

BỆNH RÁM MÁ: TỔNG QUAN VỀ BỆNH NGUYÊN VÀ ĐIỀU TRỊ

*Ts. Bs. Đoàn Văn Huyền**

ABSTRACT

Melasma is a common acquired disorder with symmetric hyperpigmentation typically occurring on the face, with higher prevalence in females and darker skin people. The pathogenesis of this condition is complicated and multiple etiologies including sun light exposure, hormonal changes and family history has been implicated. Worldwide prevalence is varied widely from 1 -50% of population depends on studies in specific group of ethnic people or geographic region. On histological presentation, melasma mostly display the increasesd epidermal and dermal pigmentation, enlarge melanocyte and melanosome, dermal blood vessels and perivascular lymphohistiocytic infiltrates. Melasma treatment includes various topical, oral and procedural therapies. Traditionally, topical medications include hydroquinone, tretinoin, corticosteroids and triple combination creams; however, other synthetic and natural topical compounds have also shown varying efficacies. Promising compounds for malasma treament include tranexamic acid, Polypodium leucotomos, and glutathione. Many procedures has been used widely for melasma, which is including microneedling, radiofrequency, chemical peels, lasers. Importantly, combination therapies within or across treatment modalities generally result in better efficacies than monotherapies. This publication will review a comprehensive update on current understanding of pathogenesis and treatment for this common disorder.

Keywords: Melanin; Hyperpigmentation; Melasma; Pigmentary disorders; Melanocyte

TÓM TẮT

Bệnh râm má hay còn có tên khác là nhenh nám má là một bệnh mắc phải, hay gặp và dấu hiệu điển hình là các mảng tăng sắc tố có tính chất đối xứng, xuất hiện trên vùng mặt, cổ. Bệnh gặp ở nữ nhiều hơn nam và thường gặp trên các chủng tộc có màu da tối hơn. Nguyên nhân gây bệnh có nhiều và thường xen kẽ, nguyên nhân chủ yếu là do ánh sáng mặt trời và thay đổi hormon. Tỷ lệ mắc bệnh nói chung thay đổi tùy theo số liệu thống kê và thay đổi theo các vùng địa lý và dao động trong khoảng 1-50%. Xét về mặt mô học, các tổn thương ở lớp thượng

* Khoa Y, Đại học Tân Tạo (SOM-TTU),

Tác giả liên lạc: TS.BS.Đoàn Văn Huyền Email:uyen.doan@ttu.edu.vn

bì và trung bì, biểu hiện chủ yếu là tăng số lượng tế bào sản xuất hắc tố, tăng các túi hắc tố, tăng elastin, đôi khi có xâm lấn tế bào lympho quanh các mạch máu vùng trung bì. Về mặt điều trị, rất nhiều loại thuốc bôi ngoài da, tiêu biểu như hydroquinone, tretinoin, corticosteroids hoặc công thức bộ 3 cũng được hay dùng tuy nhiên các loại thuốc này thường có các hiệu quả điều trị rất thay đổi. Ngoài các loại thuốc bôi, hiện tại các thuốc dùng đường uống như tranexamic acid, glutathione hay polypodium leucotomos cũng dành được nhiều sự quan tâm. Ngoài ra, các liệu trình điều trị kèm theo như bong da hóa học, siêu phi kim, sóng radio hay dùng laser cũng được sử dụng kết hợp để tăng hiệu quả điều trị. Trong bài tổng quan này tôi tập trung phân tích và cập nhật các thông tin mới nhất về nguyên nhân và quy trình điều trị nám má.

