

ارتباط ملاسما با کیست‌های تخمدانی و هورمونهای جنسی:

یک مطالعه مورد-شاهد

دکتر حسن عدالتخواه^۱، محمود میرزا نمدی^۲

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

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 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 LH، FSH، DHEAS، پرولاکتین، تستوسترون و ۱۷ هیدروکسی پروژسترون اندازه گیری شد و سونوگرافی تخمدانها

مقدمه

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

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).

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

تابش نور خورشید یکی دیگر از عوامل تشدیدکننده ملاسما در افراد مستعد می‌باشد (۱۲). همچنین بروز بیماری را می‌توان 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 می‌کنند دیده می‌شود (۱۴). علت ملاسما هنوز در بیش از ۱/۳ موارد در زنان و بیش از آن در مردان ناشناخته مانده است.

پروژسترون و استروژن ملاتونز را تحریک می‌کنند و به همین دلیل در زمان حاملگی و همچنین مصرف قرص‌های ضدبارداری، عامل افزایش پیگمانتاسیون تلقی می‌شوند (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 ایجادکننده ملاسما و راه‌های درمانی و پیشگیری مناسب، لازم است مطالعات بیشتری صورت گیرد. پژوهش حاضر جهت بررسی احتمال ارتباط ملاسما با برخی از هورمون‌ها و همچنین کیست‌های 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 نمونه‌گیری 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- قرص‌های ضدبارداری و داروهای فنی توئین، فنی توئین و اسپرونولاکتون مصرف نمی‌کردند.

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

برای جلوگیری از تورش، همه سونوگرافی‌ها توسط یک رادیولوژیست ماهر انجام شد و هورمونهای LH، FSH، DHEAS، پرولاکتین، هیدروکسی پروژسترون و تستوسترون به روش رادیوایمونواسی در یک آزمایشگاه پزشکی هسته‌ای 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.

یافته‌ها

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 خانه‌دار، ۱۵/۳ درصد دانشجو و محصل و بقیه موارد (۱۹/۳) کارمند بودند. محدوده سنی مراجعه‌کنندگان بین ۱۷ تا ۴۵ سال و بیشترین آن‌ها در گروه سنی بین ۳۵-۲۵ سال قرار داشتند (جدول شماره ۱).

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 قرص‌های ضدبارداری را ذکر نمی‌کردند 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 گونه‌ها 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

۱۰ نفر (۹/۹٪) مبتلا به آکنه بودند ($P < 0.05$).

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 معنی‌داری یافت نشد.

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

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

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

جمع		شاهد		مورد		گروه	جواب سونوگرافی
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۲۵/۲	۵۱	۲۱/۷	۲۲	۲۸/۷	۲۹		کیست و تخمدان بزرگ دارد
۳۱/۲	۶۳	۲۵/۸	۲۶	۳۶/۶	۳۷		کیست تخمدان دارد
۴۳/۶	۸۸	۵۲/۵	۵۳	۳۴/۷	۳۵		تخمدان طبیعی است
۱۰۰	۲۰۲	۱۰۰	۱۰۱	۱۰۰	۱۰۱		جمع

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

بحث
ملاسما را با عوامل ایجادکننده متعددی چون حاملگی، وراثت، نژاد و غدد درون‌ریز ارتباط داده‌اند. Sanches و

را در ایجاد ملاسما در افرادی که قرص ضدبارداری مصرف می‌کنند و یا در دوران حاملگی هستند، یادآور شده است (۱۶، ۱۵). Smith و همکاران در مطالعه‌ای سطح پلاسمایی β -MSH را در مبتلایان به ملاسما طبیعی یافتند (۱۷). Sanchez و Perez 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 معنی‌داری بین ملاسما و افزایش LH سرم ($P < 0.001$) و کاهش استرادیول سرم پیدا کرده و آنرا نشاتگر یک اختلال خفیف عملکرد تخمدانی دانستند (۱۸).

Hughes در مطالعه‌ای وجود استعداد وراثتی در ملاسما و رویداد آن در خواهران دوقلو را مطرح کرد (۱۳). در مطالعه‌ای 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 معنی‌داری نداشت. نتیجتاً رابطه معنی‌داری بین تغییرات این هورمونها و ایجاد ملاسما به دست نیامد.

در تحقیق حاضر میزان کیست‌های 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 نموده‌اند (۱۹). در بریتانیا و آمریکا میزان شیوع آن

۱۰-۵٪ 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 ($64/3\%$) و فقط ۱۰ نفر از گروه شاهد ($9/9\%$) دچار آکنه بودند که تفاوت معنی‌داری در بین این دو گروه از نظر آماری وجود دارد. ۳۳ نفر از مبتلایان آکنه ($80/7\%$) 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 می‌تواند ناشی از یک علت هورمونی مشترک بین ملاسما و آکنه باشد و یا مربوط به حساسیت گیرنده‌های 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 می‌کند (۲۱).

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

یافته‌های به دست آمده در مورد همزمانی ملاسما و هیرسوتیسم و همچنین ملاسما و آکنه و نیز شیوع بالای کیست‌های تخمدان در مبتلایان به ملاسما، قویاً مطرح‌کننده یک عامل ایجادکننده مشترک است که این عامل می‌تواند به یک هورمون آندروژنیک و یا حساسیت بیشتر پوست این افراد به یک گیرنده خاص مربوط باشد. لذا پیشنهاد می‌شود که مطالعات بیشتری جهت تکمیل این اطلاعات انجام پذیرد.

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

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

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

- 1960; 35: 73-81.
- 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.