

## مقایسه سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به تومور جفتی بارداری و زنان باردار طبیعی

## چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۱۱/۱۱ ویرایش: ۱۳۹۵/۰۶/۱۳ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۶/۱۹ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۶/۲۰

**زمینه و هدف:** تومور جفت بارداری (GTN) طیف وسیعی از تومورهای خوش خیم و بدخیم را در بر می‌گیرد که از تروفوبلاست جفت انسانی منشأ می‌گیرند. ویتامین D نقش‌های بیولوژیک متعدد و نقش مهمی در اتیولوژی و درمان سرطان‌ها ایفا می‌نماید. با توجه به این که در GTN نیز تغذیه نقش موثری داراست، در این مطالعه مقایسه‌ی سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D [25(OH) vit D] در بیماران مبتلا به تومور جفتی بارداری و زنان باردار طبیعی انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی در بیمارستان قائم (ع) مشهد، از مرداد ماه ۱۳۹۲ تا مهرماه ۱۳۹۴ در ۳۰ بیمار مبتلا به تومور جفتی بارداری و ۴۸ خانم باردار طبیعی سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D گروه با استفاده از روش الایزا اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** از نظر سن دو گروه مشابه بودند ( $P=0/565$ ). سن حاملگی مورد بررسی نیز در دو گروه اختلاف معناداری نداشت ( $P=0/887$ ). تشخیص آسیب‌شناسی در ۸۳/۳۳٪ از بیماران، مول هیداتیدیفورم کامل و در ۱۶/۶۷٪، مول هیداتیدیفورم ناقص بود. سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در ۷۳/۳٪ از بیماران مبتلا به تومور و ۲/۱٪ از خانم‌های باردار طبیعی، کمتر از ۱۰ ng/ml بود. ۶/۳٪ از خانم‌های حامله، سطح سرمی بیشتر از ۳۰ ng/ml داشتند. میانگین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران مبتلا به GTN به‌طور معناداری کمتر از گروه خانم‌های حامله بود ( $P=0/000$ )  $20/06 \pm 6/37$  در برابر  $9/09 \pm 5/46$ .

**نتیجه‌گیری:** در مطالعه حاضر سطح سرمی ویتامین D در زنان مبتلا به تومور جفتی بارداری به‌طور معناداری کمتر از زنان باردار طبیعی بود.

**کلمات کلیدی:** ویتامین D، تومور جفتی بارداری، مول هیداتیدیفورم.

ملیحه حسن زاده<sup>۱</sup>  
حسین آیت‌اللهی<sup>۲</sup>  
شهناز احمدی<sup>۱\*</sup>  
شهرام رحیمی نامقی<sup>۳</sup>

۱- گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.  
۲- گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.  
۳- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان اکبرآبادی، بخش زنان، دانشگاه علوم پزشکی ایران.

تلفن: ۰۲۱-۵۵۳۳۲۴۴  
E-mail: ahmadishahnaz2005@yahoo.com

## مقدمه

بروز GTN به دنبال مول ۳۰-۲۰٪ می‌باشد. این که چه عواملی باعث ایجاد تومور تروفوبلاستیک به دنبال حاملگی مولار می‌شود مشخص نمی‌باشد.<sup>۱</sup> اثر قطعی ویتامین D در ایجاد پاسخ‌های ایمنی مشخص شده است. شواهد اپیدمیولوژی رابطه مشخصی بین کمبود ویتامین D و افزایش بیماری خود ایمنی را نشان می‌دهد و نقش فارماکولوژیکی آن در تنظیم پاسخ‌های ایمنی بدن و استفاده آن در درمان بیماری‌ها

تومور جفتی بارداری (GTN) تقریباً در تمام موارد همراه و یا به دنبال برخی از انواع شناخته شده‌ی حاملگی به وجود می‌آید.<sup>۱</sup> مول مهاجم شایعترین تومور جفتی است که به دنبال مول هیداتیدیفورم بروز می‌کند، در مول‌های مهاجم نفوذ به عمق میومتر رخ می‌دهد.<sup>۱</sup> میزان

