

یک مطالعه مورد-شاهد

دکتر حسن عدالتخواه^۱، محمود میرزا نمدی^۲

۱- استادیار، گروه پوست، ۲- کارورز؛ دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

مقدمه: ملاسما افزایش اکتسابی رنگدانه‌های ناحیه صورت است که به آهستگی و با شکلی متقارن ایجاد می‌شود. ایجاد ملاسما با عوامل متعددی چون حاملگی، وراثت، غدد درون ریز و نور آفتاب مرتبط دانسته شده، ولی هنوز ارتباط دقیق آن با عوامل هورمونی مشخص نیست.

هدف: بررسی ارتباط ملاسما با کیست‌های متعدد تخمدان و هورمونهای جنسی.

روش اجرا: در یک مطالعه مورد-شاهد در ۱۰۱ بیمار مبتلا به ملاسما و ۱۰۱ نفر غیر مبتلا مراجعه کننده به درمانگاه پوست دانشگاه علوم پزشکی اردبیل در سال ۱۳۸۰، سطوح سرمی هورمونهای FSH, LH, DHEAS، پرولاکتین، تستوسترون و ۱۷ هیدروکسی پروژسترون اندازه گیری شد و سونوگرافی تخمدانها

در این افراد بعمل آمد.

یافته‌ها: سن افراد شرکت کننده در این مطالعه بین ۱۵ تا ۴۵ سال بود. در سطوح سرمی هورمونهای جنسی در بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P < 0/05$). میزان کیست‌های تخمدانی در گروه ملاسما ۶۵/۳٪ و در گروه شاهد ۴۷/۵٪ بود ($P = 0/01$).

نتیجه گیری: این یافته‌ها نقش احتمالی کیست‌های تخمدانی و یا احتمالاً یک عامل مشترک دیگر در ایجاد ملاسما را تأیید و نیاز به مطالعات بیشتر را مطرح می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: ملاسما، کیست‌های تخمدانی، هورمونهای جنسی

مقدمه

ملاسما مردان عوامل هورمونی نقش مهمی بازی نمی‌کنند (۸). ملاسما در تمام نژادها بویژه در نژاد لاتین و آسیایی وجود دارد (۹) و بیشتر در مناطق گرمسیری بروز می‌کند (۱۰). محققین حاملگی، اختلالات عملکرد غدد درون ریز، عوامل وراثتی، داروها، کمبودهای تغذیه‌ای و اختلال عملکرد کبد را در ایجاد آن دخیل دانسته‌اند (۹، ۱۱). میزان پایین بروز ملاسما در زنانی که تحت درمان جایگزینی با استروژن هستند، بیانگر این واقعیت است که استروژن به تنهایی عامل ایجاد کننده ملاسما نیست (۹).

ملاسما، هیپرپیگمانتاسیون قهوه‌ای رنگ اکتسابی ناحیه صورت است که غالباً خانمها را گرفتار می‌کند (۱). خانمهای حامله در ۷۰-۵۰٪ موارد (۴-۲) و خانمهایی که از قرصهای ضدبارداری استفاده می‌کنند در ۲۹-۸٪ موارد دچار ملاسما می‌شوند (۵، ۶). در مردان این بیماری را در ۱۰٪ موارد گزارش کرده‌اند (۷). به نظر می‌رسد در

مؤلف مسئول: دکتر حسن عدالتخواه - اردبیل، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل، معاونت آموزشی دانشگاه

تابش نور خورشید یکی دیگر از عوامل تشدید کننده ملاسما در افراد مستعد می باشد (۱۲). همچنین بروز بیماری را می توان در سایر اعضای خانواده مبتلایان مشاهده نمود. استعداد وراثتی ابتلا به ملاسما در دو خواهر دوقلو گزارش شده است (۹،۱۳). هیپرپیگمانتاسیون شبیه ملاسما در بیمارانی که فنی توئین یا فنی توئین مصرف می کنند دیده می شود (۱۴). علت ملاسما هنوز در بیش از ۱/۳ موارد در زنان و بیش از آن در مردان ناشناخته مانده است. پروژسترون و استروژن ملانوزن را تحریک می کنند و به همین دلیل در زمان حاملگی و همچنین مصرف قرص های ضد بارداری، عامل افزایش پیگمانتاسیون تلقی می شوند (۱۵،۱۶). در بیماران ملاسمایی سطوح پلاسمایی MSH، ۱۷ هیدروکسی استروئید و کتوستروئید، کورتیزول، FSH و ACTH طبیعی گزارش شده است (۱۷،۱۸). در مورد علل ایجاد کننده ملاسما و راه های درمانی و پیشگیری مناسب، لازم است مطالعات بیشتری صورت گیرد. پژوهش حاضر جهت بررسی احتمال ارتباط ملاسما با برخی از هورمون ها و همچنین کیست های تخمدانی انجام شده است.

