

ارزیابی عوامل خطر برای حاملگی مولار کامل

دکتر مریم کاشانیان^{۱*}، دکتر حمیدرضا برادران^۲، دکتر افسانه قاسمی^۳، دکتر نسیم تیموری^۴

۱. دانشیار گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. دانشیار گروه اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴. کارورز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۱۰/۲۲

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۷/۱۹

خلاصه

مقدمه: مول کامل شایع‌ترین بیماری تروفوبلاستیک حاملگی است که میزان آن در جوامع مختلف متفاوت است و بررسی عوامل خطر بروز آن می‌تواند دلیل علت این تفاوت باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی برخی از عوامل خطر ایجاد مول کامل بود.

روش کار: این مطالعه مورد شاهدهی روی ۹۱ مورد مول کامل (گروه مورد) و ۲۹۵ مورد حاملگی ترم با نوزاد سالم (گروه شاهد) در سال ۱۳۷۹-۱۳۸۹ در بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران صورت گرفت. موارد با روش نمونه‌گیری ساده انتخاب شدند. سن مادر، پاریتی و گراویدیتی و گروه خون و Rh مادر، سابقه حاملگی مولار قبلی، ازدواج فامیلی، سابقه سقط خودبخودی، روش جلوگیری از بارداری و نژاد (افغان یا ایرانی) در دو گروه مقایسه و بررسی شد. یافته‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۶) با آزمون‌های کای دو، دقیق فیشر و رگرسیون لجستیک تحلیل شد.

یافته‌ها: سن مادر بالاتر از ۳۵ سال $OR (CI \%.۹۵) = ۲/۳ = (۱/۳-۳/۹)$ و کمتر از ۲۰ سال $OR (CI \%.۹۵) = ۱/۶ = (۱/۴-۱/۹)$ ، سابقه حاملگی مولار قبلی $OR (CI \%.۹۵) = ۵/۷ = (۱/۲-۲۵/۶)$ ، ازدواج فامیلی $OR (CI \%.۹۵) = ۱/۳ = (۱/۱-۱/۵)$ ، سابقه سقط خودبخودی قبلی $OR (CI \%.۹۵) = ۲/۱ = (۱/۷-۲/۶)$ و نژاد ایرانی $OR (CI \%.۹۵) = ۱/۹ = (۱/۵-۲/۴)$ به عنوان عوامل مستعد کننده به دست آمدند.

نتیجه‌گیری: سن مادر بالاتر از ۳۵ سال و کمتر از ۲۰ سال، سابقه حاملگی مولار قبلی، ازدواج فامیلی، سابقه سقط خودبخودی قبلی و نژاد ایرانی در مقابل نژاد افغان می‌توانند از عوامل مستعد کننده حاملگی مولار باشند.

کلمات کلیدی: ازدواج فامیلی، بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی، حاملگی مولار

سقط خودبخودی، مول کامل، نژاد

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مریم کاشانیان، بیمارستان شهید اکبرآبادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران؛ تلفن: ۰۲۱-۵۵۶۳۲۲۴۴؛
تلفن همراه: ۰۹۱۲۱۲۰۱۷۴۷؛ پست الکترونیک: maryamkashanian@yahoo.com