GIỚI THIỆU

Bệnh nám má hay còn có tên là bệnh râm má, bệnh nám là hiện tượng tăng sinh sắc tố ngoài da mắc phải chủ yếu xuất hiện trên mặt. Bệnh này gặp ở nam nhiều hơn nữ và hay xảy ra ở người có làn da tối màu (trên cùng một chủng tộc), nguyên nhân hàng đầu là do tia tử ngoại (UV) của ánh sáng mặt trời và thay đổi hormone của nữ giới. Chẩn đoán bệnh râm má thường dựa vào hiện tượng tăng sắc tố đối xứng ở 3 vùng của mặt: vùng trung tâm, vùng má và vùng hàm dưới (1). 50-80% các cas bệnh có biểu hiện nám da ở vùng trung tâm mặt như trán, mũi và môi trên, không có râm ở vùng nhân trung, má và cằm (2, 3). Râm vùng má chủ yếu là ở chòm má trong khi râm vùng hàm dưới chủ yếu là các mảng sắc tố xuất hiện ở cằm và đường viền hàm dưới (4). Ngoài ra còn một loại mới hơn đó là râm da các vùng như cổ, xương ức, cẳng tay và chi trên (5). Như chúng ta đã biết đây là một bệnh hay gặp tuy nhiên việc điều trị râm má gặp rất nhiều thách thức do thiếu sự hiểu biết căn cơ về bệnh học, đặc điểm mạn tính và khả năng tái phát cao của bệnh. Trong bài tổng quan này tôi sẽ tóm tắt các thông tin cập nhật về bệnh nguyên và các quy trình điều trị râm má tại Việt Nam và trên thế giới.

BỆNH HỌC CỦA NÁM MÁ

Nguyên nhân của bệnh râm má thường là đa dạng và kết hợp. Tia UV là nguyên nhân gây bệnh hàng đầu đã được chứng minh trong lâm sàng và phòng thí nghiệm (6). Tia UV là nguyên nhân gây ra các gốc tự do oxy hóa (ROS) bằng cách cảm ứng nitric oxide và từ đó thúc đẩy quá trình tăng sinh sắc tố (7) [. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng những bệnh nhân râm má có các marker đối với stress oxy hóa cao hơn so với người khỏe mạnh (8). Gần đây, vai trò của các tia trong vùng khả kiến cũng được đề cập, người ta thấy rằng tia khả kiến trong

vòng hai tuần cũng có khả năng gây tăng sắc tố mạnh so với UVA-1(9). Một nghiên cứu riêng biệt cho thấy tia khả kiến ở bước sóng 415 nm gây tăng sinh sắc tố kéo dài 3 tháng (10).

Quá trình sản xuất Melanin bởi các tế bào hắc tố và tế bào hóa sừng của da khi bị kích thích bởi tia UV và tia khả kiến đã được chứng minh. Con đường chủ yếu dẫn đến quá trình tăng sinh hắc tố và từ đó làm gia tăng quá trình sạm da là do hai tia trên đã kích thích quá trình sản xuất và bài tiết yếu tố tế bào gốc (Stem cell factor-SCF) và c-kit (một chất gắn của tyrosinkinase receptor) từ đó dẫn đến các tác dụng làm tăng sinh tế bào hắc tố (11). Nghiên cứu cũng cho thấy sự ra tăng biểu hiện của SCF tại trung bì da ở vùng da nám (11). Thêm nữa, sự gia tăng biểu hiện mRNA của các gene liên quan đến quá trình tăng sinh melanin cũng gia tăng trong các tế bào này (12). Các nghiên cứu khác cũng chỉ ra sự gia tăng biểu hiện gene của hệ thống Wnt, một hệ thống tín hiệu quan trọng trong sự sinh sản của các dòng tế bào gốc hắc tố bào (12, 13). Các nghiên cứu về nuôi cấy tế bào hắc tố cũng cho thấy sự gia tăng của VEGF sau các tổn thương do tia UV gây ra (14, 15). Nghiên cứu cũng chỉ ra sự giảm biểu hiện của các gene liên quan đến quá trình chuyển hóa lipid tại các vùng da tổn thương, điều này gợi ý rằng hàng rào bảo vệ da đã bị thương tổn trong melasma, và đó cũng có thể là một cơ chế bệnh lý quan trọng của bệnh (12).

