

# پیامدهای مادری و جنینی بارداری دوقلویی با یک جنین زنده و طبیعی همراه با یک جزء مولار: مرور سیستماتیک و متاآنالیز

دکتر فرناز صحاف<sup>۱</sup>، دکتر مرتضی قوجازاده<sup>۲</sup>، دکتر شمسعی عباسعلیزاده<sup>۳</sup>،  
دکتر آینور طهماسبی<sup>۴</sup>

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان الزهراء تبریز، تبریز، ایران.
۲. دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۳. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۴. دستیار تخصصی گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۶/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۲۳

## خلاصه

**مقدمه:** بارداری مولار همراه با یک جنین زنده، رخداد نادری محسوب نمی شود و میزان بقای جنین زنده همراه مول متغیر است و بستگی به عوارض جزء مولی دارد. بارداری مولی برای مادر عوارضی نظیر پره اکلامپسی، خونریزی، اختلالات تیروئیدی و بیماری تروفوبلاستیک پابرجای بارداری به همراه دارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی پیامدهای مادری و جنینی بارداری مولار همراه با یک جنین زنده انجام شد تا تصمیم گیری در مورد ختم بارداری با وجود یک جنین زنده و قابل رشد یا ادامه آن با قبول عوارض احتمالی را در آینده تسهیل نماید.

**روش کار:** برای دستیابی به مقالات، تمامی مقالات انتشار یافته در این مورد در سال های ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۲ با استفاده از جستجوی نظام مند از پایگاه های اطلاعاتی: Embase، IranMedex، Google scholar، PubMed، MedLine، Magiran، SID، science Direct، IranDoc و MedLib جستجو و استخراج شد و پس از ارزیابی، در نهایت داده های ۲۹ مقاله توسط نرم افزار آماری CMA2 مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

**یافته ها:** نتایج آنالیز آماری داده ها نشان داد که در حاملگی های دوقلویی با یک جنین زنده و یک جزء مولی، تولد جنین زنده با میزان بروز ۰/۲۰۴ از بیماری تروفوبلاستیک پابرجای بارداری با میزان وقوع ۰/۱۸۶ بیشتر است. میزان وقوع عارضه خونریزی ۰/۲۵۸ و پره اکلامپسی ۰/۲۱۱ بود.

**نتیجه گیری:** در این مطالعه میزان تولد جنین زنده، بیشتر از بیماری تروفوبلاستیک پابرجای بارداری بود. بیشترین عارضه خونریزی بود و پس از خونریزی، پره اکلامپسی بیشترین شیوع را داشت.

**کلمات کلیدی:** بارداری دوقلویی، حاملی مولار، مول هیداتیفرم کامل، مول هیداتیفرم ناقص

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر آینور طهماسبی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۹۱۴۳۱۵۳۰۴۸؛ پست الکترونیک: aynour@yahoo.com

## مقدمه

اصطلاح بیماری تروفوبلاستیک بارداری به طیفی از تومورهای جفتی مرتبط با بارداری اطلاق می شود که به دو دسته تومورهای مولی و غیر مولی تقسیم می شوند. تومورهای غیر مولی تحت عنوان نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری گروه بندی می شوند و شامل مول مهاجم، کوریوکارسینوما، تومور تروفوبلاستیک جایگاه جفت و تومور تروفوبلاستیک اپی تلیوئید می باشند. مول هیداتیفرم شامل مول کامل و مول ناقص می باشد. ساختار کروموزومی مول های کامل، دیپلوئید است و منشأ پدری دارد. در روندی که آندروژنز نامیده می شود، یک اسپرم هاپلوئید تخمک را بارور می کند و همین اسپرم بعد از میوز، کروموزوم های خود را دو برابر می کند. کروموزوم های تخمک یا وجود ندارند یا غیر فعال هستند. کاریوتایپ مول های ناقص به طور بارز تری پلوئید است. ساختار کروموزومی از یک مجموعه هاپلوئید مادری و دو مجموعه هاپلوئید پدری تشکیل می شود. در مول ناقص اگر جنین وجود داشته باشد، به صورت تریپلوئید و دچار ناهنجاری های متعدد است. میزان بروز بارداری مولار در مناطق مختلف دنیا متفاوت است. میزان بروز مول کامل، ۱ مورد در هر ۱۹۴۵ بارداری و مول ناقص، ۱ مورد در هر ۶۹۵ بارداری می باشد. بارداری دوقلویی که متشکل از یک بارداری مولی دیپلوئید کامل و یک بارداری طبیعی است، رخداد نادری محسوب نمی شود و میزان بقای جنین طبیعی همراه، متغیر است. در مطالعه یرسلف و همکاران (۱۹۹۱) از بین ۱۱۳ مورد از بارداری های دوقلویی با یک جنین زنده و یک جزء مولی (۴۵٪) تا ۲۸ هفته پیشرفت کردند و از این تعداد، نوزاد (۷۰٪) زنده متولد شد (۱). زنان مبتلا به این نوع بارداری در مقایسه با زنان مبتلا به مول ناقص، در مراحل بعدی بیشتر در معرض خطر ابتلاء به نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری قرار دارند. با این وجود، چنین به نظر می رسد که میزان این خطر بیشتر از مول های کامل تک قلویی نیست. در مطالعه سایبر و همکاران (۱۹۷۵)، در بررسی ۷ مورد از بارداری های دوقلویی

