

Tinjauan Pustaka

Terapi Asam Tranexamat dalam Bidang Dermatologi *Tranexamic Acid in Dermatology: A Review*

Lucky Pratama¹, Sinta Murlistyarini¹

¹ Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya / RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Diterima 30 Mei 2022; publikasi 17 Juni 2022

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Lucky Pratama

Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya / RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaks Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia

Email: lucky.prtm@gmail.com

ABSTRAK

Asam Traneksamat merupakan antifibrinolitik sintetik analog lisin yang pertama kali dipatenkan pada tahun 1957. Pada awalnya asam traneksamat diindikasikan untuk digunakan dalam kondisi perdarahan abnormal atau kecenderungan perdarahan akibat hiperfibrinolisis lokal maupun sistemik. Namun saat ini penggunaannya meluas ke bidang dermatologi khususnya untuk digunakan pada urtikaria kronik dan angioedema, serta melasma. asam traneksamat bekerja dengan secara reversible memblok binding site plasmin yang menghambat aktivasi plasminogen menjadi plasmin sehingga dapat menstabilkan pembekuan darah. Asam traneksamat juga dapat mengurangi pelepasan vasoactive peptides yang dimediasi oleh plasmin seperti bradikinin dan histamin sehingga dapat membantu mengendalikan gejala urtikaria dan angioedema. Asam traneksamat memiliki peran penting pada melasma dengan cara mengurangi aktivasi plasmin pada kulit yang terpapar UV sehingga menghambat pelepasan asam arakidonat dan prostaglandin E2 yang pada akhirnya akan menghambat proses melanogenesis. Asam traneksamat telah digunakan secara oral dan topical sebagai terapi pada penyakit kulit dengan efek samping yang minimal. Namun masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui cara kerja, dosis, serta cara pemberian yang optimal untuk mengatasi keainan pada kulit.

Kata Kunci: Asam Traneksamat, urtikaria kronik, Melasma

ABSTRACT

Tranexamic Acid, a synthetic lysine-analogue antifibrinolytic, was first patented in 1957. In the beginning, it is indicated for use in certain conditions with abnormal bleeding or bleeding tendencies in which local or systemic hyperfibrinolysis is considered to be involved. Recently its use has been increasing in the field of dermatology especially for use in chronic urticaria and angioedema, as well as melasma. Tranexamic acid is an inhibitor of plasmin, and it is a synthetic derivative of the amino acid lysine that reversibly blocks binding sites on the plasminogen molecule, inhibiting the plasminogen activator from converting plasminogen to plasmin thereby preventing degradation of the fibrin clot. Tranexamic acid can also reduce the release of plasmin-mediated vasoactive peptides such as bradykinin and histamine so that it can help control the symptoms of urticaria and angioedema. Tranexamic acid has an important role in melasma by reducing plasmin activation in UV-exposed skin, thereby inhibiting the release of arachidonic acid and prostaglandin E2, which in turn will inhibit the melanogenesis process. Tranexamic acid has been tried topically, orally, and intradermally in the treatment of dermatological disorder with minimal adverse effects. However, more randomized trials are needed to fully elucidate the exact mechanism of action, ideal route, frequency, and duration of administration of the drug, along with its potential to treat dermatological disorders.

Keywords: *Tranexamic Acid, Chronic urticaria, Melasma*



PENDAHULUAN

Asam traneksamat merupakan agen anti fibrinolitik yang bekerja dengan cara berikatan dengan Lysine-binding site pada molekul plasminogen yang menghambat pemecahan fibrin polimer oleh plasmin, sehingga hemostasis dapat terjadi dengan lebih efektif.⁽¹⁾ asam traneksamat bukanlah molekul baru. Asam tranexamat sudah digunakan sejak tahun 1970-an untuk mengatasi perdarahan perdarahan intra dan pasca operasi, menoragia, serta untuk mencegah perdarahan pada pasien hemofilia yang menjalani pencabutan gigi.⁽²⁾ asam tranexamat digunakan secara luas diberbagai cabang kedokteran terutama bedah dan obstetric dan ginekologi pada berbagai macam prosedur yang memerlukan kontrol perdarahan.⁽³⁾