Lịch sử gia đình cũng là yếu tố được nhắc đến trong sinh lý bệnh râm má, điều này chỉ ra rằng yếu tố gene đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh melasma. Một số nghiên cứu cho biết 55-64% bệnh nhân có tiền sử gia đình râm má (16-18). Các nghiên cứu gần đây thấy rằng các gene liên quan đến quá trình viêm nhiễm, tăng sinh sắc tố và thay đổi nồng độ hormone, các đáp ứng vận mạch có thể liên quan đến bệnh lý râm má. Các bệnh nhân có làn da trong bảng Fitzpatrick độ I và II dường như ít có yếu tố gia đình hơn các bệnh nhân có da thuộc độ Fitzpatrick IV, V và VI (19, 20).

Ảnh hưởng của nồng độ hormone có vai trò quan trọng trong bệnh sinh râm má do tỷ lệ bệnh ra tăng đáng kể trên phụ nữ trước có thai, dùng thuốc tránh thai hay các liệu trình hormone khác (2, 3, 20). Tỷ lệ râm má ra tăng đáng kể trên các bệnh nhân xung quanh độ tuổi tiền mãn kinh, điều này cho thấy sự trôi sụt bất thường của nồng độ hormone sinh dục có ảnh hưởng đến sự ra tăng sắc tố da (5, 19). Nghiên cứu mô học cho thấy biểu hiện gen của progesteron receptor gia tăng đáng kể tại vùng thượng bì và trung bì, ở cả vùng da nám và lân cận (21). Nồng độ hormone estrogen receptor cũng gia tăng đáng kể ở trung bì quanh các mạch máu vùng da sạm mặc dù vai trò của nó không rõ ràng (22).

Điều trị Melasma

Điều trị bệnh râm má bao gồm các loại thuốc uống, thuốc bôi ngoài da (tropical) các quy trình điều trị xâm lấn và kết hợp các loại trên. Các quy trình điều trị thường tập trung vào

các cơ chế bệnh sinh của râm má như giảm tổn thương do ánh sáng (UV, tia khả kiến), chống viêm, các mạch máu và bản thân của quá trình tăng sinh sắc tố.

Điều trị ngoài da

Điều trị thuốc bôi ngoài da bao gồm các loại thuốc trong đó có thuốc chống nắng là một yếu tố quan trọng hàng đầu trong điều trị melasma. Các thuốc điều trị thường tập chung vào giảm lượng melanin thông qua ức chế sản xuất melanin và sản sinh tế bào hắc tố. Kết hợp các loại thuốc bôi ngoài da có tác dụng ức chế nhiều quá trình trong bệnh sinh melasma thường có giá trị và hiệu quả cao hơn trong điều trị đơn dòng.

Điều trị chống tia

Bảo vệ da khỏi tiếp xúc với UV và các tia khả kiến khác có vai trò trung tâm trong điều trị bệnh, đặc biệt trong việc bùng phát các vết râm mới và làm tệ thêm tình trạng da sần có. Trong các nghiên cứu lặp lại ngẫu nhiên chỉ ra rằng việc sử dụng các loại kem chống nắng phổ rộng, ngăn cả tia UVA và UVB và các tia khả kiến khác có hiệu quả cao hơn rõ rệt so với các dòng chống nắng phổ rộng nhưng chỉ tập chung lọc tia UV đơn thuần (23).

Hydroquinone

Hydroquinone (HQ) là thuốc được sử dụng rộng rãi và nghiên cứu nhiều nhất. HQ thường ở 2 dạng là 4% (thuốc kê đơn) và 2% (mỹ phẩm) và không được sử dụng tại Việt Nam. HQ hoạt động thông qua cơ chế chủ yếu là ức chế enzym tyrosinase và đích đến của nó là ức chế chuyển DOPA thành melamin (24). Một số tác giả khác lại gợi ý rằng HQ còn có khả năng phá hủy tế bào hắc tố và các bào hắc tố. Một số nghiên cứu cho thấy HQ 4% giảm các đốm hắc tố có giá trị thống kê (25, 26). Mặc dù rất hiệu quả trong điều trị melasma nhưng HQ có thể dẫn đến các tác dụng phụ như viêm da kích thích và dùng kéo dài có thể dẫn đến bệnh đất son ngoại sinh, một bệnh lý rối loạn hắc tố da, biểu hiện bằng các đốm đen hoặc xanh do tác dụng của HQ (27).