با یک جنین زنده و یک جزء مولی، ۲۱٪ از بارداری هایی که در مراحل بعدی به آن ها خاتمه داده نشده بود، به دلیل بیماری پابرجا به شیمی درمانی نیاز پیدا کردند. این میزان با درصد زنانی که به بارداری آنها خاتمه داده شده بود (۱۶٪)، تفاوت چندانی نداشت (۲). در مطالعه جونز و همکاران (۱۹۷۵) مول هیداتیفرم همراه با یک بارداری طبیعی را یک پدیده نادر با میزان شیوع ۱ مورد در هر ۲۲۰۰۰ بارداری توصیف کردند (۲). تشخیص بارداری مولار همراه بارداری طبیعی، در سه ماه اول مشکل است و سونوگرافی، تغییرات مولی را در بیش از ۴۰٪ موارد نشان نمی دهد (۳). مول کامل از یک تخمک خالی که توسط یک اسپرم بارور شده منشأ می گیرد و سپس اسپرم، محتوای کروموزومی خود را دو برابر می کند. مول های هیداتیفرم کامل، معمولاً کاریوتایپ XX ۴۶ دارند، اما حدود ۱۰٪ آن ها، کاریوتایپ XY ۴۶ دارند. کروموزوم ها، کاملاً منشأ پدری دارند. مول های ناقص، کاریوتایپ تریپلوئید دارند (۶۹ کروموزوم) و مجموعه هاپلوئید اضافی، معمولاً از پدر منشأ می گیرد. اگر همراه مول ناقص، جنین وجود داشته باشد، معمولاً دارای خصوصیات تریپلوئیدی از قبیل عقب ماندگی رشد و هیدروسفالی خواهد بود (۴).

سه نوع حاملگی، منجر به ایجاد حاملگی با جنین زنده و همراه جفت مولار می شود که شامل ۱- حاملگی دوقلویی دی زیگوت با مول کامل و جنین زنده نرمال، ۲- مول ناقص و ۳- تخمک پوچ با تغییرات هیدروپتیک منتشر و یک جنین نرمال می باشد. از نظر بالینی، در حاملگی های چندقلویی، افتراق بین همراهی مول کامل یا ناقص اهمیت زیادی دارد، چون در مول های ناقص همراه جنین زنده، احتمال ناهنجاری های جنینی و عقب افتادگی رشد به دلیل تریزومی وجود دارد (۵ و ۹). خطرات حاملگی مولی همراه حاملگی زنده شامل: خونریزی حین بارداری، پره اکلامپسی، سقط، پره ترم لیبر، بیماری پابرجای تروفوبلاستیک و پرکاری تیروئید می باشد. احتمال به دنیا آمدن یک نوزاد زنده و سالم در حاملگی ها مولار دوقلویی با یک جنین زنده وجود دارد. در مطالعه

استفاده شد.

### Twin pregnancy AND molar pregnancy, molar pregnancy with normal fetus, Molar pregnancy with coexisting alive fetus

در نهایت رفرانس های به کار برده شده در مقالات جهت دسترسی به سایر مطالعات مرتبط مورد بررسی قرار گرفت.

در مرحله دوم (بررسی و گزینش مقالات) چکیده تمامی مقالات جستجو شده (۳۰۰ مقاله) به همراه متن کامل آن ها جمع آوری شد. جهت ارزیابی کیفیت مقالات انتخاب شده و به حداقل رساندن سوگیری، بررسی و انتخاب مقالات مرتبط و استخراج آن ها توسط دو ارزیاب به صورت جداگانه و با استفاده از چک لیست کنسورت<sup>۲</sup> (CONSORT<sup>۳</sup>) (ویرایش ۲۰۱۰) انجام شد.

موارد مورد اختلاف بین دو ارزیاب به فرد سوم ارجاع داده شد. در نهایت میزان توافق بالای ۸۰٪ میان محققین، معیار ورود به مطالعه در نظر گرفته شد.

در مرحله سوم (بررسی معیارهای ورود و خروج) مقالات غیر مرتبط با موضوع و میزان توافق زیر ۸۰٪، مقالات تکراری و جزء معیارهای خروج در نظر گرفته شدند و مقالات توصیفی که پیامدهای مادری و جنینی بارداری های دوقلویی با یک جزء مولار و یک جنین زنده را شامل می شدند، وارد مطالعه شدند.

در نهایت ۲۹ مقاله توصیفی فارسی و انگلیسی که پیامدهای مادری و جنینی بارداری های دوقلویی با یک جنین زنده و یک جزء مولی را در بازه زمانی ۲۰۱۲-۱۹۸۰ مورد بررسی قرار داده بودند، وارد مطالعه شدند و مطالعات شامل مول ناقص تک قلوبی به همراه جنین تریپلوئید و مرگ داخل رحمی جنین قبل از تشخیص از مطالعه خارج شدند.

در مرحله چهارم (آنالیز آماری)، اطلاعات لازم برای تمامی مقالات استخراج شد که در جدول ۱ نشان داده شده است. داده های مورد نیاز در قسمت مرور نظام مند

فیشمن و همکاران (۱۹۹۸) گزارش شد که یک جنین زنده ۲۶ هفته با وزن ۸۹۵ گرم متولد شده است (۶). در مطالعه کاجی و همکاران (۱۹۷۷) نیز یک جنین ۳۲ هفته با وزن ۱۵۰۰ گرم متولد شده است (۸).

