

Serum Levels of Thyroid Hormones and Vitamin D in Women with Melasma

Amir Mohammad Beyzaee¹,
Armaghan Kazeminejad²,
Zohre Hajheydari³,
Elham Yusefi Abdolmaleki⁴

¹ Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 18, 2022 ; Accepted June 29, 2022)

Abstract

Background and purpose: Melasma is a common skin pigmentation disorder that manifests as hyperpigmented macules and patches. Genetic predisposition, sun exposure, and pregnancy are known risk factors for melasma. Previous studies have suggested that thyroid disorders may be associated with melasma. Given the fact that vitamin D affects and stimulates the production of melanin by melanocytes, this study aimed to investigate the relationship between thyroid disorders and serum level of vitamin D with melasma in female patients attending Qaemshahr Razi Hospital and Sari Bouali-Sina Hospital.

Materials and methods: In this study, 80 people were divided into melasma group (n=40) and control group (n=40). They were matched for sex and age. Serum levels of TSH, Anti-TPO, T3, T4, and Vit D were measured in both groups. The standard mMASI score was used to measure the clinical severity of pigmentation in patients with melasma.

Results: The prevalence of thyroid abnormalities and serum levels of vitamin D were seen in 50% and 47.5% of patients with melasma and 27.5% and 40% of the control group, respectively. Examination of thyroid hormone and vitamin D levels showed that T3 level was significantly higher in case group ($P < 0.05$). Investigating the relationship between thyroid hormones, vitamin D and age with mMASI Score showed a relationship only between Anti-TPO and mMASI Score ($P < 0.05$).

Conclusion: Thyroid autoimmune disorders are associated with melasma and severity of pigmentation. Centrifacial form of melasma is also the most common clinical form.

Keywords: melasma, thyroid, vitamin D, Anti-TPO, T3, T4, TSH

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (211): 97-102 (Persian).

Corresponding Author: Armaghan Kazeminejad - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: armaghanjgh@yahoo.com)

بررسی سطح سرمی هورمون های تیروئید و ویتامین D در خانم های مبتلا به ملاسما

امیر محمد بیضایی^۱

ارمغان کاظمی نژاد^۲

زهره حاج حیدری^۳

الهام یوسفی عبدالمملکی^۴

چکیده

سابقه و هدف: ملاسما اختلال شایع رنگدانه ای پوست است که به صورت ماکول ها و پچ های هایپرپیگمانته ظاهر می یابد. استعداد ژنتیکی، تماس با نور خورشید و حاملگی ریسک فاکتورهای شناخته شده ملاسما به شمار می روند. در مطالعات قبلی احتمال ارتباط اختلالات تیروئید با ملاسما مطرح گردیده است. با توجه به این مهم که ویتامین D بر ساخت ملانین توسط ملانوسیت ها اثر گذار است و باعث تحریک آن می شود، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط اختلالات تیروئید و سطح سرمی ویتامین D با ملاسما، در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان های بوعلی سینا ساری و رازی قائمشهر انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تحلیلی - مورد شاهدی، ۸۰ نفر در دو گروه مساوی مورد (مبتلا به ملاسما) و شاهد وارد، و از نظر سن و جنس همسان سازی شدند. سطح سرمی TSH، Anti-TPO، T4، T3 و Vit D در هر دو گروه اندازه گیری شد. جهت اندازه گیری شدت بالینی هایپرپیگمانتاسیون در بیماران ملاسما از معیار استاندارد mMASI score استفاده گردید.

یافته ها: شیوع اختلالات هورمون های تیروئیدی و سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد به ترتیب ۵۰ و ۴۷/۵ درصد و در گروه شاهد به ترتیب ۲۷/۵ و ۴۰ درصد بود. بررسی نتایج هورمون های تیروئیدی و ویتامین D نشان داد که میزان T3 به طور معناداری در گروه مورد بیش تر است ($P < 0/05$). بررسی ارتباط بین هورمون های تیروئیدی، ویتامین D و سن با mMASI Score، نشان داد که تنها بین Anti-TPO و mMASI Score ارتباط وجود دارد ($P < 0/05$).