مقدمه

بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی (GTD)^۱ از تومورهای نادر انسانی هستند (۱) و به پرولیفراسیون غیر نرمال تروفوبلاستهای حاملگی اطلاق می‌شوند (۲) که شامل مول هیداتیفرم کامل و ناقص، تومور تروفوبلاستیک محل جفت (Placental-site trophoblastic tumor) و کوریوکارسینوما هستند. حاملگی مولار ویلوزیته غیرطبیعی جفتی است که از نظر بافت‌شناسی با پرولیفراسیون سلول‌های تروفوبلاستیک و ادم استرومای ویلوزیته همراه است و در صورتی که عناصر جنینی یا جنین در آن دیده نشود اصطلاح حاملگی مولار کامل به آن اطلاق می‌شود (۲،۱). میزان شیوع GTD و مول کامل در نواحی مختلف دنیا متفاوت است. مثلاً در نواحی از آسیا مثل ژاپن سه برابر میزان آن در اروپا یا آمریکای شمالی است (۳)، که این تفاوت در میزان شیوع ممکن است به فاکتورهای خطر بیماری مربوط باشد. مثلاً مطالعات مورد شاهدهی در ایتالیا و آمریکا نشان داده که مصرف کم کاروتن در موارد غذایی می‌تواند خطر مول کامل را زیاد کند (۵،۴،۱). با این حال در برخی مطالعات نقش مواد غذایی در خطر GTD زیر سوال است (۶). نقش گراویدیتی و مصرف قرص‌های جلوگیری از بارداری نیز در مورد مول کامل واضح نیست (۶،۲). سن مادر (۸،۷،۲،۱) و سابقه حاملگی قبلی مولار (۱۰،۹،۲) به-عنوان عوامل خطر مول کامل در نظر گرفته شده‌اند. از آنجا که مطالعه‌ای در این زمینه در ایران صورت نگرفته و مطالعات گوناگون نیز نظرات متفاوتی دارند، تعدادی از فاکتورهای متفاوت در بیماران مبتلا به مول کامل در ایران در مطالعه حاضر بررسی شده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر سن مادر، پاریتی، گراویدیتی، گروه خون و Rh مادر و سابقه حاملگی مولار قبلی، ازدواج فامیلی، سابقه سقط قبلی، استفاده از قرص جلوگیری از بارداری و نیز نژاد ایرانی و افغانی در بروز مول کامل بود.

روش کار

این مطالعه به صورت مورد شاهدهی ۱۳۷۹-۱۳۸۹ در بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران صورت گرفت. حجم نمونه توسط متخصص محترم آمار با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه ۸۵ مورد برای گروه مورد تعیین شد. ۹۱ مورد مول هیداتیفرم کامل که با پاتولوژی تشخیص آن تأیید شده بود، به عنوان مورد و ۲۹۵ مورد حاملگی نرمال که منجر به تولد نوزاد زنده سالم ترم شده بودند، به عنوان شاهد با یکدیگر مورد مقایسه قرار گرفتند. نمونه‌های پژوهش به روش ساده انتخاب شدند. تمامی موارد مورد بررسی در پرونده بیماران ثبت شده بود. پرونده‌های حاوی مورد ثبت نشده از مطالعه خارج شدند. به این ترتیب ۹۱ نمونه در گروه مورد و ۲۹۵ نمونه در گروه کنترل با یکدیگر مقایسه شدند. فاکتورهای مورد بررسی شامل سن مادر، پاریتی و گراویدیتی مادر، گروه خون و Rh مادر، سابقه حاملگی مولار قبلی، ازدواج فامیلی، سابقه سقط قبلی، استفاده از قرص جلوگیری از بارداری و نیز نژاد ایرانی و افغانی بودند. اطلاعات به-دست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. آزمون‌های کای دو و دقیق فیشر برای آنالیز داده‌ها استفاده شد و نیز نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان (CI) ۹۵٪ بر اساس مدل رگرسیون لجستیک محاسبه شد.

یافته‌ها

بیماران دو گروه از نظر سن، پاریتی، گراویدیتی، گروه خون و Rh، ازدواج فامیلی و نیز روش پیشگیری از بارداری و نژاد با یکدیگر تفاوت معنی‌دار نداشتند (جدول ۱)، ولی سابقه حاملگی مولار و سابقه سقط قبلی در بیماران مبتلا به مول بیشتر از گروه کنترل بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است (جدول ۱). در بررسی عوامل خطر برای حاملگی مولار، سن مادر بالاتر از ۳۵ سال و کمتر از ۲۰ سال، حاملگی مولار قبلی، ازدواج فامیلی، سابقه سقط قبلی و نیز نژاد ایرانی

(نسبت به افغان)، عوامل مستعد کننده برای حاملگی مولار بودند (جدول ۲) که در بین عوامل موثرتر بوده است. فوق سابقه حاملگی مولار قبلی از بین سایر عوامل

جدول ۱- مشخصات فردی بیماران مورد بررسی در مطالعه ارزیابی عوامل خطر برای حاملگی مولار کامل

