

# بررسی اپیدمیولوژیک مبتلایان به مول هیداتیدیفورم کامل در بیمارستانهای

## آموزشی شهر یزد

دکتر افسر السادات طباطبایی<sup>۱</sup>، دکتر مینا سید علاقه‌بند<sup>۲</sup>

### چکیده

مول هیداتیدیفورم کامل یکی از انواع بیماری تروفوبلاستیک بارداری می‌باشد. بیماری تروفوبلاستیک بارداری یکی از نادرترین تومورهای انسانی است که حتی در صورت وجود انتشار وسیع نیز قابل درمان می‌باشد. میزان بروز آن در آسیا بیشتر می‌باشد. درمان در دو مرحله انجام می‌شود تخلیه فوری مول و پیگیری بعدی. این مطالعه از نوع توصیفی تحلیلی و به روش Follow Up Study بر روی بیماران مبتلا به مول مراجعه کننده به بیمارستانهای آموزشی شهر یزد (افشار و بهمن) از فروردین ماه ۱۳۷۵ لغایت اسفندماه ۱۳۷۸ صورت گرفت. پژوهش نشان داد که ۵۹/۹٪ از بیماران در محدوده سنی زیر ۲۰ سال و بالای ۳۵ سال قرار داشتند، ۶۰٪ بیماران ساکن مناطق روستایی بودند. سابقه ابتلای قبلی به مول در بیماران مشاهده نشد. متوسط سن حاملگی در زمان تشخیص بیماری ۰/۴ ± ۱۲/۲ هفته بود. شایعترین علامت بیماری خونریزی واژینال (۸۶/۷٪) بود. در ۲۰٪ از بیماران بعد از درمان اولیه بیماری پایدار ماند. تمام بیماران بعد از یکسال پیگیری بهبودی کامل داشتند. متوسط زمان غیر قابل اندازه گیری شدن سطح  $\beta$ HCG (Human Chorionic Gonadotropin) در خون بیماران درمان شده ۹/۶ ± ۱ هفته بود. رابطه‌ای بین سن، محل سکونت، سن حاملگی و پایدار ماندن بیماری مشاهده نگردید. بنابراین پیگیری مناسب بیماران به مول هیداتیدیفورم می‌تواند در پیش آگهی آنها تأثیر به‌سزایی داشته باشد.

### واژه‌های کلیدی: مول هیداتیدیفورم کامل، پیگیری، یزد

### مقدمه

مول هیداتیدیفورم کامل<sup>(۴)</sup> یکی از انواع بیماری تروفوبلاستیک بارداری (Gestational Trophoblastic Disease) GTD<sup>(۵)</sup> می‌باشد. که از نادرترین تومورهای انسانی است و حتی در صورت وجود انتشار وسیع نیز قابل درمان

می‌باشد<sup>(۶)</sup>. میزان بروز مول در مناطق مختلف دنیا متفاوت است. در ایالات متحده و اروپا در ۱ مورد از ۱۰۰۰ حاملگی رخ میدهد و در آسیا شایعتر است<sup>(۱،۲،۳،۴،۶،۱۰)</sup>. علت اصلی مول ناشناخته می‌باشد و بعضی از محققین معتقدند که ممکن است در اثر اختلالات کروموزومی تخمک و یا اسپرم و یا هر دو ایجاد شود<sup>(۲)</sup>. فراوانی مول در حاملگیهای مربوط به ابتدا یا انتهای دوران باروری زن یعنی در زنان زیر ۲۰ سال و بالای ۳۵ سال نسبتاً بالاست<sup>(۲،۴،۶)</sup>. عود مول شایع نیست و در حدود ۲-۱ درصد

۱- استادیار گروه زنان و زایمان

۲- دستیار گروه زنان و زایمان

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

مدت پیگیری از یک روش مؤثر برای جلوگیری از بارداری بخصوص قرصهای ضدبارداری خوراکی استفاده نمایند<sup>(۱۰،۶،۴)</sup>. زمان لازم برای رسیدن به اولین سطح طبیعی HCG بطور متوسط حدود ۹ هفته پس از تخلیه مول می‌باشد<sup>(۶)</sup>. تومور تروفوبلاستیک پایدار بارداری در ۲۰٪ از مبتلایان به مول پس از تخلیه مول مشاهده می‌شود که درمان آنها بر اساس مرحله بیماری و ترجیحاً با شیمی درمانی می‌باشد<sup>(۱۰،۶،۴)</sup>. بیماران دچار حاملگی مولار کامل می‌توانند انتظار تولید مثل طبیعی در آینده را داشته باشند<sup>(۱۰،۶)</sup>.