Corticosteroids

Corticosteroids có tác dụng ngăn cản hình thành hắc tố do ức chế sự tăng sinh của melanocyte và kết hợp tác dụng chống viêm (28). Corticosteroids đơn độc không có tác dụng chống sạm da tốt hơn các chất tẩy khác khi dùng trong liệu trình đơn (28). Mặc dù corticosteroid có tác dụng độc lập cho việc ức chế sản sinh melanocyte, các tác dụng này không có ý nghĩa khi điều trị melasma kéo dài (24). Thêm nữa, điều trị corticosteroid kéo dài còn có nguy cơ hình thành các bệnh giãn tĩnh mạch kiểu hình nhện, thiếu sản mỏng da, các vằn sọc da và mất sắc tố da.

Retinoids

Retinoids ngoài da có tác dụng điều trị melasma chủ yếu thông qua cơ chế tăng cường tốc độ đổi mới của tế bào sừng hoá của da (29). Các nghiên cứu cho thấy retinoids 0.1% có vai trò rất đáng kể trong điều trị melasma (29, 30).

Các hợp chất tổng hợp khác trong điều trị melasma

4-n-butylresorcinol, một chất ức chế tyrosinkinase đang được sử dụng rất nhiều trong các thử nghiệm gần đây đã chứng minh hiệu quả rõ rệt trong giảm các mảng sắc tố của melasma (31, 32). Các tác dụng phụ của nó bao gồm đỏ da do kích ứng và ngứa, các tác dụng này thường có tính chất khur trú và thoái lui, tuy nhiên các số liệu theo dõi kéo dài thường không đầy đủ. Tranexamic acid, một chất tổng hợp thường dùng trong cầm máu gần đây hay được dùng ở cả dạng uống, ngoài da và tiêm trong điều trị melasma. Các nghiên cứu thấy rằng tranexamic thường không có tác dụng khi dùng một mình nhưng tác dụng tốt khi dùng kết hợp với các thuốc và liệu trình khác(33, 34). Dạng ngoài da của tranexamic thường ít có tác dụng hơn dạng uống. Flutamide dạng bôi (một chất kháng androgen) cũng được sử dụng trong melasma và nghiên cứu cho thấy loại này cho kết quả tốt hơn HQ 4% về độ hài lòng của bệnh nhân và thang điểm MASI, tuy nhiên các chỉ số về melanin thì không khác biệt so với HQ 4% (35).

Các chất tự nhiên sử dụng trong điều trị melasma

Trong những năm gần đây có một số lượng rất lớn các chất tự nhiên được sử dụng trong điều trị cường sắc tố da. Niacinamide một chất có tác dụng ức chế vận chuyển các hạt sắc tố ra tế bào keratin có khả năng làm giảm hắc tố da đã được báo cáo trong một nghiên cứu cỡ mẫu nhỏ [63]. Acid kojic và Ascorbic cũng có vai trò làm giảm sắc tố da (25, 36)[63,65]. Acid ascorbic dường như có tác dụng làm giảm các gốc oxy hoá và chống viêm được dùng trong các thương tổn của melasma (7)[65]. Tuy nhiên, cả 2 chất trên đều có hiệu quả kém xa HQ trong điều trị đơn độc(26, 28, 37). Chất tiếp theo trong danh mục các hợp chất tự nhiên sử dụng trong điều trị melasma và azelic acid, dường như tác dụng của azelic acid trong giảm các đốm hắc tố là do ức chế hoạt tính tyrosinase (38). *Pityrosporum ovale* là một chất được chiết xuất từ nấm cũng có tác dụng chống viêm được sử dụng trong điều trị melasma. Tác dụng phụ của nó rất hiếm gặp tuy nhiên có thể có đỏ và bong da. Một số chất khác như *bellis perennis* có thể kết hợp với licorice và *emblica* có tác dụng chống oxy hoá tự nhiên và hiệu quả điều trị giảm hắc tố tương tự HQ 2%, tác dụng chủ yếu của các hợp chất này là ức chế viêm thông qua con đường arachidonic acid (39). Các chất tự nhiên khác dùng ngoài da như arbutin, lignin peroxidase, đậu tương cũng được dùng điều trị bệnh râm má với các kết quả đáng khích lệ (40).