استنتاج: اختلالات اتوایمیون تیروئید با بیماری ملاسما و شدت پیگمانتاسیون بیماری مرتبط است. همچنین در بررسی محل درگیری بالینی، فرم Centrofacial ملاسما بیش ترین فراوانی را دارد.

واژه های کلیدی: ملاسما، تیروئید، ویتامین D، Anti-TPO، T3، T4، TSH

مقدمه

دارای تایپ پوستی Fitzpatrick IV-V و در سنین جوانی و میان سالی بروز می کند. اگرچه پاتوژنز ملاسما کاملاً شناخته شده نیست، اما این فرضیه مطرح می شود که به

ملاسما یک اختلال رنگدانه ای اکتسابی است که به صورت پچ هایی قرینه با حاشیه نا منظم به رنگ قهوه ای یا خاکستری ظاهر می یابد و بیش تر در خانم ها، افراد

E-mail: armaghanjgh@yahoo.com

مؤلف مسئول: ارمغان کاظمی نژاد - ساری: مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا، گروه پوست

۱. دانشجوی پزشکی، گروه آموزشی پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد، گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استادیار، گروه غدد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۱۲/۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۱/۴/۸

دنبال تماس با فاکتورهای مستعدکننده این اختلال، از جمله بارداری، نور خورشید، داروهای ضد بارداری، و اختلالات اندوکراین، ملاتوسیت‌های هاپیر اکتیو مقادیر زیادی ملاتین در پوست ایجاد می‌گردد (۱-۳).

تا به حال رژیم دارویی دقیقی برای درمان قطعی ملاسما یافت نشده و همچنان درمان ملاسما یک چالش است (۳). با توجه به این که تیروئید ارگانی است که اختلالات آن می‌تواند ارگان‌های مختلفی، از جمله پوست، را تحت تاثیر قرار دهد و در مطالعات قبلی احتمال ارتباط اختلالات تیروئید با ملاسما مطرح شده است، فرض بر این است که با درمان عامل زمینه‌ای، می‌توان ملاسما را درمان کرد (۴). با توجه به مطالب فوق، و این مهم که ویتامین D بر ساخت ملاتین توسط ملاتوسیت‌ها اثر می‌گذارد و باعث تحریک آن می‌شود (۵)، مطالعه حاضر به بررسی و سنجش ارتباط اختلالات تیروئید و سطح سرمی ویتامین D با ملاسما در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های بوعلی سینا ساری و رازی قائمشهر، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها

تعداد افراد مورد بررسی در این مطالعه تحلیلی-مورد شاهدهی، با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1398.233، ۸۰ نفر بوده است و برای تعیین حجم نمونه از نتایج مطالعه Yazdanfar و همکاران استفاده گردید (۶). با لحاظ نمودن نتایج مطالعه ذکر شده و سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، جهت یک دامنه آزمون و با استفاده از فرمول مقایسه بین دو نسبت در نرم افزار ویژه تعیین حجم نمونه (G-power) برابر ۸۰ نفر (۴۰ نفر در گروه مورد و ۴۰ نفر در گروه شاهد) برآورد گردید. افراد به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول شامل افرادی است که مبتلا به ملاسما می‌باشند (که توسط درماتولوژیست به صورت بالینی تشخیص داده شدند) و گروه دوم شامل گروه کنترل سالم می‌باشد که از لحاظ سن و جنس با گروه بیماران