با توجه به این که تاکنون مطالعه ای سیستماتیک و جامع در مورد پیامدهای جنین بارداری هایی صورت نگرفته است، تصمیم گیری در مورد ادامه و یا ختم این نوع بارداری ها مشکل است. در رفرانس های علمی زنان و مامایی مانند ویلیامز، این بارداری ها را می توان ادامه داد، ولی در مطالعات مختلف اثرات زیان باری برای این شیوه ذکر شده است. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی پیامدهای جنینی و مادری بارداری دوقلویی با یک جنین زنده و طبیعی همراه با یک جزء مولار انجام شد تا تصمیم گیری در مورد ادامه درمان این نوع بارداری ها را در آینده آسان تر سازد.

### روش کار

این مطالعه مروری طی سال های ۹۳-۱۳۹۲ بر اساس پروتکل مقالات مروری سیستماتیک در مراقبت های سلامت انجام شد. برای انجام مطالعه، ۴ مرحله شامل طراحی و استراتژی جستجو، جمع آوری مقالات و بررسی سیستماتیک آن ها، بررسی معیارهای ورود و خروج و در نهایت آنالیز آماری داده ها انجام شد.

در مرحله اول (طراحی و استراتژی جستجو) جهت جستجوی مقالات مرتبط، پایگاه های اطلاعاتی Embase، IranMedex، Google Scholar، PubMed، Magiran، MedLine، science Direct، SID و MedLib به صورت استراتژیک جستجو شدند. استراتژی جستجو در هر پایگاه با استفاده از روش های جستجوی بولین و فیلدی، بریده نویسی و مجموعه سازی و محدودیت به زبان انگلیسی با استفاده از اصلاح نامه<sup>۱</sup> Mesh و با همکاری یک دستیار تخصصی زنان و زایمان و یک کتابدار بالینی طراحی شد. استراتژی جستجو برای همه پایگاه ها مشابه با استراتژی زیر بود که برای PubMed طراحی گردید و از کلمات کلیدی زیر

<sup>۱</sup> medical subject headings

۲ مجموعه ای مبتنی بر شواهد است که توصیه هایی جهت گزارش کارآزمایی های بالینی تصادفی ارائه می دهد.

<sup>۳</sup> consolidated standards of reporting trials

با استفاده از جدول طراحی شده در محیط نرم افزاری Excel استخراج و خلاصه شد. داده های استخراج شده وارد نرم افزار آماری CMA2 (Comprehensive Meta Analysis) شد و از

نمودار Forest برای نمایش داده ها با فاصله اطمینان ۹۵٪ استفاده شد. همچنین برای بررسی وضعیت سوء گیری انتشار مطالعات از نمودار Funnel استفاده شد.

جدول ۱- مشخصات مقالات بررسی شده در مطالعه (تعداد=۲۹)

نویسنده اول	محل انجام مطالعه	تاریخ انتشار	درصد فراوانی پره اکلامپسی	درصد فراوانی تولد جنین زنده	درصد فراوانی بیماری پایداری تروفوبلاستیک خونریزی	درصد فراوانی
Abdolk arim	مصر	۲۰۱۲	٪۲۵	۰	۰	٪۲۵
Marcore lles	فرانسه	۲۰۰۴	٪۷۵	٪۵۰	٪۵۰	٪۷۵
Malhotra	هند	۲۰۰۰	٪۵۰	۰	۰	٪۵۰
Kashim oro	ژاپن	۲۰۰۰	٪۵۰	۰	٪۵۰	٪۵۰
Matsui	ژاپن	۱۹۹۹	۰	٪۵۰	٪۲۵	۰
Kimura	ژاپن	۱۹۹۸	٪۱۰	۰	۰	٪۱۰
William	امریکا	۲۰۱۰	۰	٪۲۰	۰	۰
Hamano ue	ژاپن	۲۰۰۵	۰	٪۲۰	۰	۰
Geralyn	امریکا	۲۰۰۵	۰	٪۱۰۰	۰	۰

## یافته ها

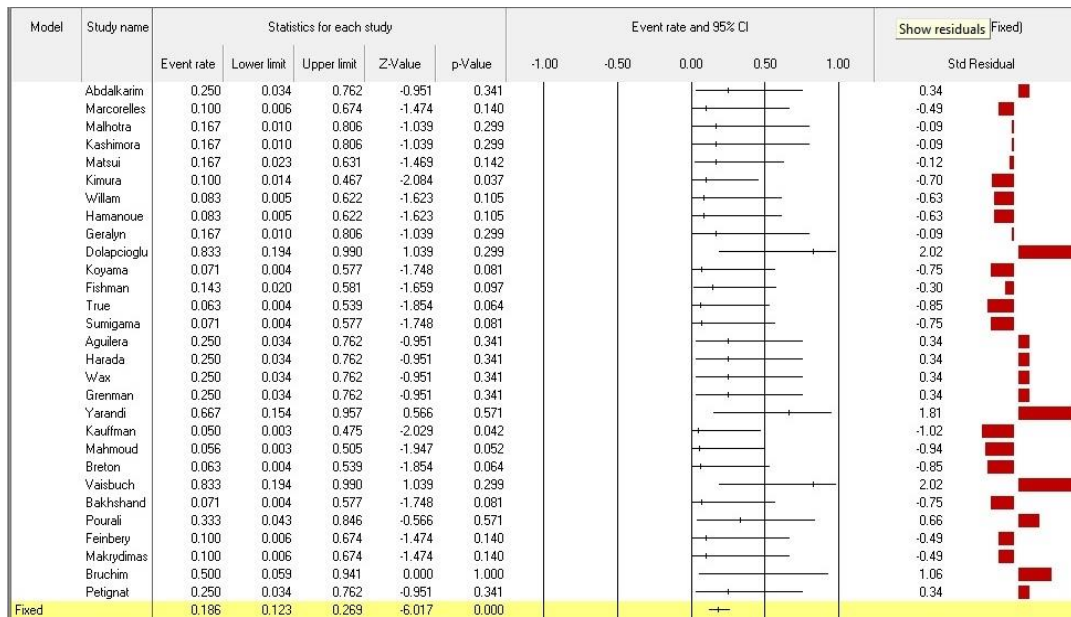
میانگین سنی مادران  $28/54 \pm 6/64$  سال بود. کمترین سن ۱۸ سال و بیشترین سن ۴۸ سال بود. پره اکلامپسی در ۱۳ نفر (٪۴۲/۹) از بیماران ایجاد شد. ۲۸ نفر (٪۵۷/۱) از مادران، خونریزی حین بارداری داشتند. هیپرتیروئیدی در ۵ نفر (٪۱۰/۲) بیماران مشاهده شد. مرگ داخل رحمی جنین در ۶ نفر (٪۱۲/۲) از بیماران اتفاق افتاد. زایمان زودرس در ۹ نفر (٪۲۲/۴) از بیماران ایجاد شد. کورتاژ تخلیه ای رحم در ۲۰ نفر (٪۴۰/۸) بیماران انجام گرفت. زایمان ۱۲ نفر (٪۲۴/۵) از بیماران به صورت طبیعی و ۲۳ نفر (٪۳۶/۷) به روش سزارین بود.