Kết hợp thuốc bôi trong điều trị melasma

Các nghiên cứu gần đây cho thấy điều trị kết hợp thuốc có tác dụng tốt hơn điều trị đơn dòng trong bệnh nám má (41). Điều trị kết hợp 3 thuốc bao gồm HQ, retinoid acid và steroid đã được chấp nhận bởi FDA. Công thức HQ 4%, retinoid 0.05%, fluocinolone acetonide 0.01% có kết quả tốt hơn dùng HQ 4% đơn thuần (42). Tuy nhiên 50% các bệnh nhân dùng công thức bộ 3 có các dấu hiệu tăng kích thích da và đỏ da so với 14% nhóm chứng (42).

Các thuốc uống

Bên cạnh các loại thuốc bôi, các loại thuốc uống được sử dụng như một biện pháp kết hợp hiệu quả trong điều trị nám má. Tranexamic acid (TA) nổi lên là một ứng cử viên hàng đầu, tác dụng chính của TA là giảm arachidonic acid và từ đó giảm sản xuất hormon kích thích sản sinh tế bào hắc tố MSH (43). Một nghiên cứu khác cũng chỉ ra TA gây giảm nồng độ VEGF và endothelin 1, cả 2 chất này là nguyên nhân gây ra tăng vận mạch tại vùng tổn thương (44). Các tác dụng không mong muốn của TA bao gồm trướng bụng, đau đầu, ù tai, rối loạn kinh nguyệt và đặc biệt là thuyên tắc tĩnh mạch sâu (DVT) (43). Do tính chất đặc biệt nghiêm trọng của DVT, sàng lọc bệnh nhân là cần thiết trước khi dùng TA cho melasma.

KẾT LUẬN

Nám má là một bệnh lý mạn tính ảnh hưởng tới cả vấn đề thẩm mỹ và tâm lý của bệnh nhân. Việc điều trị bệnh phụ vào nhiều yếu tố bao gồm màu sắc da, chủng tộc, các loại thuốc sử dụng và khả năng chi trả của bệnh nhân. Nguyên nhân gây bệnh hết sức phức tạp làm gia tăng thêm độ khó cho việc điều trị, việc kết hợp chống nắng, chống viêm, tiêu diệt tế bào hắc tố bằng thuốc và các liệu pháp khác là quan trọng trong điều trị bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1.Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC, Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. J Am Acad Dermatol. 1981;4(6):698-710.
- 2.Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, Youssef S, Jaber K, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(9):1060-9.
- 3.Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(2):151-6.
- 4.Mandry Pagan R, Sanchez JL. Mandibular melasma. P R Health Sci J. 2000;19(3):231-4.

- 5.Ritter CG, Fiss DV, Borges da Costa JA, de Carvalho RR, Bauermann G, Cestari TF. Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9):1088-94.
- 6.Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol*. 2011;56(4):380-2.
- 7.Jo HY, Kim CK, Suh IB, Ryu SW, Ha KS, Kwon YG, et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. *J Dermatol*. 2009;36(1):10-6.
- 8.Seckin HY, Kalkan G, Bas Y, Akbas A, Onder Y, Ozyurt H, et al. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(3):212-7.
- 9.Verallo-Rowell VM, Pua JM, Bautista D. Visible light photopatch testing of common photocontactants in female filipino adults with and without melasma: a cross-sectional study. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(2):149-56.
- 10.Duteil L, Cardot-Leccia N, Queille-Roussel C, Maubert Y, Harmelin Y, Boukari F, et al. Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(5):822-6.
- 11.Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim JY, Lee ES, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol*. 2006;154(6):1094-9.
- 12.Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol*. 2011;131(8):1692-700.
- 13.Kim JY, Lee TR, Lee AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):191-200.
- 14.Kim EJ, Park HY, Yaar M, Gilchrest BA. Modulation of vascular endothelial growth factor receptors in melanocytes. *Exp Dermatol*. 2005;14(8):625-33.
- 15.Lee HI, Lim YY, Kim BJ, Kim MN, Min HJ, Hwang JH, et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surg*. 2010;36(6):885-93.
- 16.Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol*. 2006;45(3):285-8.
- 17.Adalatkah H, Sadeghi-bazargani H, Amini-sani N, Zeynizadeh S. Melasma and its association with different types of nevi in women: a case-control study. *BMC Dermatol*. 2008;8:3.