Penggunaan asam tranexamat pada bidang dermatologi dimulai pada era 70-an. Awalnya Asam traneksamat digunakan sebelum tindakan bedah sebagai tindakan preventif untuk mencegah munculnya angi-oedema pada pasien.⁽⁴⁾ Kemudian diketahui bahwa asam traneksamat juga dapat membantu mengurangi frekuensi dan derajat keparahan pada urtikaria kronik.⁽⁵⁾ Kegunaan lain dari asam tranexamat ditemukan secara tidak sengaja pada tahun 1979 ketika melasma pada seorang pasien membaik setelah pasien diberikan asam traneksamat yang sebenarnya diberikan untuk mengendalikan gejala urtikaria kronis.⁽⁶⁾ Setelah penemuan tersebut asam tranexamat dalam berbagai bentuk sediaan semakin diminati untuk diteliti efikasi dan profil keamanannya untuk digunakan dalam terapi pada bidang dermatologi.⁽⁷⁾

FARMAKOLOGI ASAM TRANEXAMAT

Asam traneksamat (TXA, trans-4-aminomethylcyclohexane-1-carboxylic acid, C₈H₁₅NO₂), merupakan derivat asam aminokaproat yaitu antifibrinolitik sintetik analog lysine yang pertama kali dipatenkan pada tahun 1957.⁽⁸⁾ Asam traneksamat

memiliki berat molekul 157,2 gr/mol, bersifat larut dalam air dan asam asetat glasial tidak larut dalam aseton, methanol, etanol, dietil ether dan benzena.⁽⁹⁾ Asam traneksamat memiliki mekanisme kerja yang sama dengan asam aminokaproat tetapi memiliki potensi sampai 10 kali lebih kuat.⁽³⁾

Asam traneksamat diabsorpsi secara cepat setelah pemberian per oral dan intravena. Konsentrasi maksimum pada plasma tercapai dalam 2-3 jam. Absorpsi asam traneksamat tidak terpengaruh oleh makanan oleh karena itu dapat diberikan tanpa mempertimbangkan waktu makan. Bioavailabilitas pada pemberian per oral sekitar 33%. Hanya 3% asam traneksamat yang berikatan dengan protein plasma, hampir seluruhnya berikatan dengan plasminogen. *Half-life* asam traneksamat diperkirakan sekitar 80 jam. Asam traneksamat diekskresi melalui filtrasi glomerular pada ginjal. Gangguan fungsi ginjal akan memperpanjang *half-life* asam tranexamat, oleh karena itu diperlukan penyesuaian dosis.⁽¹⁰⁾ Asam traneksamat terdistribusi luas baik pada kompartemen intraseluler dan ekstraseluler. Asam traneksamat terdistribusi paling banyak ke Hepar ginjal, dan paru. Asam traneksamat juga dapat menembus sawar plasenta sampai fetus, serta terdeteksi dalam jumlah yang sangat sedikit pada ASI sekitar 1/100 konsentrasi plasma.⁽¹¹⁾ Konsentrasi asam traneksamat 10 – 15 µg/ml pada serum diperlukan untuk mendapatkan efek terapetiknya.⁽¹²⁾