تمام بیماران پس از ختم بارداری تحت پیگیری با تیتراژ BETHA-hcG قرار گرفته بودند و در صورت تشخیص بیماری پایداری، بررسی های تکمیلی از جمله رادیو گرافی قفسه سینه انجام شده بود. تمام بیماران تا کسب نتایج منفی تست بتا، تحت پیگیری قرار گرفته بودند. بر اساس نتایج به دست آمده از پیگیری بیماران،

بیماری تروفوبلاستیک پایداری در ۱۷ نفر (٪۳۵/۷) از بیماران ایجاد شد و در ۴۹ نفر (٪۶۵/۳)، هیچ موردی از بیماری تروفوبلاستیک پایداری بارداری یا متاستاز مشاهده نشد. در مجموع، ۱۶ نفر (٪۳۲/۷) بیماران تحت شیمی درمانی قرار گرفتند. هیستریکتومی در ۵ نفر (٪۱۰/۲) از بیماران انجام شد. تمام موارد هیستریکتومی، حین سزارین و به صورت پروفیلاکتیک انجام شد. تنها در سه مورد از بیماران، بیماری پایداری متاستاز ریوی مشاهده شد. تمامی بیماران درمان شده تا ۲ سال بعد از درمان تحت پیگیری قرار گرفتند. هیچ گونه مورتالیتی مادری در پیگیری مادران مشاهده نشد. تولد جنین زنده در ۲۰ نفر (٪۴۰/۸) از بیماران مشاهده شد. کمترین سن تولد جنین زنده ۲۴ هفته و بالاترین سن ۴۱ هفته بود. میانگین سن نوزادان متولد شده ۳۵ هفته بود. تنها یک مورد، هیپوتیروئیدی مادرزادی در جنین بعد از تولد مشاهده شد که با تحت نظر گرفتن نوزاد برطرف شد. اولیگوهایدروآمنیوس نیز تنها در یک مورد در هفته ۳۵ بارداری مشاهده شد که بعد از ختم بارداری در پیگیری نوزاد عارضه خاصی گزارش نشد.

که به بارداری آن ها در سه ماهه اول یا دوم خاتمه داده شده بود. وقوع بیماری تروفوبلاستیک پایدار بارداری بر اساس مدل فیکس،  $0/186$  با فاصله اطمینان  $95\%$  (کران پایین  $0/123$  و کران بالا  $0/269$ ) برآورد شد ( $Qvalue=27/45$ ,  $df=28$ ,  $p<0/001$ ) (نمودار ۱).

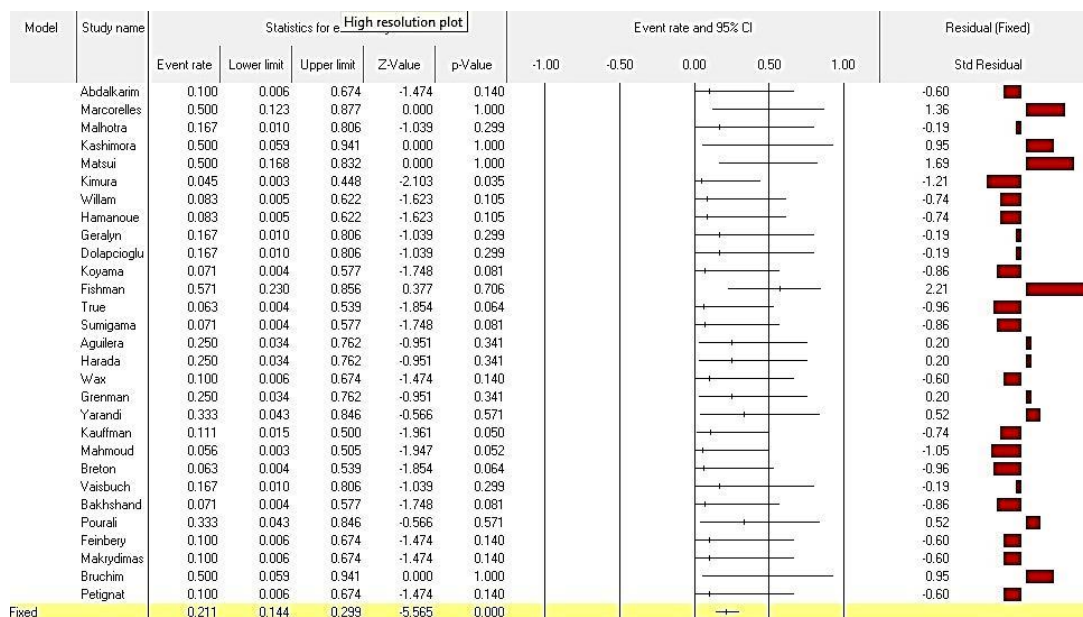
همچنین یک مورد عقب ماندگی رشد داخل رحمی جنین در هفته ۳۶ بارداری مشاهده شد که در پیگیری بعد از تولد، عارضه خاصی گزارش نشد. در ۱۱ نفر ( $30/6\%$ ) از بیماران، بارداری با استفاده از روش های کمک باروری انجام گرفت. نتایج نشان داد که  $46\%$  از افرادی که به بیماری تروفوبلاستیک پایدار مبتلا شده بودند، افرادی بودند