مشخصات	گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	pValue
سن مادر (سال) انحراف معیار± میانگین	۲۴/۱±۶/۴	۲۴/۹±۵/۵	۰/۲۸
پاریتی	۰	۵۸(./۶۲/۴)	۱۵۷(./۶۱/۱)
	۱	۱۹(./۲۰/۴)	۴۹(./۱۹/۱)
	۲	۷(./۷/۵)	۲۶(./۱۰/۱)
	۳	۷(./۷/۵)	۱۵(./۵/۸)
	≥۴	۲(./۲/۲)	۱۰(./۳/۹)
گراویدیتی	۱	۴۱(./۴۴/۱)	۱۱۴(./۴۴/۴)
	۲	۲۵(./۲۶/۹)	۶۶(./۲۵/۷)
	۳	۱۳(./۱۴)	۴۳(./۱۶/۷)
	≥۴	۱۴(./۱۵)	۳۴(./۱۳/۲)
گروه خون مادر	A	۲۸(./۳۰/۱)	۹۰(./۳۵)
	B	۲۴(./۲۵/۸)	۶۰(./۲۳/۳)
	AB	۶(./۶/۵)	۱۵(./۵/۸)
	O	۳۵(./۳۷/۶)	۹۲(./۳۵/۸)
Rh مادر	+	۸۳(./۸۹/۲)	۲۳۶(./۹۱/۸)
	-	۱۰(./۱۸/۸)	۲۱(./۸/۲)
سابقه حاملگی مولار قبلی	بله	۴(./۴/۳)	۲(./۰/۸)
	خیر	۸۹(./۹۵/۷)	۲۵۵(./۹۹/۲)
ازدواج فامیلی	بله	۲۷(./۲۹)	۶۱(./۲۳/۷)
	خیر	۶۹(./۷۱)	۱۹۶(./۷۶/۳)
سابقه سقط قبلی	بله	۱۸(./۱۹/۴)	۲۶(./۱۰/۱)
	خیر	۷۵(./۸۰/۶)	۲۳۱(./۸۹/۹)
روش پیشگیری از بارداری	OC	۱۲(./۱۲/۹)	۳۲(./۱۲/۵)
	IUD	۴(./۴/۳)	۲۳(./۸/۹)
	کاندوم	۱(./۱/۱)	۱۲(./۴/۷)
	WD	۲۸(./۳۰/۱)	۵۷(./۲۲/۲)
	هیچ روش	۴۸(./۵۱/۶)	۱۳۳(./۵۱/۸)
نژاد	ایرانی	۷۷(./۸۲/۸)	۲۳۲(./۹۰/۳)
	افغانی	۱۶(./۱۷/۲)	۲۵(./۹/۷)

* موارد معنی دار

جدول ۲- نسبت شانس (OR) برای عوامل خطر حاملگی مول کامل

مشخصات	گروه مورد N=۹۳	گروه شاهد N=۲۵۷	OR (CI/۹۵)
سن مادر (سال)	≤۲۰	۶۰	۱/۶(۱/۴-۱/۹)*
	۲۱-۳۵	۱۸۷	REF
پاریتی	≥۳۶	۱۰	۲/۳(۱/۳-۳/۹) *
	۰	۱۵۷	REF
گراویدیتی	۱-۲	۷۵	۱/۱(۰/۹-۱/۲)
	≥۳	۲۵	۱/۰(۰/۷-۱/۴)
گروه خون مادر	۱	۱۱۴	REF
	≥۲	۱۴۳	۱/۱(۰/۹-۱/۱)
Rh مادران	O	۹۲	REF
	سایر	۱۶۵	۱/۱(۰/۹-۱/۲)
سابقه مول قبلی	منفی	۲۱	REF
	مثبت	۲۳۶	۱/۳(۰/۹-۱/۸)
ازدواج فامیلی	منفی	۲۵۵	REF
	مثبت	۲	۵/۷(۱/۲-۲۵/۶) *
سابقه سقط قبلی	منفی	۱۹۶	REF
	مثبت	۶۱	۱/۳(۱/۱-۱/۵)
روش پیشگیری از بارداری	منفی	۲۶	REF
	مثبت	۲۳۱	۲/۱(۱/۷-۲/۶) *
نژاد	سایر روشها	۲۲۵	REF
	قرص جلوگیری	۳۲	۱/۱(۰/۸-۱/۳)
	افغانی	۲۵	REF
	ایرانی	۲۳۲	۱/۹(۱/۵-۲/۴) *

REF: موردی که به عنوان ملاک مقایسه در نظر گرفته شده است.