### روش بررسی

این مطالعه به صورت توصیفی - تحلیلی و به روش Follow up study در بیمارستانهای دانشگاهی یزد (افشار و بهمن) از فروردین ماه ۱۳۷۵ لغایت اسفند ماه ۱۳۷۸ انجام شد. در این مطالعه بیماران بر اساس تظاهرات بالینی مشکوک به مول و با مشاهده پترن سونوگرافیک مول انتخاب و جهت درمان و مطالعه بستری می‌شدند. خصوصیات کلی و مشخصات دموگرافیک بیماران در پرسش نامه ثبت و بیماران بر حسب سن و تکمیل بودن خانواده تحت کورتاژ مکشی یا هیستریکتومی قرار می‌گرفتند. تشخیص بیماری با بررسی پاتولوژیک نمونه‌ها تأیید می‌شد. سپس پیگیری بصورت اندازه گیری سطح  $\beta$ HCG بطور هفتگی تا طبیعی شدن آن در سه هفته متوالی صورت می‌گرفت و بعد از آن سطح  $\beta$ HCG ماهیانه تا یکسال اندازه گیری میشد و زمان طبیعی شدن سطح  $\beta$ HCG پس از درمان اولیه ثبت میگردد. اکثریت بیماران در طول مدت پیگیری از قرصهای ضدبارداری استفاده نمودند. در صورت ثابت ماندن یا افزایش سطح  $\beta$ HCG در سه هفته متوالی با رد حاملگی اخیر، پایدار ماندن بیماری مطرح می‌شد و شیمی درمانی با متوتروکسات (MTX) با دوز ۱ mg/kg/d داخل وریدی آهسته یک روز در میان و فولیتیک اسید (FA) با دوز 0.1mg/kg/d عضلانی در فواصل تزریق MTX تا ۸ روز داده می‌شد. CBC و پلاکت بیماران در ابتدا درمان و سپس یک روز در میان انجام می‌شد. پس از خاتمه درمان پیگیری به روش فوق‌الذکر ادامه

مورد مشاهده می‌شود<sup>(۴)</sup>. عوامل خطر عبارتند از: مصرف رژیم غذایی کم کاروتن، کمبود ویتامین A، رژیم غذایی کم پروتئین، کمبود اسید فولیک، کاهش مصرف چربی حیوانی، گروه خونی B، سابقه ابتلای قبلی به مول، افزایش تعداد سقطهای خویشودی، تعداد حاملگی ۵ یا بیشتر، زنان مناطق روستایی و وضعیت تحصیلی پایین<sup>(۱۰،۹،۸،۶،۵)</sup> مطالعات ستیورنیتیک نشان داده‌اند که مولهای کامل معمولاً آرایش کروموزومی ۴۶XX داشته و کروموزومهای مول تماماً منشأ پدری دارند<sup>(۱۰،۶،۴)</sup>. مول کامل ممکن است تتراپلوئید باشد که در بیماران مسن تر و سطح  $\beta$ HCG بالاتری وجود دارد<sup>(۱)</sup>.

علائم بیماری اغلب در اواخر سه ماهه اول و در طی سه ماهه دوم بروز می‌نماید<sup>(۶)</sup>. علائم بالینی بیماری عبارتند از: خونریزی واژینال (۹۷٪)، کم خونی (۵۰٪)، بزرگی بیش از حد رحم (۵۰٪)، فقدان فعالیت قلب جنین، فشار خون حاملگی (۲۷٪)، استفراغ شدید بارداری (۲۵٪)، پرکاری تیروئید (۲-۷٪)، آمبولیزاسیون تروفوبلاستیک (۲٪)، کیستهای تکالوتینی تخمدان (۵۰٪) و دفع خودبخودی وزیکولهای مولی<sup>(۲،۹،۶،۴،۳،۱۰)</sup>. سونوگرافی روش مطمئن و حساسی برای تشخیص بارداری مولار کامل با نمای وزیکولر خاص (Show-Storm) می‌باشد<sup>(۱۰،۶)</sup>. امروزه با تشخیص و درمان بهتر عملاً میزان مرگ و میر ناشی از مول به صفر رسیده است. پس از تخلیه مول در ۱۵٪ بیماران تهاجم موضعی به رحم و در ۴٪ موارد متاستاز رخ می‌دهد. بیماران مسن تر در معرض خطر بیشتر ایجاد تومور تروفوبلاستیک بارداری قرار دارند<sup>(۱۰،۶،۴)</sup>.