نمودار ۱- وقوع بیماری تروفوبلاستیک پایدار بارداری با فاصله اطمینان  $95\%$  (بر اساس مدل ثابت)

وقوع پره اکلامپسی بر اساس مدل فیکس  $0/211$  با فاصله اطمینان  $95\%$  (کران پایین  $0/144$  و کران بالا  $0/299$ ) برآورد شد ( $Qvalue=109/6$ ,  $df=28$ ,  $p<0/001$ ) (نمودار ۲).

وقوع پره اکلامپسی بر اساس مدل فیکس  $0/211$  با فاصله اطمینان  $95\%$  (کران پایین  $0/144$  و کران بالا  $0/299$ ) برآورد شد ( $Qvalue=109/6$ ,  $df=28$ ,  $p<0/001$ ) (نمودار ۲).



نمودار ۲- وقوع پره اکلامپسی با فاصله اطمینان  $95\%$  (بر اساس مدل ثابت)

وقوع خونریزی بر اساس مدل فیکس ۰/۲۵۸ با فاصله اطمینان ۹۵٪ (کران پایین ۰/۱۸۲ و کران بالا ۰/۳۵۴) (نمودار ۳).  
 برآورد شد (Qvalue=۵۰۶/۳۴، df=۲۸، p<۰/۰۰۱).

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI					Residual (Fixed)	
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1.00	-0.50	0.00	0.50	1.00	Std Residual	
	Abdalkarim	0.250	0.034	0.762	-0.951	0.341						-0.04	
	Marcocelles	0.750	0.238	0.966	0.951	0.341						1.90	
	Malhoira	0.500	0.059	0.941	0.000	1.000						0.76	
	Kashimora	0.500	0.059	0.941	0.000	1.000						0.76	
	Matsui	0.071	0.004	0.577	-1.748	0.081						-1.04	
	Kimura	0.100	0.014	0.467	-2.084	0.037						-1.11	
	Willam	0.083	0.005	0.622	-1.623	0.105						-0.92	
	Hamanoue	0.083	0.005	0.622	-1.623	0.105						-0.92	
	Gerilyn	0.167	0.010	0.806	-1.039	0.299						-0.36	
	Dolapcioglu	0.833	0.194	0.990	1.039	0.299						1.74	
	Koyama	0.071	0.004	0.577	-1.748	0.081						-1.04	
	Fishman	0.714	0.327	0.928	1.095	0.273						2.45	
	True	0.143	0.020	0.581	-1.659	0.097						-0.70	
	Sumigama	0.167	0.023	0.631	-1.469	0.142						-0.52	
	Agulera	0.250	0.034	0.762	-0.951	0.341						-0.04	
	Harada	0.250	0.034	0.762	-0.951	0.341						-0.04	
	Wax	0.100	0.006	0.674	-1.474	0.140						-0.78	
	Grenman	0.250	0.034	0.762	-0.951	0.341						-0.04	
	Yarandi	0.667	0.154	0.957	0.566	0.571						1.45	
	Kaufman	0.050	0.003	0.475	-2.029	0.042						-1.32	
	Mahmoud	0.056	0.003	0.505	-1.947	0.052						-1.24	
	Breton	0.143	0.020	0.581	-1.659	0.097						-0.70	
	Vaisbuch	0.500	0.059	0.941	0.000	1.000						0.76	
	Balkhsand	0.167	0.023	0.631	-1.469	0.142						-0.52	
	Pourali	0.333	0.043	0.846	-0.566	0.571						0.30	
	Feinbery	0.250	0.034	0.762	-0.951	0.341						-0.04	
	Makrydimas	0.250	0.034	0.762	-0.951	0.341						-0.04	
	Bruchim	0.500	0.059	0.941	0.000	1.000						0.76	
	Pelignat	0.100	0.006	0.674	-1.474	0.140						-0.78	
Fixed		0.258	0.182	0.354	-4.573	0.000							

نمودار ۳- وقوع خونریزی با فاصله اطمینان ۹۵٪ (بر اساس مدل ثابت)

وقوع تولد نوزاد زنده بر اساس مدل فیکس ۰/۲۰۴ با فاصله اطمینان ۹۵٪ (کران پایین ۰/۱۴۰ و کران بالا ۰/۲۸۰) (نمودار ۴).  
 برآورد شد (Qvalue=۳۰۲/۳۴، df=۲۸، p<۰/۰۰۱).