روش اجرا

این پژوهش بصورت مورد- شاهد انجام شده است. تعداد نمونه مورد نیاز برای مطالعه با در نظر گرفتن Odds Ratio=۱/۶، سطح اطمینان ۹۰ درصد و توان ۶۰ درصد، در هر گروه ۱۰۱ نفر بدست آمد و نمونه گیری به صورت تصادفی ساده و از بین مراجعین خانم به درمانگاه پوست دانشگاه علوم پزشکی اردبیل در سال ۱۳۸۰ صورت گرفت. افرادی که به عنوان مورد انتخاب شدند، دارای شرایط زیر بودند:

۱- تشخیص بالینی ملاسما توسط متخصص پوست داده

شده بود.

۲- حامله نبودند.

۳- اختلالات هورمونی (مثل کوشینگ، هیپرتیروئیدی، آدیسون) نداشتند.

۴- قرص های ضد بارداری و داروهای فنی توئین، فنی توئین و اسپرونولاکتون مصرف نمی کردند.

گروه بیمار و گروه شاهد شرایط یکسان داشتند و فقط گروه شاهد مبتلا به ملاسما و نیز هیپرپیگمانتاسیون نبودند. تلاش شد تا متغیر سن در هر دو گروه (مورد و شاهد) یکسان شود. مراجعین حائز شرایط فوق، با اهداف طرح آشنا می شدند و در صورت رضایت به شرکت در طرح، آزمایشات مورد نظر درخواست شده و سونوگرافی از تخمدانها بعمل می آمد و پرسشنامه تحقیقاتی تکمیل می گردید.

برای جلوگیری از تورش، همه سونوگرافی ها توسط یک رادیولوژیست ماهر انجام شد و هورمونهای LH، FSH، DHEAS، پرولاکتین، هیدروکسی پروژسترون و تستوسترون به روش رادیوایمونواسی در یک آزمایشگاه پزشکی هسته ای سنجیده شدند. نتایج با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای مورد نظر از آزمونهای آماری ANOVA و X^2 بر حسب کمی یا کیفی بودن متغیرها استفاده نمودیم.

یافته ها

از ۲۰۲ نفر مورد مطالعه، ۸۶/۱ درصد بومی شهرستان اردبیل و ۱۳/۹ درصد از شهرستانهای مجاور مراجعه کرده بودند. شغل افراد در ۶۵/۳ درصد موارد خانه دار، ۱۵/۳ درصد دانشجو و محصل و بقیه موارد (۱۹/۳) کارمند بودند. محدوده سنی مراجعه کنندگان بین ۱۷ تا ۴۵ سال و بیشترین آن ها در گروه سنی بین ۳۵-۲۵ سال قرار داشتند (جدول شماره ۱).

در ۴۷/۵٪ بیماران مبتلا به ملاسما کانونهای ریز و متعدد کیستیک در سونوگرافی تخمدانها دیده شد در حالی که این نسبت در گروه شاهد ۳۳٪ بود ($P = 0.01$). تعداد ۲۹ نفر از بیماران دارای کیست تخمدان، تخمدانهای بزرگ نیز داشتند که در گروه شاهد این تعداد ۲۲ نفر بود ($P = 0.02$) (جدول شماره ۲). اما در مورد سطح پلاسمایی هورمونهای پرولاکتین، تستوسترون، ۱۷ هیدروکسی پروژسترون، LH، FSH و DHEAS بین دو گروه اختلاف معنی داری یافت نشد.

در گروه مبتلا به ملاسما ۶۳/۴ درصد دارای سابقه حاملگی و ۳۶/۶ درصد بدون سابقه حاملگی بودند. تعداد ۶۱ نفر از بیماران (۶۰/۴ درصد) سابقه مصرف قرص های ضدبارداری را ذکر نمی کردند و در بقیه بیش از ۴ ماه از قطع مصرف آن گذشته بود. انتشار ضایعه در ۸۹/۱٪ بیماران در مرکز صورت (centrofacial) و در ۱۰/۹٪ در گونه ها بود. ۳۶/۷٪ بیماران سابقه خانوادگی مثبت ملاسما داشتند که در ۳۴/۷٪ خواهر و در ۲٪ مادر بیمار مبتلا شده بودند. شیوع هیرسوتیسم در بیماران ۲۳/۸٪ و شیوع آکنه ۶۴/۴٪ بود، در حالی که در گروه شاهد تعداد

جدول شماره ۱: فراوانی مطلق و نسبی بیماران مبتلا به ملاسما و گروه شاهد بر اساس رده های سنی