جفتی بارداری داشتند و کاندید شیمی درمانی با متوتروکسات بودند و از تاریخ مرداد ماه ۱۳۹۲ لغایت مهر ماه ۱۳۹۴ به بیمارستان دانشگاهی قائم (عج) مراجعه داشتند، پیش از شیمی درمانی همراه با آزمایشات لازم جهت انجام آن، سطح ویتامین D در آن‌ها اندازه‌گیری شد که بدین منظور پس از تکمیل رضایت‌نامه آگاهانه بیماران به یک مرکز آزمایشگاهی ثابت معرفی شدند.

همزمان جهت گروه کنترل ۴۸ خانم حامله نرمال در تریمستر اول پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه آگاهانه به همان مرکز آزمایشگاهی ارجاع شدند. بدین منظور پس از ثبت داده‌های دموگرافیک، ۵ ml از خون وریدی برای اکیال از تمام شرکت‌کنندگان گرفته شد و پس از جداکردن سرم، در دمای  $20^{\circ}\text{C}$  - نگهداری گردید. پس از جمع‌آوری تمام نمونه‌ها، با استفاده از کیت ویتامین D (Roche Cobas module D e411, Germany) سطح [25(OH) vit D] در بیماران با دستگاه اتوآنالیز ایمنولوژیک اندازه‌گیری شد.

روش نمونه‌گیری به صورت ساده بود. معیارهای ورود به مطالعه تشخیص قطعی مرحله یک تومور تروفوبلاستیک بارداری بود. معیارهای خروج از مطالعه سابقه بیماری کبدی، کلیوی و خونی و روده‌ای و اختلال متابولیم چربی، دریافت شیمی درمانی، مرحله بیماری بیش از یک و سابقه مصرف مولتی ویتامین حداقل یک بار در هفته بود.

ابزار گردآوری داده‌ها در این مطالعه، پرسش‌نامه بود که ابتدا از طریق پرسشنامه مشخصات بیماران و آزمایشات آنان جمع‌آوری شد. جهت توصیف داده‌های کمی از شاخص‌های میانگین و انحراف معیار و در صورت نرمال نبودن، از شاخص‌های میانه و دامنه میان چارکی استفاده شد و در توصیف داده‌های کیفی از جداول توزیع فراوانی یا نمودار استفاده شد.

در مقایسه‌ی داده‌های کمی، در صورت نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون‌های پارامتریک و در صورت عدم توزیع نرمال، از آزمون‌های ناپارامتریک معادل استفاده گردید. جهت مقایسه‌ی داده‌های کیفی از Chi-square test, Pearson Correlation Coefficient جهت بررسی همبستگی داده‌ها از Pearson Correlation Coefficient استفاده گردید. در تجزیه و تحلیل داده‌ها از SPSS software, version 16 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) استفاده شد و سطح معناداری ۰/۰۵ لحاظ شد.

مشخص است. نقش کاهنده فعالیت سیستم ایمنی (ایمونوساپرسیو) برای ویتامین D در بیماری آرتريت روماتويد (RA) متصور است. در بیماری لوپوس اريتماتوي سيستميك (SLE) بر نقش ویتامین D در درمان بیماران مبتلا به آن جهت کم کردن فعالیت سیستم ایمنی و کاهش اثرات مخرب بیماری اهمیت دارد. به طور کلی ویتامین D به طور مستقیم و غیرمستقیم در تمایز و تکثیر سلول‌های CD4+ اهمیت دارد و همین اثر است که در بیماری‌های خود ایمنی نقش آفرینی دارد.<sup>۲</sup>

