bôi trong điều trị nám. Chỉ một nghiên cứu lâm sàng với cỡ mẫu nhỏ cho thấy tác dụng của việc kết hợp TA bôi với IPL điều trị nám.

Tiêm vi điểm cũng như lăn kim TA có hiệu quả trong điều trị nám. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng ngoài một chút khó chịu tại chỗ như cảm giác nóng rát và ban đỏ đã được báo cáo chủ yếu là thoáng qua. Mặc dù một số nghiên cứu đã được ghi nhận, vẫn cần các nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên quy mô lớn và theo dõi lâu dài trong tương lai.

CONFLICT OF INTEREST

No conflict of interest.

REFERENCES

- Aamir, S., & Naseem, R. (2014). Oral tranexamic acid in treatment of melasma in Pakistani population: A pilot study. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, 24, 198-203.
- Ando, H., Matsui, M. S., & Ichihashi, M. (2010). Quasi-drugs developed in Japan for the prevention or treatment of hyperpigmentary disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 11, 2699-2700.
- Banihashemi, M., Zabolnejad, N., Jaafari, M. R., Salehi, M., & Jabari, A. (2015). Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 14, 174-177.
- Budamakuntla, L., Loganathan, E., Suresh, D. H., Shanmugam, S., Suryanarayan, S., Dongare, APrabhu, N. (2013). A randomised, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 6, 139-143.
- Chang, W. C., Shi, G. Y., Chow, Y. H., Chang, L. C., Hau, J. S., Lin, M. T., Wu, H. L. (1993). Human plasmin induces a receptor-mediated arachidonate release coupled with G proteins in endothelial cells. *American Journal of Physiology*, 264, 271-281.
- Cho, H. H., Choi, M., Cho, S., & Lee, J. H. (2013). Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd: YAG laser. *Journal of Dermatological Treatment*, 24, 292-296.
- Chung, J. Y., Lee, J. H., & Lee, J. H. (2015). Topical tranexamic acid as an adjuvant treatment in melasma: Side-by-side comparison clinical study. *Journal of Dermatological Treatment*, 4, 1-5.
- Ebrahimi, B., & Naeini, F. F. (2014). Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *Journal of Research in Medical Sciences*, 19, 753-757.
- Elfar, N. N., & El-Maghraby, G. M. (2015). Efficacy of intradermal injection of tranexamic acid, topical silymarin and glycolic acid peeling in treatment of melasma: A comparative study. *Journal of Clinical Experimental Dermatology Research*, 6, 3.
- Elling, S. V., & Powell, F. C. (1997). Physiological changes in the skin during pregnancy. *Clinics in Dermatology*, 15, 35-43.
- Gupta, A. K., Gover, M. D., Nouri, K., & Taylor, S. (2006). The treatment of melasma: A review of clinical trials. *Journal of American Academy of Dermatology*, 55, 1048-1065.
- Kanechorn Na Ayuthaya, P., Niumphradit, N., Manosroi, A., & Nakakes, A. (2012). Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 14, 150-154.
- Karn, D., KC S, Amatya, A., Razouria, E. A., & Timalisina, M. (2012). Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. *Kathmandu University Medical Journal*, 10, 40-43.
- Kato, H., Araki, J., Eto, H., Doi, K., Hirai, R., Kuno, S., Yoshimura, K. (2011). A prospective randomized controlled study of oral tranexamic acid for preventing postinflammatory hyperpigmentation after Q-switched ruby laser. *Dermatologic Surgery*, 37, 605-610.
- Katsambas, A., & Antoniou, C. (1995). Melasma; Classification and treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 4, 217-223.
- Kim, S. J., Park, J. Y., Shibata, T., Fujiwara, R., & Kang, H. Y. (2016). Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clinical and Experimental Dermatology*, 41, 480-485.
- Lee, J. H., Park, J. G., Lim, S. H., Kim, J. Y., Ahn, K. Y., Kim, M. Y., & Park, Y. M. (2006). Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: A preliminary clinical trial. *Dermatologic Surgery*, 32, 626-631.
- Lee, H. C., Thng, T. G., & Goh, C. L. (2016). Oral tranexamic acid in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *Journal of The American Academy of Dermatology*, 75, 385-392.
- Li, D., Shi, Y., Li, M., Liu, J., & Feng, X. (2010). Tranexamic acid can treat ultraviolet radiation-induced pigmentation in guinea pigs. *European Journal of Dermatology*, 20, 289-292.
- Li, Y., Sun, Q., He, Z., Fu, L., He, C., & Yan, Y. (2014). Treatment of melasma with oral administration of compound tranexamic acid: A preliminary clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28, 393-394.
- Maeda, K., & Naganuma, M. (1998). Topical trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid prevents ultraviolet radiation-induced pigmentation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 47, 136-141.
- Miot, L. D., Miot, H. A., Silva, M. G., & Marques, M. E. (2009). Physiopathology of melasma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 84, 623-635.
- Na, J. I., Choi, S. Y., Yang, S. H., Choi, H. R., Kang, H. Y., & Park, K. C. (2013). Effect of tranexamic acid on melasma: A clinical trial with histological evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27, 1035-1039.
- Padhi, T., & Pradhan, S. (2015). Oral tranexamic acid with fluocinonone-based triple combination cream versus fluocinonone-based triple combination cream alone in melasma: An open labeled randomized comparative trial. *Indian Journal of Dermatology*, 60, 520-525.

- Shankar, K., Godse, K., Aurangabadkar, S., Lahiri, K., Mysore, V., Ganjoo, A Motlekar, S. A. (2014). Evidence-based treatment for melasma: Expert opinion and a review. *Dermatology and Therapy (Heidelberg)*, 4, 165-186.
- Sheth, V. M., & Pandya, A. G. (2011). Melasma: A comprehensive update: Part I. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65, 689-697.
- Shin, J. U., Park, J., Oh, S. H., & Lee, J. H. (2013). Oral tranexamic acid enhances the efficacy of low-fluence 1064-nm quality-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for melasma in Koreans: A randomized, prospective trial. *Dermatologic Surgery*, 39, 435-442.
- Steiner, D., Feola, C., Bialeski, N., de Moraes e Silva, F. A., Antioro, A. C. P., Addor, F. A. S., & Folino, B. B. (2009). Study evaluating the efficacy of topical and injected tranexamic acid in treatment of melasma. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 1, 174-177.
- Takashima, A., Yasuda, S., & Mizuno, N. (1992). Determination of the action spectrum for UV-induced plasminogen activator synthesis in mouse keratinocytes in vitro. *Journal of Dermatological Science*, 4, 11-17.
- Tamega Ade, A., Miot, L. D., Bonfietti, C., Gige, T. C., Marques, M. E., & Miot, H. A. (2013). Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27, 151-156.
- TTan, A. W., Sen, P., Chua, S. H., & Goh, B. K. (2016). Oral tranexamic acid lightens refractory melasma. *Australasian Journal of Dermatology*. doi: 10.1111/ajd.12474.
- TTse, T. W., & Hui, E. (2013). Tranexamic acid: An important adjuvant in the treatment of melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 12, 57-66.
- Wang, N., Zhang, L., Miles, L., & Hoover-Plow, J. (2004). Plasminogen regulates pro-opiomelanocortin processing. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2, 785-796.
- Wu, S., Shi, H., Wu, H., Yan, S., Guo, J., Sun, Y., & Pan, L. (2012). Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic Plastic Surgery*, 36, 964-970.

How to cite this article: Taraz M, Niknam S, and Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatologic Therapy*. 2017;00: e12465. doi:10.1111/dth.12465.

BS. Yến Chi