مورد	شاهد		گروه
	تعداد	درصد	
تعداد	تعداد	درصد	رده سنی (سال)
۳۹	۳۸	۳۷/۶	۱۵-۲۵
۴۶	۴۵	۴۴/۶	۲۵-۳۵
۱۶	۱۸	۱۷/۸	۳۵-۴۵

جدول شماره ۲: یافته های سونوگرافی تخمدان در بیماران مبتلا به ملاسما و گروه شاهد

جمع	شاهد		مورد		گروه
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	جواب سونوگرافی
۲۵/۲	۵۱	۲۱/۷	۲۲	۲۸/۷	کیست و تخمدان بزرگ دارد
۳۱/۲	۶۳	۲۵/۸	۲۶	۳۶/۶	کیست تخمدان دارد
۴۳/۶	۸۸	۵۲/۵	۵۳	۳۴/۷	تخمدان طبیعی است
۱۰۰	۲۰۲	۱۰۰	۱۰۱	۱۰۰	جمع

همکاران نور آفتاب را یکی از علل اولیه در شعله ور شدن ملاسما ذکر کرده اند (۳،۵). Snell در دو مطالعه جداگانه اثرات استروژن و پروژسترون را مطالعه کرده و اثرات آنها

ملاسما را با عوامل ایجاد کننده متعددی چون حاملگی، وراثت، نژاد و غدد درون ریز ارتباط داده اند. Sanches

بحث

۱۰-۰/۵ گزارش شده است (۲۰). مطالعه مشابهی در مورد بررسی میزان شیوع هیرسوتیسم در مبتلایان ملاسما یافت نشد، لذا این امر نیاز به مطالعات بیشتری دارد تا علت یا علل مشترک دو بیماری را توجیه نماید.

تعداد ۶۵ نفر از گروه مورد (۳/۶۴٪) و فقط ۱۰ نفر از گروه شاهد (۹/۹٪) دچار آکنه بودند که تفاوت معنی داری در بین این دو گروه از نظر آماری وجود دارد. ۳۳ نفر از مبتلایان آکنه (۸۰/۷٪) در گروه سنی ۲۵ تا ۳۵ سال بودند در حالیکه ۳۰/۷٪ از گروه سنی ۱۵ تا ۲۵ سال، آکنه داشتند. این میزان بالای شیوع در گروه سنی ۲۵ تا ۳۵ سال می تواند ناشی از یک علت هورمونی مشترک بین ملاسما و آکنه باشد و یا مربوط به حساسیت گیرنده های خاصی در پوست باشد که قادرند هر دو بیماری را ایجاد نمایند. توضیح اینکه بیشترین شیوع آکنه در خانمهای گروه سنی ۱۴ تا ۱۷ سال بوده و آکنه تا سن ۲۵ سالگی معمولاً فروکش می کند (۲۱).

بیش از $\frac{1}{3}$ بیماران ملاسمایی در این مطالعه سابقه خانوادگی مثبت داشتند که تأکیدی است بر آنکه استعداد وراثتی می تواند زمینه ساز این بیماری باشد. این یافته توسط برخی پژوهشگران مشاهده شده (۷)، در حالی که بعضی مطالعات دیگر این موضوع را نشان نداده است (۹).

یافته های به دست آمده در مورد همزمانی ملاسما و هیرسوتیسم و همچنین ملاسما و آکنه، و نیز شیوع بالای کیست های تخمدان در مبتلایان به ملاسما، قویاً مطرح کننده یک عامل ایجاد کننده مشترک است که این عامل می تواند به یک هورمون آندروژنیک و یا حساسیت بیشتر پوست این افراد به یک گیرنده خاص مربوط باشد. لذا پیشنهاد می شود که مطالعات بیشتری جهت تکمیل این اطلاعات انجام پذیرد.

را در ایجاد ملاسما در افرادی که قرص ضدبارداری مصرف می کنند و یا در دوران حاملگی هستند، یاد آور شده است (۱۶، ۱۵). Smith و همکاران در مطالعه ای سطح پلاسمایی β -MSH را در مبتلایان به ملاسما طبیعی یافتند (۱۷). Perez و Sanchez میزان سرمی کورتیزول، FSH و آدرنوکورتیکوتروپین β -MSH، α -MSH، ۱۷ هیدروکسی استروئیدها و ۱۷ کتوستروئیدهای ادراری را در مبتلایان ملاسما طبیعی گزارش کردند (۶). این محققین ارتباط معنی داری بین ملاسما و افزایش LH سرم ($P < 0/001$) و کاهش استرادیول سرم پیدا کرده و آنرا نشانگر یک اختلال خفیف عملکرد تخمدانی دانستند (۱۸).