حدود ۳۰ سال پیش برای ویتامین D نقش‌های غیرمتعارفی در نظر گرفته شد. از جمله این نقش‌ها وجود آن در سلول‌های نئوپلاستیک بوده است در واقع نقش گیرنده ویتامین D اثرات ضد سرطانی دارد. البته مهمترین این وظایف اثرات آن در سیستم ایمنی است ویتامین D در واقع سبب می‌شود تا ماکروفاژها به وظایف خود به خوبی عمل کرده و نقش تنظیمی دارد. ویتامین D بر روی سلول‌های Natural Killer (NK) و سلول‌های T سیتوتوکسیک و ماکروفاژها، برای نقش آفرینی در سیستم ایمنی ذاتی، لازم و تنظیم کننده این سیستم ایمنی است.<sup>۳-۵</sup>

در بسیاری از مطالعات ارتباط بین افزایش سطح ویتامین D با کاهش خطر گسترش سرطان‌های کشنده‌ی متعدد شامل کولون، پستان، پانکراس و تخمدان نشان داده شده است.<sup>۶-۹</sup> بیماران سرطانی در ریسک بالای کمبود ویتامین D قرار دارند. تماس با نور خورشید کافی، ویتامین D و مکمل آن برای ارتقاء سطح ویتامین D در کودکان و بزرگسالان نه تنها برای سلامت استخوان، بلکه برای کاهش ریسک گسترش و مرگ ناشی از سرطان توصیه می‌شود.<sup>۱۰</sup>

با توجه به آنکه مطالعه‌ای تاکنون در زمینه بررسی سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به GTN انجام نشده است، مطالعه حاضر با هدف بررسی سطح سرمی [25(OH) vit D] در بیماران مبتلا به GTN و زنان حامله‌ی نرمال از محدوده جغرافیایی مورد نظر انجام گردید.

## روش بررسی

در این پژوهش مورد-شاهدی، روش نمونه‌گیری به‌صورت در دسترس بود. در این مطالعه ۳۰ بیمار که جواب آسیب‌شناسی کورتاژ تشخیصی پیشین آن‌ها مول هیداتیفورم بوده و تشخیص قطعی تومور

## یافته‌ها

کمبود (کمتر از ۱۰ ng/ml)، ناکافی (بین ۱۰ تا ۲۰ ng/ml) و کافی (بیشتر از ۳۰ ng/ml) تقسیم شدند (نمودار ۱).

سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به تومور جفتی بارداری به طور معناداری کمتر از گروه زنان با حاملگی طبیعی می‌باشد ( $P < 0/001$ )، اما تفاوت معناداری میان سن و سن بارداری در دو گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید (جدول ۲).

سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به تومور جفتی بارداری در گروه مول هیداتیفورم ناقص کمتر از گروه مول هیداتیفورم کامل می‌باشد ولی اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نگردید ( $P = 0/384$ ). همچنین تفاوت معناداری میان سن در دو گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید ( $P = 0/309$ ) (جدول ۳).

در این مطالعه، ۳۰ بیمار با تومور جفتی بارداری و ۴۸ خانم حامله سالم بر اساس معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه شدند. متغیرهای کمی مورد مطالعه شامل سن و سطح ویتامین D و سن حاملگی، دارای توزیع نرمال در هر دو گروه مورد مطالعه بودند (جدول ۱). تشخیص آسیب‌شناسی (۳۳/۸۳٪) ۲۵ بیمار، مول هیداتیفورم کامل و در (۶۷/۱۶٪) ۵ بیمار، مول هیداتیفورم ناقص بوده است. تمام افراد مورد مطالعه در دو گروه خانم‌های حامله و مبتلا به تومور جفتی بارداری، بر اساس سطح سرمی ویتامین D به سه گروه

جدول ۱: بررسی توزیع داده‌های کمی در دو گروه خانم‌های حامله نرمال و مبتلا به تومور جفتی بارداری

متغیر	گروه	P	نتیجه‌ی آزمون کولموگروف-اسمیرنف
سن	خانم‌های حامله	۰/۵۹۲	نرمال
	تومور جفتی بارداری	۰/۲۷۴	
ویتامین D	خانم‌های حامله	۰/۰۸۹	نرمال
	تومور جفتی بارداری	۰/۰۶۳	
سن حاملگی	خانم‌های حامله	۰/۳۷۱	نرمال
	تومور جفتی بارداری	۰/۵۰۵	