Model	Study name	Statistics for each study					Event rate and 95% CI					Residual (Fixed)	
		Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-1.00	-0.50	0.00	0.50	1.00	Std Residual	
	Marcocelles	0.500	0.123	0.877	0.000	1.000						1.40	
	Malhoira	0.167	0.010	0.806	-1.039	0.299						-0.16	
	Kashimora	0.167	0.010	0.806	-1.039	0.299						-0.16	
	Matsui	0.333	0.084	0.732	-0.800	0.423						0.80	
	Kimura	0.045	0.003	0.448	-2.103	0.035						-1.18	
	Willam	0.200	0.027	0.691	-1.240	0.215						-0.03	
	Hamanoue	0.200	0.027	0.691	-1.240	0.215						-0.03	
	Gerilyn	0.833	0.194	0.990	1.039	0.299						1.94	
	Dolapcioglu	0.500	0.059	0.941	0.000	1.000						0.97	
	Koyama	0.071	0.004	0.577	-1.748	0.081						-0.83	
	Fishman	0.286	0.072	0.673	-1.095	0.273						0.55	
	True	0.143	0.020	0.581	-1.659	0.097						-0.41	
	Sumigama	0.071	0.004	0.577	-1.748	0.081						-0.83	
	Agulera	0.250	0.034	0.762	-0.951	0.341						0.23	
	Harada	0.100	0.006	0.674	-1.474	0.140						-0.57	
	Wax	0.250	0.034	0.762	-0.951	0.341						0.23	
	Grenman	0.100	0.006	0.674	-1.474	0.140						-0.57	
	Yarandi	0.125	0.007	0.734	-1.287	0.198						-0.39	
	Kaufman	0.111	0.015	0.500	-1.961	0.050						-0.70	
	Mahmoud	0.125	0.017	0.537	-1.820	0.069						-0.56	
	Breton	0.063	0.004	0.539	-1.854	0.064						-0.94	
	Vaisbuch	0.500	0.059	0.941	0.000	1.000						0.97	
	Balkhsand	0.071	0.004	0.577	-1.748	0.081						-0.83	
	Pourali	0.125	0.007	0.734	-1.287	0.198						-0.39	
	Feinbery	0.100	0.006	0.674	-1.474	0.140						-0.57	
	Makrydimas	0.250	0.034	0.762	-0.951	0.341						0.23	
	Bruchim	0.833	0.194	0.990	1.039	0.299						1.94	
	Pelignat	0.100	0.006	0.674	-1.474	0.140						-0.57	
Fixed		0.204	0.140	0.289	-5.823	0.000							

نمودار ۴- وقوع تولد نوزاد زنده با فاصله اطمینان ۹۵٪ (بر اساس مدل ثابت)

## بحث

مطالعه مروری سیستماتیک حاضر نشان داد که میزان تولد جنین زنده در بارداری های دوقلویی با یک جنین زنده و یک جزء مولی، از میزان بروز بیماری تروفوبلاستیک پابرجای بارداری بیشتر است. بیماری تروفوبلاستیک پا بر جای از خطرناک ترین عارضه بارداری های مولار می باشد. همچنین در این مطالعه بیش ترین عارضه، خونریزی حین بارداری و سپس پره اکلامپسی بود.

در بارداری های همراه با مول کامل در مقایسه با مول ناقص، میزان بروز عواقب بدخیم بیشتر است. در اکثر مطالعات مشاهده شده است که در ۲۰-۱۵ درصد مول های کامل، بیماری تروفوبلاستیک پابرجای بارداری وجود دارد. نکته جالب این که با تخلیه زودتر مول، از این خطر کاسته نمی شود. در مول ناقص خطر بیماری تروفوبلاستیک پابرجا به مراتب کمتر است. علاوه بر این در مول ناقص، بیماری تروفوبلاستیک پابرجا به ندرت از نوع کوریوکارسینوم است (۱). مول کامل و ناقص هر دو می توانند در همراهی با یک جنین زنده در بارداری دوقلویی مشاهده شوند. در مول ناقص، معمولاً جنین تریپلوئید با ناهنجاری های متعدد وجود دارد که افتراق آن از یک بارداری دوقلویی با یک جنین سالم و زنده بسیار مهم است (۵).

در مطالعه هارادا و همکاران (سال ۱۹۹۷) افتراق مول ناقص تک قلوبی از بارداری دوقلویی مولار در مرحله اول با توجه به یافته های سونوگرافیک انجام شد و بعد از ختم بارداری از یافته های پاتولوژیک و مولکولی جهت افتراق این دو استفاده شد. اگر چه همراهی مول ناقص با یک جنین زنده و سالم در یک بارداری دوقلویی نادر است، ولی تشخیص آن اهمیت زیادی دارد؛ چرا که جنین همراه مول ناقص در بارداری تک قلوبی، تریپلوئید بوده و ناهنجاری های متعدد دارد (۱۸). پورعلی و همکاران (۲۰۰۵) یک مورد بارداری دوقلویی با جنین زنده، نرمال و مول ناقص گزارش کردند که به دلیل خونریزی، بارداری خاتمه داده شد (۱۳). در مقاله بخشاننده و همکاران (۲۰۱۴) بارداری دوقلویی با یک جنین سالم و مول ناقص گزارش شد

که به دلیل پره اکلامپسی، ختم بارداری داده شد (۱۲). در مطالعه ویلیام و همکاران (۲۰۱۰) موردی از بارداری دوقلویی دی زیگوت با یک جنین نرمال و یک مول ناقص همراه با جنین گزارش شد که جنین مذکور در هفته ۱۲ بارداری دچار مرگ داخل رحمی شد. بارداری تا هفته ۲۸ ادامه یافت و در این هفته به دلیل عود نفروپاتی قبلی مادر، ختم بارداری به روش سزارین انجام و جنین سالم و زنده متولد شد. در بررسی های بعدی مشخص شد جنینی که دچار مرگ داخل رحمی شده، تریپلوئید بوده است (۱۴). مول های کامل از قابلیت تهاجم و انتشار برخوردار بودند. بعد از تخلیه مول در ۱۵٪ بیماران تهاجم موضعی و در ۴٪ متاستاز رخ می دهد (۵).