بحث

که با افزایش سن مادر خطر حاملگی مولار افزایش می‌یابد که با مطالعه حاضر همخوانی دارد و به نظر می‌رسد در سنین بالاتر احتمال گامتوژنز غیر نرمال افزایش یافته و بنابراین احتمال حاملگی مولار بیشتر می‌شود. در همین مطالعه حاملگی مولار قبلی نیز فاکتور خطر مهمی برای حاملگی مولار بوده است. نژاد و ژنتیک نیز در این مطالعه به‌عنوان عوامل مطرح برای مول هیدانتیفرم مطرح شده اند ولی گراویدیتی و رژیم غذایی از عواملی بوده‌اند که ارتباط آنها با مول ثابت نشده است. در مطالعه حاضر رژیم غذایی مورد مطالعه قرار نگرفته ولی گراویدیتی رابطه‌ای با ایجاد مول

در مطالعه حاضر سابقه حاملگی مولار به‌عنوان یک عامل خطرزای مهم برای حاملگی مولار بدست آمده است که با سایر منابع نیز همخوانی دارد (۱۲،۱۱،۲،۱) و پس از آن سن مادر نیز عامل خطر برای مول به حساب می‌آید که آن هم با سایر منابع مطابق است (۱۲،۱۱،۲،۱). سابقه ازدواج فامیلی و نیز نژاد ایرانی نسبت به نژاد افغان به میزان کمی خطر حاملگی مولار را در مطالعه حاضر افزایش داده است. در مطالعه‌ای که استیگراد و همکاران (۱۳) در سال ۲۰۰۳ در مورد اپیدمیولوژی حاملگی مولار انجام داده و مطالعات گوناگون را بررسی کرده‌اند، مشاهده شده

ساله شایع‌تر است که با مطالعه حاضر همخوانی دارد و نیز در همین مطالعه سابقه GTD قبلی یک فاکتور خطر مهم به حساب می‌آید. یک مطالعه ایتالیایی (۱۷) نشان داده که مادران نولی پار با یک بار سابقه سقط کمی افزایش خطر برای GTD دارند. در یک مطالعه (۱۶) تأثیر گراویدیتی را بروی خطر GTD نامشخص ذکر کرده است که با مطالعه حاضر همخوانی دارد. در مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۲ در کشور ایتالیا (۱۸) قرص‌های جلوگیری از بارداری خطر مول پارشیل را زیادتر کرده ولی بر روی خطر مول کامل تأثیر نداشته‌اند که با مطالعه حاضر همخوانی دارد. در مطالعه‌ای در ژاپن در سال ۲۰۰۳ (۱۶)، در زنان مبتلا به مول هیداتیفرم میزان گروه خون Rh⁻ کمتر بوده است که با مطالعه حاضر همخوانی دارد. در مجموع با توجه به نتایج مطالعات مذکور به نظر می‌رسد تعیین عوامل خطر در نژادهای متفاوت ممکن است بتواند عوامل زمینه‌ای دیگری را در پاتوژنز مول روشن سازد.

نتیجه‌گیری

سابقه حاملگی مولار قبلی مهم‌ترین عامل خطر برای بروز مول هیداتیفرم است و پس از آن سن مادر و نیز سابقه سقط قبلی و ازدواج فامیلی از عوامل خطر برای مول هیداتیفرم هستند. همچنین نژاد ایرانی نسبت به نژاد افغانی بیشتر در معرض ابتلا به مول هیداتیفرم است.