Asam traneksamat secara kompetitif menghambat *lysine binding site* pada plasminogen, sehingga menghambat aktivasi plasminogen menjadi plasmin serta menghambat ikatan plasmin dengan fibrin yang akan menstabilkan pembekuan darah. Selain itu asam traneksamat juga dapat mengurangi pelepasan vasoactive peptides yang dimediasi oleh plasmin seperti bradykinin dan histamin.⁽¹³⁾ Asam traneksamat juga dapat menghambat ikatan α -2-Antiplasmin yang dapat menginaktivasi

plasmin. Pada konsentrasi yang tinggi asam traneksamat dapat secara langsung menghambat plasmin sehingga dapat mengurangi aktifitas proinflamasi dari plasmin pada system komplemen. Plasminogen dan plasmin memiliki peran penting dalam proses inflamasi, angiogenesis, kemotaksis, remodelling jaringan dan penyembuhan luka. Asam traneksamat diperkirakan dapat mempengaruhi proses tersebut.⁽¹⁴⁾

Indikasi penggunaan asam traneksamat yang disetujui berbeda-beda pada tiap negara. Jepang menggunakan asam traneksamat secara luas untuk berbagai macam kondisi klinis. Asam traneksamat di Jepang disetujui untuk digunakan pada perdarahan akibat keterlibatan hiperfibrinolisis sistemik seperti leukemia, anemia aplastik, purpura, perdarahan abnormal intra dan post operasi. Perdarahan karena hiperfibrinolisis lokal seperti pada epistaksis, perdarahan pervaginam perdarahan pada paru dan ginjal. Pada bidang dermatology asam traneksamat juga digunakan untuk mengobati keluhan eritema, gatal dan edema pada urtikaria dan melasma.⁽⁹⁾

Asam traneksamat memiliki beberapa efek samping yang sering dilaporkan antara lain mual, diare, muntah, dan hipotensi ortostatik. Efek samping yang jarang muncul antara lain gangguan buta warna, syok anafilaksis, reaksi kulit, dan nekrosis cortex renal akut. Belum pernah dilaporkan efek berbahaya terhadap janin. Asam traneksamat tidak mengganggu parameter koagulasi, dan risiko trombo emboli sangat rendah. Risiko dapat meningkat pada pasien usia tua, pasien dengan obat protrombotik (misal; pil kontrasepsi oral). Secara teori risiko dapat meningkat pada pemberian dengan dosis tinggi dan durasi yang lebih lama, namun kondisi tersebut tidak pernah dilaporkan.⁽¹⁵⁾

ASAM TRANEKSAMAT PADA URTIKARIA KRONIK DAN ANGIOEDEMA

Urtikaria kronik didefinisikan sebagai munculnya urtikaria dan angioedema yang timbul lebih dari 6 minggu.⁽¹⁶⁾ Urtikaria kronik dibagi menjadi *Chronic Spontaneous Urticaria* (CSU, juga disebut dengan urtikaria idiopatik kronis) yaitu urtikaria yang muncul tanpa factor pencetus yang jelas, dan *Chronic Inducible Urticaria* (CIndU) yang didefinisikan sebagai urtikaria yang muncul berulang karena diinduksi oleh factor – factor pencetus yang sudah jelas. Prevalensi urtikaria kronik sekitar 0,5 – 1% pada populasi umum. Perjalanan penyakit dan durasi urtikaria kronik sangat tidak bisa diprediksi, pada beberapa pasien dapat berlangsung selama beberapa tahun.⁽¹⁷⁾ Urtika dan angioedema disebabkan oleh degranulasi sel mast disertai pelepasan mediator seperti histamin, prostaglandin, bradikinin, leukotrien, *platelet-activating factor*, *neutrophilic chemotactic factors* dan sitokin.⁽¹⁸⁾ Mediator tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas vascular, yang pada akhirnya menyebabkan edema pada dermis (urtika) dan pembengkakan difus jaringan subkutan (angioedema).⁽¹⁹⁾