مطالعه سیچی و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد ۶۰٪ بارداری های دوقلویی مولار در مراحل زودرس بارداری به دلیل مرگ جنین یا عوارض ناشی از جزء مولی خاتمه می یابند و ۲۱٪ این بارداری ها دچار بیماری پایدار تروفوبلاستیک بارداری می شوند (۱۶). در مطالعه استلر و همکاران (۱۹۹۴) میزان بروز تومور تروفوبلاستیک پابرجای بارداری در بارداری مولی دوقلویی ۶۰-۵۰ درصد گزارش شد (۹). در مطالعه لوکنن و همکاران (۱۹۹۷)، میزان پایین تولد جنین زنده در بارداری های دوقلویی مولار در مقابل میزان بالای بیماری تروفوبلاستیک پایدار گزارش شد (۱۵).

در مطالعه نیومن و همکاران (۲۰۰۶) ۵٪ مول های دیپلوئید، قسمتی از بارداری دوقلویی و همراه جنین زنده بودند. میزان بقای جنین طبیعی همراه متغیر است و به تشخیص یا عدم تشخیص صحیح و در صورت تشخیص به بروز یا عدم بروز مشکلات مرتبط با جزء مولی مانند پره اکلامپسی یا خونریزی بستگی دارد (۱). در مطالعه لینگ و همکاران (۲۰۰۵) میزان تولد جنین زنده در این نوع بارداری کمتر از ۵۰٪ بود و در یک سوم موارد، بیماری پابرجای تروفوبلاستیک گزارش شد (۱۱). خونریزی واژینال در بارداری مولی، شایع ترین علامتی بود که بیماران به دلیل آن برای درمان مراجعه می کردند. در گذشته خونریزی در ۹۷٪ بیماران رخ می دهد ولی در حال حاضر طبق

گزارش‌ها در ۸۴٪ بیماران رخ می‌دهد. در گذشته پره اکلامپسی در ۲۷٪ بیماران مبتلا به مول کامل مشاهده می‌شد ولی در حال حاضر فقط در ۱ مورد از ۷۴ بیمار گزارش می‌شود (۵).

در مطالعه حاضر خونریزی در ۵۱ درصد بیماران مشاهده شد که از میزان شیوع خونریزی در بارداری مولار تک‌قلویی کمتر است. پره اکلامپسی در ۴۲/۹٪ بیماران مشاهده شد که این میزان بیشتر از میزان شیوع پره اکلامپسی در بارداری مولار تک‌قلویی می‌باشد. میزان شیوع پره اکلامپسی و خونریزی حین بارداری از بارداری‌های غیر مولی بیشتر است. بیماری تروفوبلاستیک پایدار در ۳۵/۷٪ بیماران مشاهده شد که این میزان بیشتر از بارداری مولار تک‌قلویی است. با توجه به این که ۶۴٪ از افرادی که دچار بیماری پایدار شده بودند، افرادی بودند که بارداری آنان در سه ماهه اول یا دوم خاتمه داده شده بود، لذا به نظر نمی‌رسد ختم زودرس در پیشگیری از بیماری پایدار مؤثر بوده باشد. در مقابل در ۴۰/۸٪ بیماران، تولد جنین زنده مشاهده شد. کمترین سن تولد ۲۴ هفته و بیش‌ترین سن تولد ۴۱ هفته بود. میانگین سنی نوزادان متولد شده ۳۵ هفته بود. همچنین در ۳۰/۶۱ درصد از بیمارانی که تولد جنین زنده داشتند، بارداری با استفاده از روش‌های کمک باروری انجام گرفته بود. در این مطالعه ۶۴٪ از بیمارانی که بعداً به بیماری تروفوبلاستیک پایدار بارداری مبتلا شده بودند، افرادی بودند که در سه ماهه اول یا دوم به بارداری آن‌ها خاتمه داده شده بود و در ۳۰٪ از افرادی که تولد جنین زنده داشتند، بیماری تروفوبلاستیک پایدار بارداری مشاهده شده بود.