Hughes در مطالعه ای وجود استعداد وراثتی در ملاسما و رویداد آن در خواهران دوقلو را مطرح کرد (۱۳). در مطالعه ای که حسن و همکاران انجام دادند، افزایش قابل ملاحظه LH را در بیماران ملاسمایی گزارش نمودند، در حالی که میزان پرولاکتین این بیماران پایین بوده است (۱۱). در مطالعه ما سطح هورمونهای پرولاکتین، تستوسترون، ۱۷ هیدروکسی استروئیدها، LH، FSH و DHEAS در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری نداشت. نتیجتاً رابطه معنی داری بین تغییرات این هورمونها و ایجاد ملاسما به دست نیامد.

در تحقیق حاضر میزان کیست های متعدد تخمدانی و تخمدانهای بزرگ بطور قابل توجهی در افراد مبتلا به ملاسما بالاتر بود ($P < 0/05$). اگر چه ما نتایج مشابهی در سایر مطالعات در این زمینه پیدا نکردیم.

در مطالعه ما میزان هیرسوتیسم در افراد مبتلا به ملاسما نسبت به شیوع مورد انتظار آن در جامعه بسیار بالا بود و ۲۳/۸٪ از مبتلایان به ملاسما، هیرسوتیسم نیز داشتند در حالیکه در جامعه ایرانی میزان شیوع هیرسوتیسم را ۱۰-۶٪ گزارش نموده اند (۱۹). در بریتانیا و آمریکا میزان شیوع آن

خانم دکتر فرناز اهدایی وند، آقای فیروز امانی و همکاران مدیریت پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اردبیل اعلام داریم.

لازم می‌دانیم مراتب قدردانی و تشکر خود را از کلیه دوستانی که در انجام این تحقیق ما را یاری کردند خصوصاً

منابع

- 1- Newcomer VD, Lindbert MC, Stenbert TH. A melanosis of the face (chloasma). Arch Dermatol 1961; 83: 284-97.
- 2- Wong RC, Ellis CN. Physiologic skin changes in pregnancy. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 493-94.
- 3- Winton GB, Lewis CW. Dermatoses of pregnancy. J Am Acad Dermatol 1982; 6: 977-98.
- 4- Black MM, Wilkinson JD. Skin diseases in pregnancy. In: Keminetzky HA (ed). Principles and practice of obstetrics and perinatology. Philadelphia: John Wiley, 1987: 1361-79.
- 5- Sanchez NP, Pathak MA, Sato, et al. Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study. J Am Acad Dermatol 1995; 131: 1453-54.
- 6- Resnick S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. JAMA 1967; 199: 95-99.
- 7- Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, et al(eds). Rook/Wilkinson/Ebling textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1997: 1790.
- 8- Vazquez M, Maldonado H, Bermaman C, et al. Melasma in men: A clinical and histologic study. Int J Dermatol 1988; 27: 25-27.
- 9- Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1997: 996-97.
- 10-Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, et al. Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: Saunders, 1996: 1233-36.
- 11-Farhana Muzaffar, Hassan I, et al. Physiologic skin changes during pregnancy: A study of 140 cases. Int J Dermatol 1998; 37: 429-31.
- 12-Riley FC, Fitzpatrick TB, Pathak MA. Melanogenesis in skin following exposure to long wave ultraviolet and visible light. J Invest Dermatol 1962; 39: 435-43.
- 13-Hughes BR. Melasma occurring in twin sisters. J Am Acad Dermatol 1987; 17: 841.
- 14-Odom RB, James WD, Berger TG, et al. Andrew's diseases of the skin. Philadelphia W.B. Saunders, 2000: 1058-59.
- 15-Snell RS, Bischitz PG. The effect of large doses of estrogen and progesteron on melanin pigmentation. J Invest Dermatol

- 16-Snell RS. The pigmentary changes occurring in the breast skin during pregnancy and following estrogen treatment. *J Invest Dermatol* 1964; 43: 181-86.
- 17-Smith AG, Shuster S, Thody AJ. Chloasma, oral contraceptives and plasma immunoreactive beta - melanocyte stimulating hormone. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 169-70.
- 18-Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *Invest Dermatol* 1983; 81: 543-45.
- ۱۹-عزیزی ف. بررسی بیماران یک متخصص داخلی و یک متخصص غدد مترشحه داخلی. دارو و درمان ۱۳۶۴؛ شماره ۱۹: ۴۶ تا ۴۹.
- 20-O'driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, et al. A prospective study of endocrine disorders and polycystic ovaris in 350 patient presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 231-36.
- 21-Burton JI, Cunliffe WJ, stafford L, et al. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br J Dermatol* 1971; 85: 119-26.