همسان شدند. تمامی افراد به صورت تصادفی از بین مراجعه‌کنندگان به درمانگاه پوست بیمارستان‌های رازی قائمشهر و بوعلی سینا ساری انتخاب شدند. در شروع درمان اطلاعاتی از افراد مورد مطالعه شامل سن، جنس، مدت ابتلا به بیماری، سابقه بیماری زمینه‌ای، سابقه بارداری، سابقه مصرف دارو (به خصوص مصرف OCP) و مدت زمان مصرف آن، سابقه مصرف الکل، سابقه مصرف سیگار، سابقه بیماری خانوادگی ملاسما توسط پرسش از بیمار؛ و نوع ضایعه، محل، تعداد و اندازه ضایعات با معاینه بالینی جمع‌آوری شد و در فرم پرسشنامه ثبت گردید. جهت اندازه‌گیری شدت بالینی هاپیریگماتاسیون در بیماران مبتلا به ملاسما و کمی کردن اصلی آن از معیار استاندارد mMASI score (modified Melaama Area Severity Index) استفاده شد. جهت اندازه‌گیری mMASI score (Modified MASI score)، ۳ فاکتور به صورت subjective A، میزان درگیری پوستی (Area)، D میزان تیرگی پوست (Darkness) و H هموژن بودن تیرگی (Homogeneity)، مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. بعد از توضیح طرح و اخذ رضایت بیماران برای شرکت در مطالعه، همه افراد جهت اندازه‌گیری سطح سرمی TSH (mIU/L)، Anti-TPO (IU/ml)، T3 (nmol/L)، T4 (μg/dl) و ویتامین D (ng/mL) به آزمایشگاه طبوبی ساری ارجاع داده شدند و از روش الایزا استفاده، و نتایج ثبت گردید (منظور از اختلال تست تیروئید و ویتامین D، اِنورمالیتی و خارج بودن از محدوده نرمال تعریف شده در مقادیر سرمی هورمون‌های تیروئیدی و ویتامین D می‌باشد). هدف و نحوه انجام مطالعه برای هر یک از بیماران توضیح داده شد و رضایت بیمار از انجام مطالعه ثبت گردید.

معیارهای خروج از مطالعه شامل، زنان باردار و شیرده، بیمارانی که رضایت شرکت در مطالعه را نداشتند، افراد مبتلا به بیماری‌های همراه با هاپیریگماتاسیون مانند لیکن پلان و آکانتوزیس نیگریکانس و ...، هر گونه بیماری مزمن و التهابی مانند بیماری‌های قلبی، عفونت، تروما، نارسایی کبدی یا کلیوی، مصرف داروهایی چون

قرص‌های جلوگیری از بارداری، هورمون‌های استروئیدی، داروهای ضد تشنج، داروهای ضد التهاب، لیتیوم و آمیودارون طی ۶ ماه گذشته و بیمارانی که از قبل، اختلال تیروئیدی شناخته شده داشتند و تحت درمان با داروهای تیروئیدی قرار گرفتند، بوده است.

در مطالعه حاضر از آزمون‌های کولموگروف اسمیرنف یا شاپیرو-ویلک، t زوجی به همراه t مستقل، ناپارامتریک و پلکسون، مک‌نمار و آزمون من‌ویتنی‌یو و آزمون کای دو استفاده شد و مقدار سطح معنیداری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها و بحث

تمامی افراد مورد بررسی در این مطالعه خانم بودند (در ابتدا ۴ نفر آقا وارد مطالعه شدند که به علت عدم همکاری از مطالعه خارج شدند). میانگین سنی افراد مورد مطالعه $36/19 \pm 7/25$ سال با حداقل سن ۲۱ و حداکثر سن ۵۹ سال بود. در بررسی سن و اطلاعات کیفی دموگرافیک، بین گروه کنترل و بیماران اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/05$) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۲: فراوانی و درصد فراوانی اطلاعات دموگرافیک کیفی بیماران