Eksaserbasi parah urtikaria dikaitkan dengan aktivasi yang kuat dari kaskade koagulasi yang mengarah pada pembentukan fibrin dan fibrinolysis yang ditunjukkan oleh peningkatan kadar D-dimer plasma. Pada eksaserbasi parah urtikaria jalur koagulasi ekstrinsik diaktifkan dan trombin dihasilkan dari protrombin oleh faktor X yang diaktifkan, dengan adanya faktor V yang diaktifkan dan ion kalsium. Studi in vitro telah mengkonfirmasi bahwa plasma pasien urtikaria memiliki tingkat fragmen protrombin yang secara signifikan lebih tinggi. Fragmen prothrombin dilepaskan ke dalam sirkulasi selama aktivasi protrombin menjadi trombin oleh faktor X. Trombin adalah protease serin yang meningkatkan permeabilitas pembuluh darah,

mengaktifkan dan mendegranulasi sel mast, dan menginduksi generasi anafilatoksin C5a.

Meskipun mekanisme pasti dari kaskade koagulasi pada urtikaria kronik belum jelas, namun beberapa laporan kasus menunjukkan potensi terapi antifibrinolitik seperti asam traneksamat pada pasien urtikaria kronik refrakter. Pada tahun 1977 sheffer et al memberikan asam traneksamat 1 gram per oral empat kali/hari sebelum operasi, hasilnya asam traneksamat efektif mencegah episode angioedema. Penelitian di Prancis yang dilakukan oleh Beauchene et al pada 33 pasien dengan angioedema sekunder akibat *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI) menunjukkan bahwa 81% pasien menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan, tetapi 19% sisanya membutuhkan tambahan *bradykinin inhibitor*.⁽²⁾

Namun sebuah studi prospektif yang bertujuan untuk meneliti efek profilaksis asam traneksamat yang dilakukan oleh Zanichelli et al menunjukkan tidak ada perbedaan efek profilaksis jangka panjang pada pasien dengan dan tanpa asam traneksamat.⁽²⁰⁾ Walaupun pada beberapa penelitian asam traneksamat dinilai cukup efektif mengurangi kekambuhan urtikaria kronik, asam traneksamat bukan merupakan obat utama urtikaria kronik, C1 inhibitor masih merupakan terapi pilihan utama di Eropa dan Amerika Serikat. Guideline yang dikeluarkan oleh *Japanese Dermatological Association* (JDA) asam traneksamat direkomendasikan sebagai terapi tambahan (step 2) pada urtikaria kronis dan angioedema.⁽²¹⁾

ASAM TRANEKSAMAT PADA MELASMA

Melasma adalah hipermelanosis kronis didapat yang terlokalisir pada kulit ditandai dengan makula coklat muda sampai gelap dan bercak simetris yang melibatkan area yang terpapar sinar matahari pada wajah, leher dan leher kadang-kadang lengan bawah. Penyakit ini biasa ditemukan

pada wanita usia reproduktif, jarang pada wanita pasca menopause dan laki-laki (10% kasus). Faktor penyebab yang terlibat dalam patogenesis melasma antara lain kerentanan genetik, sinar ultraviolet (UV), kehamilan, hormon seks, pil kontrasepsi, penyakit tiroid, kosmetik, obat fototoksik (misalnya, obat antiepileptik).⁽²²⁾

Paparan sinar UV memainkan peran kunci dalam patogenesis melasma. Radiasi ultraviolet (UV) menginduksi sintesis plasminogen activator (PA) dan meningkatkan aktivitas plasmin pada keratinosit, yang merangsang pelepasan asam arakidonat (AA) melalui fosfolipase A2. Asam arakidonat bebas menstimulasi melanogenesis melalui metabolitnya, prostaglandin E2 (PGE2).⁽²³⁾ Selain itu, pelepasan AA ditingkatkan oleh plasmin di sel endotel. Peningkatan plasmin itu sendiri meningkatkan α -*Melanocyte-Stimulating Hormone* (α MSH), yang mengaktifkan sintesis melanin dalam melanosit. Plasmin juga berperan dalam pelepasan faktor pertumbuhan basic fibroblast growth factor (bFGF), yang juga merupakan faktor pertumbuhan melanosit yang kuat. Semua ini proses mengakibatkan lebih banyak produksi melanin di kulit.⁽²⁴⁾