درمان مول هیداتیدیفورم از دو مرحله تشکیل می‌گردد: تخلیه فوری مول و پیگیری بعدی جهت تشخیص ادامه تکثیر تروفوبلاستها یا تغییرات بدخیمی می‌باشد. در صورت تمایل به حفظ باروری درمان انتخابی کورتاژ مکشی (Suction Curettage) است. در بیماران مسن و عدم تمایل به حفظ باروری می‌توان اقدام به هیستریکتومی نمود<sup>(۱۰،۸،۷،۶،۴)</sup>. هدف اصلی در پیگیری بیمار تشخیص فوری هر گونه تغییری است که نشان دهنده بدخیمی می‌باشد که با اندازه گیری سطح  $\beta$ HCG انجام می‌شود. به بیماران توصیه می‌شود. در تمام طول

و پایدار ماندن بیماری بعد از درمان اولیه مورد بررسی قرار گرفت. جهت تست آماری این جدول از سه سطح به دو سطح تبدیل شد و ارتباط سن و پایدار ماندن بیماری با انجام تست t. test گردید و مشخص شد که این ارتباط معنی دار نیست ( $P=0/184$ ) یعنی سن بیماران در میزان پایدار ماندن بیماری تأثیری ندارد. در جدول (۳) ارتباط سن حاملگی و پایدار ماندن بیماری بعد از درمان اولیه مورد بررسی قرار گرفت و با انجام تست Fisher exact test آزمون گردید. با  $P=0/656$  این تفاوت معنی دار نشد یعنی سن حاملگی در میزان پایدار ماندن بیماری تأثیری ندارد.

**جدول ۱: میانگین و انحراف معیار سن، رتبه حاملگی، سقط، سن حاملگی و زمان غیر قابل اندازه گیری شدن سطح  $\beta$ HCG خون بیماران**

مورد	تعداد نمونه	میانگین	انحراف معیار
سن (سال)	۳۰	۲۲/۲	۹/۱
رتبه حاملگی	۳۰	۲/۷	۳/۱
سقط	۳۰	۰/۴	۰/۹
سن حاملگی (هفته)	۳۰	۱۲/۲	۲/۷
زمان طبیعی شدن $\beta$ HCG (هفته)	۲۹	۹/۶	۵/۷

**جدول ۲: توزیع فراوانی و درصد پایدار ماندن بیماری بعد از درمان اولیه بر حسب سن بیماران**

سن بیمار (سال)	پایدار		بهبودی		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۱۵-۱۹	۴	۲۵	۱۲	۷۵	۱۶	۱۰۰
۲۰-۳۴	۱	۸/۳	۱۱	۹۱/۷	۱۲	۱۰۰
$\geq 35$	۱	۵۰	۱	۵۰	۲	۱۰۰
جمع	۶	۲۰	۲۴	۸۰	۳۰	۱۰۰

$P=0/18$

می یافت. اطلاعات بدست آمده از بیماران با آزمون آماری Fisher exact test مورد تجزیه و تحلیل نهایی قرار گرفت.

### نتایج

در مطالعه انجام شده ۳۰ بیمار مبتلا به مول مراجعه کننده به بیمارستانهای آموزشی شهر یزد مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۹/۹٪ بیماران در محدوده سنی زیر ۲۰ و بالای ۳۵ سال قرار داشتند. میانگین سنی بیماران  $22/2 \pm 1/6$  سال بود (جدول ۱). ۶۰٪ بیماران ساکن روستا و ۳۳/۳٪ بی سواد بودند. ۷۳/۴٪ از بیماران دارای حاملگی اول و دوم و ۱۳/۳٪ دارای حاملگی پنجم و بیشتر بودند. میانگین رتبه حاملگی در بیماران  $2/7 \pm 0/5$  بود (جدول ۱). در ۷۶/۷٪ بیماران سقط خودبخودی مشاهده نگردید. در ۷۶/۶٪ از بیماران بیماری در سن حاملگی کمتر از ۱۴ هفته (سه ماهه اول بارداری) تشخیص داده شد. میانگین سن حاملگی بیماران در هنگام تشخیص مول  $12/2 \pm 0/4$  هفته بود (جدول ۱). هیچکدام از بیماران سابقه ابتلای قبلی به مول نداشتند. شایعترین علامت بیماران در هنگام مراجعه خونریزی واژینال با ۸۶/۷٪ بود. بزرگی بیش از حد رحم نسبت به سن حاملگی در ۶۰٪ و استفراغ بیش از حد بارداری در ۲۳/۳٪ بیماران مشاهده گردید. سایر علایم بیماری در بیماران دیده نشد. حساسیت تظاهرات کلینیکی در تشخیص نسبت به پاتولوژی که استاندارد طلایی می باشد ۸۶٪ بود. ۹۳/۳٪ بیماران تحت کورتاژ مکشی و ۶/۷٪ تحت عمل هیستریکتومی قرار گرفتند. در ۲۰٪ بیماران بیماری پایدار ماند که تحت شیمی درمانی قرار گرفتند، ولی بعد از درمان مجدد تا پایان یکسال بهبودی کامل داشتند. بنابراین سورویوال یکساله بیماران ۱۰۰٪ بود. میانگین زمان غیر قابل اندازه گیری شدن سطح  $\beta$ HCG  $9/6 \pm 1$  هفته بود (جدول ۱). عارضه ای از درمان جراحی در بیماران مشاهده نشد. ۴۰٪ از بیماران شیمی درمانی شده دچار استوماتیت ناشی از مصرف MTX و ۲۰٪ دچار ریزش مو گردیدند. دو بیمار در طی مدت پیگیری مجدداً حامله شده و منجر به تولد نوزاد ترم و طبیعی با جفت سالم شد و در پیگیریهای بعدی سطح  $\beta$ HCG خون آنها به حد طبیعی رسید. در جدول (۲) ارتباط سن بیماران