گروه	شاهد	تعداد (درصد)	کل	تعداد (درصد)	سطح معنی داری
سابقه بیماری زمینه ای	خیر	۳۵ (۵۰/۸۷)	۷۰ (۵۰/۸۷)	۳۱/۰	
	بلی	۵ (۵۰/۱۲)	۱۰۰ (۵۰/۱۲)		
سابقه آتمی	خیر	۳۸ (۹۵)	۷۷ (۲۵/۹۶)	۱	
	بلی	۲ (۵)	۳ (۷۵/۳)		
سابقه دیابت	خیر	۳۹ (۵۰/۹۷)	۷۸ (۵۰/۹۷)	۷۵۳/۰	
	بلی	۱ (۵۰/۲)	۲ (۵۰/۲)		
سابقه دیس لیپیدی	خیر	۳۸ (۹۵)	۷۵ (۲۵/۹۳)	۱	
	بلی	۲ (۵)	۵ (۲۵/۶)		
سابقه بارداری	خیر	۴ (۱۰)	۱۲ (۱۵)	۳۳۸/۰	
	بلی	۳۶ (۹۰)	۶۸ (۸۵)		
سابقه مصرف OCP	خیر	۳۳ (۵۰/۸۲)	۵۹ (۷۵/۷۳)	۰/۷۵/۰	
	بلی	۷ (۵۰/۱۷)	۲۱ (۲۵/۲۶)		
سابقه خانوادگی ملاسما	خیر	۴۰ (۱۰۰)	۶۰ (۷۵)	۰	
	بلی	۰ (۰)	۲۰ (۲۵)		
سابقه مصرف الکل	خیر	۴۰ (۱۰۰)	۸۰ (۱۰۰)	-	
	بلی	۰ (۰)	۰ (۰)		
سابقه مصرف سیگار	خیر	۴۰ (۱۰۰)	۸۰ (۱۰۰)	-	
	بلی	۰ (۰)	۰ (۰)		

میانگین mMASI Score در گروه مورد ۴/۵۱ $\pm$ ۲/۶۷ با حداقل مقدار ۰/۶۰ و حداکثر مقدار

۱۰/۴۰ بود. شیوع اختلالات هورمون‌های تیروئیدی و سطح خونی ویتامین D در گروه مورد به ترتیب ۵۰ و ۴۷/۵ درصد و در گروه شاهد به ترتیب ۲۷/۵ و ۴۰ درصد بود. در مطالعه حاضر، همچون Rostami و همکاران، شیوع اختلالات هورمون‌های تیروئیدی در گروه مورد ۱/۸۱ برابر گروه شاهد بود، در حالی که این نسبت در مطالعه Lutfi و همکاران برابر ۴، و در مطالعه Kiani و همکاران برابر ۳/۴ بوده است (۷-۹).

میانگین سطح سرمی TSH در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۲/۸۲ و ۲/۰۹، T3، ۲/۲۷ و ۱/۳، T4، ۶/۹۵ و ۵/۹۳، Anti TPO ۷۳/۰۴ و ۱۲/۶۱ و ویتامین D، ۱۹/۷۱ و ۲۲/۹۶ بود. بررسی نتایج هورمون‌های تیروئید و ویتامین D به تفکیک گروه ملاسما نشان داد که همانند مطالعه Yazdanfar، میزان T3 به‌طور معناداری در گروه مورد بیش‌تر است ($P < 0/05$) (۶).

میزان T4 در گروه مورد بیش‌تر از گروه کنترل بود اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. سطح Anti TPO به‌طور معنی‌داری با میزان mMASI Score ارتباط داشت (جدول شماره ۲). این یافته بیانگر ارتباط اختلالات اوتوایمیون تیروئید با بیماری ملاسما و شدت پیگمانتاسیون بیماری می‌باشد و تایید‌کننده نتایج مطالعات Lutfi، Kiani و Yazdanfar است (۹،۸،۶).

جدول شماره ۲: نتایج ضریب همبستگی

Vitamin-D	Anti-TPO	T4	T3	TSH	Age
۰/۰۰۶	**۰/۴۹۵	۰/۱۶۵	۰/۰۵۴	۲/۰۸۲	۰/۲۰۱
۰/۹۷۳	۰/۰۰۱	۰/۳۰۹	۰/۷۴۰	۰/۶۱۳	۰/۲۱۴
۴۰	۴۰	۴۰	۴۰	۴۰	۴۰

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

نتایج آزمایشات تیروئید و ویتامین D به تفکیک محل درگیری بالینی نشان داد که تفاوت معنی‌داری در هیچ کدام از موارد وجود نداشت ($P > 0/05$) (جدول شماره ۳).