Selain pada melanosit, Plasmin juga memiliki peran penting dalam angiogenesis. Plasmin mengubah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang terikat matriks ekstraseluler menjadi bentuk yang dapat didifusikan secara bebas. Asam Traneksamat menekan angiogenesis, dan juga menghambat neovaskularisasi yang diinduksi oleh *basic fibroblast growth factor* (bFGF). *Single Chain urokinase PA* (Sc-uPA) pada keratinosit secara dose dependent menginduksi peningkatan aktifitas melanosit, dan tyrosinase. Plasmin dapat secara signifikan meningkatkan jumlah Sc-uPA. Sc-uPA selanjutnya dapat menginduksi pertumbuhan diferensiasi, dan migrasi keratinosit. studi in-vitro menunjukkan bahwa Sc-uPA yang dihasilkan oleh

keratinosit dapat meningkatkan aktivitas melanosit.⁽²²⁾

Asam traneksamat mencegah pigmentasi yang diinduksi UV dengan mengganggu struktur plasminogen dan mencegah pengikatan plasminogen ke lysine binding site keratinosit. konsekuensi dari peristiwa tersebut adalah berkurangnya asam arakidonat (AA) bebas yang mengakibatkan penurunan kemampuan untuk menghasilkan prostaglandin dan dengan demikian menurunkan aktivitas tirosinase melanosit dan melanogenesis. Asam traneksamat tidak berpengaruh pada kulit sehat yang tidak terpapar sinar matahari. Efek asam traneksamat pada angiogenesis melalui plasmin juga bisa memainkan peran penting dalam melasma. Penghambatan jalur Sc-uPA oleh asam traneksamat diperkirakan merupakan mekanisme lain asam traneksamat dalam mengurangi hiperpigmentasi.⁽²⁵⁾

Efek positif asam traneksamat pada melasma pertama kali dilaporkan dalam sebuah penelitian di Jepang oleh Nijo pada tahun 1979.⁽⁶⁾ Efektifitas asam traneksamat telah juga dibuktikan dalam beberapa studi eksperimental dan in-vivo. Maeda dan Tomitab menemukan bahwa asam traneksamat menghambat sintesis melanin pada melanosit dengan mengganggu interaksi melanosit dan keratinosit melalui penghambatan sistem plasminogen/plasmin, sementara Zhang et al menunjukkan bahwa asam traneksamat dapat menghambat melanogenesis dengan mengganggu reaksi katalitik tirosinase. Selain itu, ditemukan bahwa struktur asam traneksamat serupa dengan tirosin sehingga secara kompetitif dapat menghambat aktivitas tirosinase.^(26,27)

Asam traneksamat tersedia dalam sediaan tablet, topikal, injeksi intradermal (4 mg/ml) dan kombinasi dengan micro needling. Formulasi topikal yang telah digunakan antara lain 2% emulsi, 3% krim, 5% solusio.⁽²⁸⁾ Penggunaan asam traneksamat per oral telah diteliti pada dua

penelitian randomized controlled trial (RCT) yang dianggap memiliki evidence terbaik terkait penggunaan asam traneksamat pada melasma. Penelitian yang dilakukan oleh Del Rosario et al. dengan asam traneksamat 250 mg 2 kali/hari tanpa terapi lain menunjukkan adanya perbaikan klinis pada 49% subjek penelitian dibandingkan dengan 18% pada kelompok placebo.⁽²⁶⁾ pada penelitian lain Tan et al. membandingkan asam traneksamat 250 mg 2 kali/hari ditambah dengan terapi topikal dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan hanya terapi topikal saja. Penelitian tersebut menunjukkan terapi kombinasi memberikan hasil yang cepat dibandingkan terapi topikal saja.⁽²⁸⁾ Penelitian lain yang dilakukan oleh Zhu et al yang membandingkan dosis terapi berbeda pada melasma yaitu 500 mg, 750 mg, 1000 mg dan 1500 mg/hari dengan durasi terapi bervariasi mulai dari 6 minggu hingga maksimum 6 bulan. Penelitian tersebut menunjukkan keempat dosis tersebut efektif mengurangi melasma namun tidak terdapat perbedaan signifikan diantara keempat dosis tersebut dinilai dari skor *melasma area and severity index* (MASI) dan melanin index. pada penelitian tersebut juga didapatkan bahwa meningkatkan durasi pengobatan lebih efektif daripada meningkatkan dosis asam traneksamat. Perbaikan klinis melasma pada subjek penelitian tersebut sebagian besar tampak dalam 4 minggu.⁽²⁹⁾