هیداتیفرم نشان نداده است. در مطالعه مذکور استفاده از قرص‌های جلوگیری از حاملگی به‌عنوان عامل خطر نسبی $RR=1/9$ (۳-۱/۲ CI/۰.۹۵) برای مول مشاهده شده، در حالی که در مطالعه حاضر چنین ارتباطی دیده نشد. در مطالعه براکن (۱۲) و همکاران در سال ۱۹۸۴ سن مادر در هر نژاد و منطقه‌ای، ثابت‌ترین عامل خطر برای مول هیداتیفرم مطرح شده است ولی آنها مطرح کرده‌اند که در مورد گروه‌های خونی و ازدواج فامیلی باید مطالعات بیشتری صورت گیرد و نتایج فعلی قانع‌کننده نیستند و آلتمن در سال ۲۰۰۸ (۱۴) خطر ایجاد مول در سنین پایین‌تر از ۲۰ سال و بیشتر از ۳۵ سال زیادتر بوده است که مشابه مطالعه حاضر است. در مطالعه پالمر (۱۵) که به بررسی اثر قرص‌های جلوگیری از حاملگی بر روی ایجاد مول هیداتیفرم پرداخته است، متوجه شدند که خطر ایجاد مول در زنانی که از قرص به‌عنوان روش پیشگیری از بارداری استفاده کرده‌اند در مقایسه با زنانی که اصلاً از قرص‌های ضد بارداری خوراکی استفاده نکرده‌اند کمی افزایش می‌یابد که از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نبوده است و به نظر می‌رسد با مطالعه حاضر در این زمینه همخوانی دارد.

در مطالعه اسمیت در سال ۲۰۰۳ (۱۶)، نژاد آسیایی میزان بالاتر از GTD را نسبت به جوامع آمریکایی و اروپایی نشان داده است و اندونزی بیشترین میزان را نشان داده است. در همین مطالعه سن مادر به‌عنوان یک فاکتور خطر مهم برای GTD در نظر گرفته شده که تأثیر آن یک "J curve" را نشان می‌دهد، یعنی بیماری در مادران جوان زیر ۲۰ ساله و بالاتر از ۴۰

منابع

1. Berek Js. Berek & Novak's Gynecology. 14th edition, 2007, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 1581-1582.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics, 2005, 22 edition, MC Graw- Hill, New York, USA, 274-275.
3. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease J Reprod Med, 1994; 39 (3): 155-62.
4. Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol, 1988; 158: 93-99.
5. Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR. Risk factors for complete molar Pregnancy from a case- control study. Am J Obstet Gynecol, 1985; 52: 1016-10120.

6. Semer DA, Macfee MS: Gestational trophoblastic disease: Epidemiology. *Semin Oncol*, 1995, 22 (2): 109-12.
7. Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *Br J Obstet Gynaecol*, 2002 a; 109:99.
8. Schorge JO , Goldstein DP, Bernstein MR. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med*, 2000; 45: 692 .
9. Garner EIO, Lipson E, Bernstein MR. Subsequent Pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med*, 2002; 47:380.
10. Tuncer ZS, Bernstein MR, Wang J. Repetitive hydatidiform mole with different male partners. *Gynecol oncol*, 1999; 75:224.
11. Attieri A, Franceschi S, Ferlay J, smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases: *Lancet Oncol* 2003; 4(11): 670-8.
12. Barcken MB, Brinton LA, Hayashi K. Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Epidmiol Rev*, 1984; 6:52-75.
13. Steigard SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003; 17 (6): 837-47.
14. Altman AD, Bentley B, Murray S, Bentley JR. Maternal age- related rates of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol*, 2008, 112 (2Pt1): 244-50.
15. Palmer JR. Oral contraceptive use and gestational choriocarcinoma. *Cancer Detect Prev*, 1991; 15 (1): 45-8.
16. Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol*, 2003; 46 (3): 541-556.
17. La Vecchia C, Francheschi S, Parazzini F. Risk factors for gestational trophoblastic disease in Italy. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 457-464.
18. Prazzini F, Cipriani S, Mangili G, Garavaglia E, Guarnerio P, Ricci E, et al. Oral contraceptive and risk of gestational trophoblastic desease. *Contraception* 2002;65 (6):425-7.