$P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: شاخص‌های مرکزی و پراکندگی سن و سطح ویتامین D در دو گروه خانم‌های باردار طبیعی و مبتلا به تومور جفتی بارداری و مقایسه‌ی آن‌ها با یکدیگر

متغیرها	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	P*
سن	خانم‌های حامله	۴۸	۳۳/۲۷	۴/۷۹	۱۷	۳۹	۰/۵۶۵
	تومور جفتی بارداری	۳۰	۲۸/۱۷	۷/۹۷	۱۷	۵۲	
	مجموع	۷۸	۲۷/۶۵	۶/۱۷	۱۷	۵۲	
ویتامین D	خانم‌های حامله	۴۸	۲۰/۰۶	۶/۳۷	۱۰	۴۵	< 0/001
	تومور جفتی بارداری	۳۰	۹/۰۹	۵/۴۹	۳	۲۴	
	مجموع	۷۸	۱۵/۸۴	۸/۰۶	۳	۴۵	
سن بارداری	خانم‌های حامله	۴۸	۸/۱۲	۱/۶۵	۵	۱۲	۰/۸۸۷
	تومور جفتی بارداری	۳۰	۸/۰۶	۱/۵۵	۶	۱۱	

\*آزمون آماری: Independent t-test.  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: شاخص‌های مرکزی و پراکندگی سن و سطح سرمی ویتامین D در خانم‌های مبتلا به تومور جفتی بارداری بر اساس تشخیص آسیب‌شناسی و مقایسه‌ی آن‌ها با یکدیگر

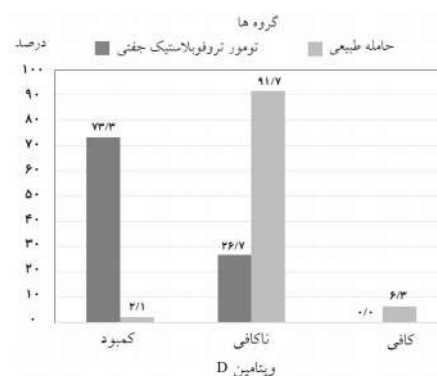
متغیرها	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	P*
سن	مول کامل	۲۵	۲۸/۸۴	۸/۴۱	۱۷	۵۲	۰/۳۰۹
	مول ناقص	۵	۲۸/۱۷	۷/۹۷	۲۰	۳۱	
	مجموع	۳۰	۲۷/۶۵	۶/۱۷	۱۷	۵۲	
سطح ویتامین D	مول کامل	۲۵	۹/۴۸	۵/۸۹	۳	۲۴	۰/۳۸۴
	مول ناقص	۵	۷/۱	۲/۱۳	۴	۹	
	مجموع	۳۰	۹/۰۹	۵/۴۹	۳	۲۴	

\*آزمون آماری: Independent t-test. P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

همچنین تابش اشعه ماورا بنفش به عواملی نظیر عرض جغرافیایی، ارتفاع، آب و هوا و آلودگی بستگی دارد. Hagenau و همکاران به بررسی ارتباط عرض جغرافیایی، نژاد (رنگ پوست)، سن و جنس با سطح سرمی ویتامین D پرداختند.<sup>۱۲</sup>

در نتایج این مطالعه مشخص گردید که میانگین کلی سطح سرمی ویتامین D در سراسر دنیا، ۵۴ nmol/l (معادل ۲۰/۰۳ ng/ml) بوده است که بر اساس گروه‌بندی در مطالعه‌ی ما، «ناکافی» محسوب می‌گردد. زنان به طور معناداری سطح سرمی بالاتری از ویتامین D داشتند (۵۶±۱/۶ nmol/l در برابر ۵۰±۲/۶ nmol/l، P=۰/۰۵). همچنین در افراد بالای ۱۵ سال نسبت به افراد زیر ۱۵ سال و افراد ۶۵ تا ۷۵ ساله نسبت به افراد بالای ۷۵ سال، سطح سرمی ویتامین D بالاتری داشتند (به ترتیب P<۰/۰۱ و P=۰/۰۴). با این حال در مطالعه‌ی ما تفاوت معناداری میان ویتامین D در افراد مبتلا به تومور جفتی بارداری و خانم‌های باردار سالم و همچنین بیماران مبتلا به مول کامل و ناقص مشاهده نگردید.