**جدول ۳: توزیع فراوانی و درصد پایدارماندن بیماری بعد از درمان اولیه بر حسب سن حاملگی بیماران**

پایدارماندن بیماری	پایدار		بهبودی		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سن حاملگی بیمار (هفته) ≤۱۴	۵	۲۰/۸	۱۹	۷۹/۲	۲۴	۱۰۰
>۱۴	۱	۱۶/۷	۵	۸۳/۳	۶	۱۰۰
جمع	۶	۲۰	۲۴	۸۰	۳۰	۱۰۰

$P=۰/۶۵۶$

نگردید، در بررسی گروهی از محققان نشان داده شده که با افزایش سقط میزان مول افزایش می‌یابد<sup>(۹)</sup>، لذا نتیجه مطالعه ما با نتیجه این گروه مشابهتی ندارد احتمالاً علت این امر کم بودن تعداد نمونه می‌باشد. خونریزی واژینال با ۸۶/۷٪ شایعترین علامت بیماری در جامعه مورد بررسی بود که با نتایج مطالعات Chong و همکاران<sup>(۳)</sup> و کتب مرجع<sup>(۱۰،۶،۴،۳)</sup> مطابقت دارد. پایدار ماندن بیماری در ۲۰٪ از بیماران بعد از درمان اولیه مشاهده گردید که این درصد با ارقام موجود در کتب مرجع<sup>(۱۰،۶،۴)</sup> مطابقت دارد. سورویوال یکساله بیماران ۱۰۰٪ بود. متوسط زمان غیرقابل اندازه‌گیری شدن سطح  $\beta$ HCG  $9/6 \pm 1$  هفته بود که با ارقام موجود در کتاب مرجع Novak<sup>(۶)</sup> در مطالعه حاضر رابطه‌ای بین سن، محل سکونت، سن حاملگی و میزان پایدار ماندن بیماری مشاهده نگردید، در حالیکه در مطالعات بیان شده در کتابهای مرجع نواک و کیستتر پایدار ماندن بیماری با افزایش سن بیمار افزایش می‌یابد<sup>(۱۰،۶)</sup>.

**نتیجه‌گیری**

در این مطالعه بررسی مبتلایان به مول هیداتیدیفورم کامل صورت گرفت که با توجه به نتایج حاصله می‌توان اذعان داشت که بیماری در ابتدا و انتهای طیف باروری و در زنان مناطق روستایی

در جدول (۴) ارتباط سن حاملگی و میانگین زمان غیر قابل اندازه‌گیری شدن سطح  $\beta$ HCG خون بعد از درمان بررسی شد و با T . test آزمون گردید و با  $P=۰/۴۵۴$  این تفاوت معنی‌دار نشد. یعنی سن حاملگی در زمان غیر قابل اندازه‌گیری شدن سطح  $\beta$ HCG خون بعد از درمان تأثیری ندارد. همانطور که در جدول دیده می‌شود، اگرچه اختلاف کمی بین دو گروه مشاهده می‌شود ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار و قابل بحث نمی‌باشد.