- 18.Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LD, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2014;171(3):588-94.
- 19.Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol.* 2014;53(4):440-4.
- 20.Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(11):1254-62.
- 21.Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(11):1312-6.
- 22.Tamega Ade A, Miot HA, Moco NP, Silva MG, Marques ME, Miot LD. Gene and protein expression of oestrogen-beta and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci.* 2015;37(2):222-8.
- 23.Boukari F, Jourdan E, Fontas E, Montaudie H, Castela E, Lacour JP, et al. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):189-90 e1.
- 24.Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(6):1048-65.
- 25.Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2014;4(2):165-86.
- 26.Monteiro RC, Kishore BN, Bhat RM, Sukumar D, Martis J, Ganesh HK. A Comparative Study of the Efficacy of 4% Hydroquinone vs 0.75% Kojic Acid Cream in the Treatment of Facial Melasma. *Indian J Dermatol.* 2013;58(2):157.
- 27.Mishra SN, Dhurat RS, Deshpande DJ, Nayak CS. Diagnostic utility of dermatoscopy in hydroquinone-induced exogenous ochronosis. *Int J Dermatol.* 2013;52(4):413-7.
- 28.Deo KS, Dash KN, Sharma YK, Virmani NC, Oberai C. Kojic Acid vis-a-vis its Combinations with Hydroquinone and Betamethasone Valerate in Melasma: A Randomized, Single Blind, Comparative Study of Efficacy and Safety. *Indian J Dermatol.* 2013;58(4):281-5.

- 29.Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol.* 1993;129(4):415-21.
- 30.Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol.* 1994;130(6):727-33.
- 31.Huh SY, Shin JW, Na JI, Huh CH, Youn SW, Park KC. The Efficacy and Safety of 4-n-butylresorcinol 0.1% Cream for the Treatment of Melasma: A Randomized Controlled Split-face Trial. *Ann Dermatol.* 2010;22(1):21-5.
- 32.Fabbrocini G, De Vita V, Fardella N, Pastore F, Annunziata MC, Mauriello MC, et al. Skin needling to enhance depigmenting serum penetration in the treatment of melasma. *Plast Surg Int.* 2011;2011:158241.
- 33.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;36(4):964-70.
- 34.Bagherani N, Smoller BR. Efficacy of topical tranexmic acid in the treatment of melasma. *Dermatol Ther.* 2016;29(6):389-90.
- 35.Bagherani N. Efficacy of topical flutamide in the treatment of melasma. *Dermatol Ther.* 2016;29(5):297.
- 36.Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg.* 1999;25(4):282-4.
- 37.Espinal-Perez LE, Moncada B, Castanedo-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol.* 2004;43(8):604-7.
- 38.Mazurek K, Pierzchala E. Comparison of efficacy of products containing azelaic acid in melasma treatment. *J Cosmet Dermatol.* 2016;15(3):269-82.
- 39.Costa A, Moises TA, Cordero T, Alves CR, Marmirori J. Association of emblica, licorice and belides as an alternative to hydroquinone in the clinical treatment of melasma. *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):613-20.
- 40.Zhong SM, Sun N, Liu HX, Niu YQ, Wu Y. Reduction of facial pigmentation of melasma by topical lignin peroxidase: A novel fast-acting skin-lightening agent. *Exp Ther Med.* 2015;9(2):341-4.
- 41.Kang WH, Chun SC, Lee S. Intermittent therapy for melasma in Asian patients with combined topical agents (retinoic acid, hydroquinone and hydrocortisone): clinical and histological studies. *J Dermatol.* 1998;25(9):587-96.

- 42.Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Leow YH, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):697-703.
- 43.Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):385-92.
- 44.Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):480-5.