در بررسی شاخص‌های مرکزی و پراکندگی مشاهده کردیم که میانگین سطح سرمی ویتامین D، در بیماران مبتلا به تومور جفتی بارداری، ۹/۰۹±۵/۴۶ ng/ml می‌باشد. بنابراین میانگین سطح ویتامین D در بیماران شرکت‌کننده در مطالعه‌ی ما در «سطح کمبود» ویتامین D (کمتر از ۱۰ ng/ml) قرار گرفته است. ۷۳/۳٪ از بیماران تومور جفتی بارداری در «کمبود» ویتامین D و بقیه بیماران در «سطح ناکافی» (۱۰-۲۹ ng/ml) از ویتامین D قرار داشتند، همچنین سطح سرمی ویتامین D در خانم‌های حامله‌ی مطالعه‌ی حاضر ۲۰/۰۶±۶/۳۷ ng/ml



نمودار ۱: توزیع سطح سرمی ویتامین D بین افراد شرکت‌کننده در مطالعه

## بحث

در این مطالعه سطح سرمی ویتامین D در زنان مبتلا به تومور جفتی بارداری به طور معناداری کمتر از زنان حامله‌ی سالم هم سن بود. همچنین سطح ویتامین D در زنان باردار سالم همانند میانگین کلی مطالعات پیشین انجام شده در ایران در محدوده‌ی ناکافی بود.

میزان بالایی از ویتامین D در پوست انسان و هنگام تماس با اشعه‌ی ماورا بنفش نوع B (UVB)، طول موج ۲۹۰ تا ۳۱۵ nm تولید می‌گردد.<sup>۱۱</sup>

درصد باقی‌مانده از ویتامین D، توسط روده جذب می‌شود و به رژیم غذایی، میزان غنی‌سازی غذاها و استفاده از مکمل‌ها بستگی دارد. تولید ویتامین D در پوست تحت تأثیر عوامل مختلفی نظیر عادات پوشش، استفاده از ضدآفتاب‌ها، سن و رنگ پوست می‌باشد.

آن مشاهده شده است که رده‌ی سلولی JEG-3 که سلول‌های کوریوکارسینوم انسانی می‌باشند، نسبت به سلول‌های طبیعی سین سیثیو تروفوبلاست انسانی تولید ویتامین D (کلستریول) کمتری داشته است. در این مطالعه بیان شده است که mRNA ژن CYP27B1 در هر دو رده‌ی سلولی یافت شده است ولی پروتیین مربوط به آن تنها در نمونه‌های رده‌ی سلولی طبیعی سین سیثیو تروفوبلاست مشخص گردید. این پژوهشگران کاهش تولید ویتامین D را به همین مشکل در تنظیم ژن CYP27B1 مربوط دانسته‌اند و بیان کرده‌اند که تکثیر بیش از حد می‌تواند نتیجه‌ی چنین اختلالی باشد.<sup>۹</sup>

از جمله اثراتی که ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، بر روی سلول‌ها می‌گذارند، می‌توان به القای تمایز و آپوپتوز اشاره نمود.<sup>۱۹</sup> بنابراین این گونه تصور می‌شود که ویتامین D، نقش مهمی در اتیلوژی و درمان سرطان‌ها ایفا می‌نماید. مطالعات بسیاری در مورد نقش کمبود ویتامین D در سرطان‌هایی مانند سرطان پروستات، میلوم مولتیپل، کولورکتال و پستان انجام شده است.<sup>۶-۹</sup>

مطالعات اخیر حاکی از این موضوع می‌باشد که VDR و مسیرهای پیام‌رسانی VDR در جفت نیز نقش مهمی را ایفا می‌نمایند. تروفوبلاست‌های جفت انسان، VDR را بیان می‌کند. همچنین تروفوبلاست‌ها علاوه بر پاسخ به 1,25 هیدروکسی ویتامین D، می‌توانند آن را تولید کنند.