Wu et al. menggunakan Asam Traneksamat 250 mg dua kali sehari selama 6 bulan di 74 wanita di Cina berusia 21-52 tahun dengan kelainan hiperpigmentasi pada wajah (Melasma, freckles, lentigo senilis). Pasien dengan melasma merespon dengan baik terapi, tetapi lesi lain seperti freckles dan lentigo senilis tidak mengalami perbaikan. Hal ini menunjukkan mekanisme patogenesis yang berbeda. Pada penelitian tersebut perbaikan gejala klinis mulai terjadi pada sebagian besar pasien pada akhir minggu ke-4 sementara pada

beberapa pasien perbaikan baru muncul pada akhir minggu ke-8. Perbaikan klinis secara tampak signifikan pada 94,6% pasien.⁽³⁰⁾

Penggunaan asam traneksamat topikal lebih baik efikasinya pada melasma tipe epidermal dibandingkan dengan tipe dermal dan tipe campuran. Asam traneksamat topikal menunjukkan hasil yang cepat dan lebih bertahan lama serta memiliki efek samping yang sangat minimal bila dibandingkan dengan hydroquinone dan dexamethasone. Penelitian yang dilakukan oleh Kim et al. menggunakan asam traneksamat 2% 2 kali sehari menunjukkan perbaikan pada 22 dari 23 subjek penelitian. Perbaikan gejala klinis mulai tampak pada minggu ke-4. Pada hasil pemeriksaan histologi menunjukkan penurunan signifikan kadar melanin pada epidermis, selain itu didapatkan penurunan ekspresi VEGF serta downregulation dari endothelin 1.⁽⁷⁾

Penelitian *split-face double blind* dengan yang membandingkan solusio asam traneksamat 3% dengan solusio hydroquinone 3% + dexamethasone 0,01% yang dilakukan oleh Eibrahimi et al. menunjukkan perbaikan gejala klinis pada kedua kelompok tersebut berdasarkan penilaian MASI Score namun tidak terdapat perbedaan signifikan diantara kedua kelompok tersebut. Ditemukan juga bahwa kelompok pasien yang menggunakan hydroquinone lebih sering muncul efek samping dibandingkan yang menggunakan asam traneksamat.⁽³¹⁾

SIMPULAN

Asam tranexamat pada urtikaria dan angioedema digunakan terutama pada kasus yang disertai abnormalitas parameter koagulasi. Walaupun pada beberapa penelitian asam tranexamat menunjukkan hasil positif namun hasilnya tidak konsisten pada penelitian lainnya, sementara itu pemberian asam tranexamat sebagai terapi adjuvant memberikan hasil yang memuaskan. Sesuai

dengan hasil penelitian tersebut asam tranexamat direkomendasikan sebagai terapi adjuvant pada urtikaria kronik.