نحوه درمان و اداره بیماران با این نوع بارداری همیشه مشکل بوده است و تاکنون در متون علمی، رویکرد واحدی برای ادامه این بارداری‌ها ارائه نشده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی عوارض مادری و جنینی این نوع بارداری انجام شد تا منافع ادامه بارداری تا تولد جنین زنده در مقابل عوارض ناشی از بارداری مولار مقایسه شود. تاکنون هیچ مطالعه مروری سیستماتیک در این مورد انجام نشده بود تا منافع و

معایب درمان را بررسی و تحت متآنالیز قرار دهد. این مطالعه دارای محدودیت‌هایی از جمله عدم وجود مطالعات تحلیلی و حجم کم نمونه بود. مطالعه حاضر نشان داد که میزان تولد جنین زنده با میزان وقوع ۲۰/۴٪ بیشتر از میزان بروز بیماری تروفوبلاستیک پابرجا با میزان وقوع ۰/۱۸٪ بود و میزان وقوع پره اکلامپسی ۰/۲۱۱٪ بود. با توجه به این که ختم زود هنگام بارداری باعث کاهش میزان بیماری پابرجای تروفوبلاستیک نمی‌شود (۱۱) و ۶۴٪ از افرادی که دچار بیماری تروفوبلاستیک بارداری شده بودند بارداری آن‌ها در سه ماهه اول یا دوم خاتمه یافته بود، در نتیجه به نظر نمی‌رسد ختم زود هنگام از میزان بیماری پایدار بکاهد.

### نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه در بارداری‌های دوقلوئی که یک جنین زنده همراه یک جزء مولی وجود دارد، میزان تولد جنین زنده بیشتر از میزان وقوع بیماری تروفوبلاستیک پابرجای بارداری می‌باشد. همچنین با توجه به این که براساس نتایج حاصل از این مطالعه وقوع بیماری پایدار در افرادی که ختم زودرس بارداری داشتند کمتر نیست لذا ختم زودرس بارداری‌های دوقلوئی با یک جنین زنده و یک جزء مولار نمی‌تواند از میزان وقوع بیماری پایدار بکاهد. بر اساس نتایج این مطالعه شایع‌ترین عارضه خونریزی می‌باشد و سپس دومین عارضه شایع پره اکلامپسی است. میزان وقوع پره اکلامپسی بیشتر از بارداری‌های غیر مولی است. هیچ‌گونه عارضه نوزادی در نوزادان زنده متولد شده تا هنگام ترخیص از بیمارستان و در پیگیری‌های بعدی گزارش نشده بود. بر اساس نتایج این مطالعه رویکرد انتظاری و ادامه بارداری تا تولد جنین زنده و تحت نظر گرفتن بیمار از نظر بروز عوارض پیشنهاد می‌شود. بدیهی است که رضایت آگاهانه هر بیمار و آگاهی کامل وی از معایب و منافع این رویکرد باید در نظر گرفته شود. با توجه به فقدان مطالعات کافی در این مورد در ایران لازم است تا مطالعات توصیفی و تحلیلی به صورت هم‌گروهی یا



پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شد. بدین وسیله از همکاری این معاونت در انجام تحقیق حاضر تشکر و قدردانی می شود.

کوهورت صورت گیرد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه تخصصی بیماری های زنان و زایمان است که با حمایت معاونت پژوهشی دانشکده

## منابع

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. In: Pritchard JA, MacDonald PC, editors. 23th ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 2010. P. 258.
- Jones WB, Lauersen NH. Hydatiform mole with co-existent fetus. Am J Obstet Gynecol 1975;122(3):267-72.
- Lindholm H, Flam F . The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78(1):6-9
- Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. 15th ed. New York: LWW; 2011.p.1560
- Rice LW ,Berkowitz RS,LageJM, Goldstein DP, Bernstein MR. Persistent gestational trophoblastic tumor after partial hydatiform mole.Gynecol Oncol 1990; 36(3):358-62.
- Fishman D, Padilla L, Keh p, Cohen L, Frederiksen M, Lurain J. Management of twin pregnancies consisting of a complete hydatiform mole and normal fetus. Obstet Gynecol 1998;91(4):546-50.
- Schorge JO, Goldstein DP, Berstein MR , Berkowitz RS.Recent advances in gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 2000;45(9):692-700.
- Kajii T, Ohama K . Androgenic origin of hydatiform mole.Nature 1977; 268:633-4.
- Steller M, Genest D, Bernstein M, Lage J, Goldstein D, Berkowitz R .Natural history of twin pregnancy with complete hydatiform mole and coexisting fetus. Obstet Gynecol 1994;83(1):35-42.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. In: Pritchard JA, MacDonald PC, editors. 23th ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 2010. p. 257.
- Wee L, Jauniaux E. Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy.Prenat Diagn 2005; 25(9):772-776
- Pourali L, Ayati S, Vahidroodsari F, Javanmard M, Poursadrollah F. Incomplete molar pregnancy with live coexisting fetus: a case report. Tehran University Medical Journal 2014; 71 (12):821-4.
- Bakhshandeh N, Azarhoush R . Hydatidiform mole and surviving coexistent twin (a case report). J Gorgan Uni Med Sci 2005; 7 (2):68-70
- Copeland JW, Stank J. Dizygotic twin pregnancy with a normal fetus and a nodular embryo associated with a partial hydatiform mole. Pediatr Dev Pathol 2010; 13(6):476-80
- Luukkonen ES, Sundstorm H, Jorma P, Joupilla P. Hydatiform mole co-existent with a live fetus.Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76(4):380-1.
- Seiji S, Atsu I, Toshimichi Y, Tetsuro N, Eiko Y, Kazuhiko I, Fumitaka K. Genetically identified complete hydatiform mole coexisting with a live twin fetus:comparison with conventional diagnosis.Gynecol Obste Invest 2007; 64(4):228-311.
- Can AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Altman DG. Emprical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials:Comparison of protocols to published articles. JAMA 2002; 291(20):2457-65.
- Harada I, Tsutsumi O, Takai Y, Iida T. DNA polymorphism analysis of a case of complete hydatidiform mole coexisting with a fetus. European society for human reproduction and embryology. 1997; 11:2563-66.