**جدول ۴: میانگین و انحراف معیار زمان غیر قابل اندازه‌گیری شدن سطح  $\beta$ HCG خون بعد از درمان بر حسب سن حاملگی بیماران**

انحراف معیار	میانگین	تعداد نمونه	زمان غیر قابل اندازه‌گیری شدن $\beta$ HCG (هفته) سن حاملگی بیمار (هفته)
۶/۲	۱۰	۲۳	≤۱۴
۲/۷	۸	۶	>۱۴

$P=۰/۴۵۴$

**بحث**

در این مطالعه با بررسی ۳۰ بیمار مبتلا به مول هیداتیدیفورم کامل، ۵۹/۹٪ بیماران در محدوده سنی زیر ۲۰ سال و بالای ۳۵ سال قرار داشتند که این درصد با مطالعات Carlson و همکاران<sup>(۲)</sup> (۱۹۹۹) و کتب مرجع<sup>(۶،۴)</sup> مطابقت دارد. ۶۰ درصد از بیماران ساکن مناطق روستایی بودند که با مطالعه Gul-T و همکارانش<sup>(۵)</sup> مطابقت دارد، یعنی این بیماری در زنان مناطق روستایی بیشتر مشاهده می‌شود که می‌توان با سن پائین ازدواج، فقر، کمبود مواد غذایی و وضعیت پائین تحصیلی در روستا نسبت داد. ۱۳/۳٪ بیماران دارای حاملگی پنجم و بیشتر و ۳۳/۳٪ آنها بی‌سواد بودند که با نتایج مطالعات Gul-T و همکارانش تشابهی ندارد<sup>(۵)</sup>، احتمالاً علت این امر کم بودن تعداد نمونه می‌باشد. در ۷۶/۷٪ از بیماران سقط مشاهده

شایعتر است. خونریزی واژینال شایعترین علامت بیماری می باشد. تشخیص بر اساس یافته‌های بالینی، سونوگرافی و پاتولوژی می باشد. در ۲۰٪ بیماران پایداری بیماری مشاهده می گردد و سورویوال یکساله آنها ۱۰۰٪ می باشد. از آنجائی که پیش آگهی بیماران مبتلا به مول با پیگیری مناسب خوب است لذا ایجاد مرکز ملی تروفوبلاستیک در ایران توصیه می گردد تا بیماران با مراجعه به این مرکز بتوانند در درمان و پیگیری بیماری خویش فعالانه شرکت نمایند و نیز این مرکز زمینه‌ای را جهت انجام تحقیقات گسترده‌تر در مورد این بیماری فراهم سازد.

**References**

- 1- Bewtra . C, Frankforters . S, Marcus . J.N . **Clinico pathologic differences between diploid and tetraploid complete hydatidiform moles** . Int. J. Patol., 1997, Jul, 16 (3) , PP: 239 - 44
- 2- Carlson, karen. J, Stephanie. A, Eisenstat, Terraziporyn . **The harvard guid to women`s health** . Harvard university press, 1999:1-4
- 3- Chong . CY, Koh . C.F . **Hydatidiform mole in kandang kerbau hospital - a 5year review**, Singapore Med. J., 1999, Apr, 40(4): 265-70 .
- 4- Cuningham, Mac Donald, Gant, Leveno - Gilstrap, Hankins, clark . **Disease and abnormalities of the placenta, william`s obstetrics**. United State of America, Appleton and Lange, 1997, 20<sup>th</sup> edition: PP: 676-87.
- 5- Gul . T, Yilmazturk . A, Erden . A.C . **A review of trophoblastic diseases at the medical school of Dicle University** . Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol , 1997, Jul, 74(1) , PP: 37-40.
- 6- Jonathan.S, Berek, **Gestational trophoblastic disease, Ross.s.Berkowitz, D.P.Goldstein, Novak`s Gynecology**, United States of America, Appleton and Lange, 1996, 12<sup>th</sup> edition, PP: 1261-82 .
- 7- Lara . Ricalde . R, Rodriguez . Bosch . M . **Manual intrauterine aspiration on the treatment of molar pregnancy**,*Gynecol. Obstet.Mex.*, 1999, Sep, 67, PP:438-41.
- 8- Lovigan . PC, Sharma . S , Bright . N , Coleman . R . E, Hancok . B . W, **Charactristics of women with recurrent molar pregnancies**, *Gynecol.Oncol.*, 2000,Sep, 78(3PT1): 288-92
- 9- **Radiological Society of North America, GTD**, Archives of the AFIP - Radiographics, 1996, 16:131-48
- 10- Ryan, Kenneth. J, Ross. S, Berkowitz, Robert .L, **Gestational trophoblastic disease, Kistners`s Gynecology**, 1995, 6<sup>th</sup> edition: 377-90