Asam tranexamat menunjukkan hasil yang menjanjikan pada melasma. Penggunaannya pada berbagai macam bentuk sediaan, dosis, dan durasi menunjukkan hasil yang signifikan serta profil keamanan yang baik. Namun masih belum ada konsensus terkait dosis dan cara pemberian serta durasi yang optimal untuk melasma. Masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sample lebih besar dan waktu follow up yang lebih panjang untuk lebih memahami cara kerja, dosis, frekuensi dan durasi pemberian asam tranexamat yang optimal pada melasma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016 Apr;20:100.
2. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. The emerging importance of tranexamic acid in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Jun;45(4):445-9.
3. Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(4):339-50.
4. Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Aug 1;37:557-70.
5. Hon KL, Li JTS, Leung AKC, Lee VWY. Current and emerging pharmacotherapy for chronic spontaneous Urticaria: a focus on non-biological therapeutics. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Mar;22(4):497-509.
6. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. *Dermatologic Surg Off Publ Am Soc Dermatologic Surg [et al]*. 2018 Jun;44(6):814-25.
7. Kim SJ, Park J-Y, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2016 Jul;41(5):480-5.
8. Ker K, Roberts I. Tranexamic acid for surgical bleeding. Vol. 349, *BMJ (Clinical research ed.)*. England; 2014. p. g4934.
9. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*. 2012 Mar;72(5):585-617.
10. Jerath A, Yang QJ, Pang KS, Looby N, Reyes-Garces N, Vasiljevic T, et al. Tranexamic Acid Dosing for Cardiac Surgical Patients With Chronic Renal Dysfunction: A New Dosing Regimen. *Anesth Analg*. 2018

- Dec;127(6):1323-32.
11. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med.* 2014 Oct;9(8):407-10.
 12. Roland MD, Couturier, Grassin-Delyle S. Tranexamic Acid. *Anesth Analg.* 2014;119(2):498-9.
 13. Johnson DJ, Johnson CC, Goobie SM, Nami N, Wetzler JA, Sponseller PD, et al. High-dose Versus Low-dose Tranexamic Acid to Reduce Transfusion Requirements in Pediatric Scoliosis Surgery. *J Pediatr Orthop.* 2017 Dec;37(8):e552-7.
 14. Lier H, Maegele M, Shander A. Tranexamic Acid for Acute Hemorrhage: A Narrative Review of Landmark Studies and a Critical Reappraisal of Its Use Over the Last Decade. *Anesth Analg.* 2019 Dec;129(6):1574-84.
 15. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma. *J Cutan Aesthet Surg.* 2013 Jul;6(3):139-43.
 16. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018 Jul;73(7):1393-414.
 17. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J [Internet].* 2012 Nov;5(11):125-47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23282382>
 18. Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:674709.
 19. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev.* 2018 Mar;282(1):232-47.
 20. Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy.* 2011 Feb;66(2):192-6.
 21. Hide M. [JAPANESE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URTICARIA 2018]. *Arerugi.* 2018;67(10):1394-8.
 22. Poojary S, Minni K. Tranexamic Acid in Melasma: A Review. *J Pigment Disord.* 2015;2(12):2-5.
 23. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2013 Mar;12(1):57-66.
 24. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park K-C. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Aug;27(8):1035-9.
 25. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Evaluation and treatment of hypernatremia: a practical guide for physicians. *Postgrad Med.* 2016;128(3):299-306.
 26. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata LJ, Hernandez K, Tovar-Garza A, Rodrigues M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb;78(2):363-9.
 27. Kwon S-H, Hwang Y-J, Lee S-K, Park K-C. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2016 May;17(6).
 28. Tan AWM, Sen P, Chua SH, Goh BK. Oral tranexamic acid lightens refractory melasma. *Australas J Dermatol.* 2017 Aug;58(3):e105-8.
 29. Zhu C-Y, Li Y, Sun Q-N, Takada A, Kawada A. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *Eur J Dermatol.* 2019 Feb;29(1):55-8.
 30. Wu S, Shi H, Wu H, Yan S, Guo J, Sun Y, et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic Plast Surg.* 2012 Aug;36(4):964-70.
 31. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2014 Aug;19(8):753-7.