با مقایسه فراوانی فرم‌های مختلف ملاسما (Mandibular، Malar، Centerofacial) در گروه بیماران، به بررسی شیوع محل درگیری ملاسما پرداخته شد که نشان داد همانند سایر مطالعات انجام شده، فراوانی فرم

Centrofacial به طور معنی داری بیش تر بوده است ($P = 0/002$) (جدول شماره ۴) (۸).

در مطالعه Abdalla و همکاران، اختلاف معنی داری از سطح سرمی ویتامین D بین بیماران ملاسما و گروه شاهد مشاهده شد ($P \leq 0/01$) (۱۱).

جدول شماره ۳: میانگین و انحراف معیار نتایج آزمایشات تیروئید و ویتامین D به تفکیک محل درگیری بالینی

	محل درگیری بالینی			
	Malar		Centrofacial	
	سطح معنی داری	میانگین رتبه	انحراف معیار $\pm$ میانگین	میانگین رتبه
Age	۸۰/۲۰	۳۰/۲۱	۳۰/۳۶ $\pm$ ۵۶/۷	۲۳/۲۰
TSH	۷۷/۹۰	۶۰/۱۹	۴۵/۲ $\pm$ ۷۹/۱	۸۰/۲۰
T3	۳۱۵/۰	۳۰/۱۷	۳۸/۱ $\pm$ ۵۶/۰	۵۷/۲۱
T4	۵۷۴/۰	۳۰/۲۲	۴۱/۷ $\pm$ ۰/۳۳	۹۰/۱۹
Anti-TPO	۷۹۱/۰	۶۵/۱۹	۵۱/۲۸ $\pm$ ۰/۳۴	۷۸/۲۰
Vitamin-D	۳۳۲/۰	۳۵/۲۳	۰/۲۲ $\pm$ ۸۳/۹	۵۵/۱۹

جدول شماره ۴: فراوانی و درصد فراوانی محل درگیری بالینی

محل بالینی	تعداد (درصد)	
	سطح معنی داری	
Centrofacial	۳۰ (۷۵)	
Malar	۱۰ (۲۵)	
Mandibular	۰ (۰)	
کل	۴۰ (۱۰۰)	

در مطالعه Xu و همکاران اختلاف معنی داری در میانگین مقادیر سطح سرمی ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D بین گروه بیماران و گروه کنترل یافت نشد (۱۰). این یافته با نتایج بررسی مطالعه حاضر همسو بود ($P > 0/05$) (جدول شماره ۵). به نظر می رسد این نتیجه با توجه به اقلیم مشابه چین و مازندران که آب و هوا در اکثر روزهای سال ابری می باشد و موجب افزایش شیوع کمبود ویتامین D می شود، می تواند قابل توجه باشد. البته فرض بر این است که رژیم غذایی مشابه مردم این دو منطقه که غذای غالب آن ها برنج و غذاهای دریایی می باشد نیز، در این نتیجه بی تاثیر نبوده است.

جدول شماره ۵: میانگین و انحراف معیار نتایج آزمایشات تیروئید و ویتامین D

سطح معنی داری	گروه					
	مورد			شاهد		
	کل	انحراف معیار $\pm$ میانگین	میانگین رتبه	انحراف معیار $\pm$ میانگین	میانگین رتبه	انحراف معیار $\pm$ میانگین
TSH (mIU/L)	۴۵۰/۰	۸۲/۱	۴۵/۲	۴۶/۴۲	۸۲/۲ $\pm$ ۳۲/۲	۵۴/۳۸
T3 (nmol/L)	۰۱۵/۰	۲۳/۴	۰۳/۲	۷۸/۴۶	۷۷/۲ $\pm$ ۸۸/۵	۲۲/۳۴
T4 (μ g/dl)	۰۵۵/۰	۳۵/۹	۶/۱۳	۵۴/۴۶	۹۵/۶ $\pm$ ۵۷/۲	۴۶/۳۴
Anti-TPO (IU/ml)	۱۲۲/۰	۶۶/۱۰۶	۸۲/۴۲	۵۱/۴۴	۰۴/۷۳ $\pm$ ۰/۸۱۴۵	۴۹/۳۶
Vitamin-D (ng/mL)	۱۲۷/۰	۴۴/۹	۳۳/۲۱	۵۴/۳۶	۷۱/۱۹ $\pm$ ۳۸/۱۰	۴۶/۴۴

مطالعه Chaitanya و همکاران، ارتباط معنی داری بین ملاسما و پریدنتیت با ناهنجاری های ویتامین D نشان داد ($P < 0/05$) (۱۲). در مطالعه Ekiz و همکاران نیز میانگین سطح سرمی ویتامین D در بیماران روزاسه و گروه شاهد اختلاف آماری معنی داری داشت (۱۳). نتایج این مطالعات با بررسی های انجام گرفته در مطالعه حاضر همسو نبود. با توجه به این که در کشور ایران، کمبود ویتامین D در خانم ها با توجه به نحوه پوشش آن ها شیوع بالایی دارد و اکثر بانوان ایرانی دچار این اختلال هستند، و مطالعه حاضر فقط روی خانم ها انجام شد، این اختلاف نتیجه قابل توجه باشد. همچنین تاثیر اقلیم مازندران در افزایش بروز کمبود ویتامین D و ایجاد بایس در نتیجه مطالعه حاضر را نیز باید در نظر داشت. از دیگر مواردی که مورد توجه قرار گرفته است، میزان اثربخشی و efficacy قرص های ویتامین D موجود در استان می باشد.

پیشنهاد می گردد مطالعات بعدی به صورت مولتی ستر انجام گیرد تا مواردی اعم از اقلیم آب و هوایی یک منطقه باعث ایجاد بایس در نتیجه مطالعه نشود. همچنین پیشنهاد می شود در مطالعه کارآزمایی بالینی، بیماران مبتلا به ملاسما که دارای اختلالات تیروئیدی اند، تحت درمان بیماری تیروئید قرار گرفته و پاسخ به درمان بالینی ضایعات پوستی بررسی شود.

References

1. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment cell Melanoma Res* 2015; 28(6): 648-660.
2. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(5): 315-331.
3. King RA, Oetting WS. Disorders of melanocytes. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGrawHill; 1999. P. 996-1000.
4. Niepomnische H, Amad RH. Skin disorders and thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 2001; 24(8): 628-638.
5. Abdel-Malek ZA. Endocrine factors as effectors of integumental pigmentation. *Dermatologic clinics* 1988; 6(2): 175-183.
6. Yazdanfar A, Hashemi B. Association of melasma with thyroid autoimmunity: a case-control study. *Iranian Journal of Dermatology* 2010; 13(2): 51-53.
7. Rostami Mogaddam M, Iranparvar Alamdari M, Maleki N, Safavi Ardabili N, Abedkouhi S. Evaluation of autoimmune thyroid disease in melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2015; 14(2): 167-171.
8. Lutfi Rj, Fridmanis M, Misiunas Al, Pafume O, Gonzalez Ea, Villemur Ja, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1985; 61(1): 28-31.
9. Kiani A, Ahmari M, Rezvan Far MR. Association of melasma with thyroid disorders: A case-control study. *Iranian Journal of Dermatology* 2006; 9(2-36): 154-158.
10. Xu X, Fu W-W, Wu W-Y. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in Chinese patients with vitiligo: a case-control study. *PloS One* 2012; 7(12): e52778.
11. Abdalla MA, Nayaf MS, Hussein SZ. Evaluation of Vitamin D in Melasma Patients. *Revista Romana de Medicina de Laborator* 2019; 27(2): 219-221.
12. Chaitanya NC, Priyanka DR, Madireddy N, Priyanka JN, Ramakrishna M, Ajay M, et al. Melasma Associated with Periodontitis, Anemia, and Vitamin D Abnormalities: A Chance Occurrence or a Syndrome. *J Contemp Dent Pract* 2018; 19(10): 1254-1259.
13. Ekiz Ö, Balta I, Şen BB, Dikilitaş MC, Özüguz P, Rifaioğlu EN. Vitamin D status in patients with rosacea. *Cutan ocul Toxicol* 2014; 33(1): 60-62.