1,25 هیدروکسی ویتامین D موجب تنظیم تولید هورمون‌های دخیل در حاملگی می‌شود و بر پاسخ‌های ضدالتهابی و ضد میکروبی تروفوبلاست اثر می‌گذارد.<sup>۲۰</sup> در مطالعات پیشین مشخص شده است که کمبود ویتامین D می‌تواند با واژینوز باکتریال، دیابت شیرین حاملگی، پره‌اکلامپسی، مقاومت به انسولین، اختلال در رشد جنین و متابولیسم کلسیم و سزارین همراهی داشته باشد.<sup>۲۱-۲۵</sup> با این حال مطالعات چندانی در مورد ارتباط کمبود ویتامین D با بیماری‌های نئوپلاستیک تروفوبلاست حاملگی انجام نشده است.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه، ماهیت مقطعی آن است که نمی‌تواند ارتباط علیتی را بین متغیرهای مورد نظر بررسی نماید. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی با توجه به سطح پایین ویتامین D در جمعیت عمومی و همچنین خانم‌های حامله و بیماران مبتلا به تومور جفتی بارداری، با استفاده از کارآزمایی‌های بالینی، تأثیر تجویز ویتامین D بر پیشگیری، روند پیشرفت و درمان بیماری‌های جفتی

بود که بسیار نزدیک به مطالعه‌ی Hagenau و همکاران می‌باشد.<sup>۱۲</sup> در مطالعه‌ای که توسط Asemi و همکاران انجام شد به بررسی ۱۴۷ خانم حامله در ماه‌های پنج تا ۹ حاملگی پرداخته شد و سطح میانگین ویتامین D را در آن‌ها،  $14/66 \pm 7/55$  ng/ml گزارش کردند که از این مطالعه‌ی بسیار کمتر است.<sup>۱۳</sup>

همچنین در مطالعه‌ی Lee, Grover و همکارانشان ۵۰٪ کمبود ویتامین D (با نقطه‌ی برش ۲۰ ng/ml) در زنان باردار در سال ۲۰۰۷ گزارش شده است.<sup>۱۴، ۱۵</sup> در مطالعه‌ی حاضر بر اساس در نظر گرفتن نقطه‌ی برش ۱۰ ng/ml، تنها ۲/۱٪ از خانم‌های باردار کمبود ویتامین D دارند. البته باید توجه نمود که در مطالعه‌ی ما، سطح ویتامین D خانم‌های باردار در سه ماهه اول بارداری ارزیابی گردید. این در حالی است که در مطالعه‌ی Hossain و همکاران، ۴۵٪ از زنان باردار در سه ماهه‌ی سوم خود، از کمبود ویتامین D (کمتر از ۱۰ ng/ml) رنج می‌بردند.<sup>۱۶</sup> در مطالعه‌ی Halicioglu و همکاران مشخص شد که سطح سرمی ویتامین D در ۲۵۸ مادر باردار سالم با حاملگی بیش از ۳۷ هفته،  $11/5 \pm 5/4$  ng/ml بود و ۵۰/۴٪ از این زنان دچار کمبود ویتامین D بودند.<sup>۱۷</sup>

در نهایت در مطالعه‌ی Kazemi و همکاران، مشخص شد که سطح سرمی ویتامین D در مادران باردار،  $19/4 \pm 3/9$  nmol/l می‌باشد که بسیار پایین‌تر از نتایج این مطالعه می‌باشد.<sup>۱۸</sup>

اصلی‌ترین یافته در مطالعه‌ی ما کاهش سطح سرمی  $25(OH) vit$  [D] در بیماران مبتلا به تومور جفتی بارداری می‌باشد. همچنین هر چند در مول ناقص، سطح ویتامین D کمتر از مول کامل گزارش گردید ولی این اختلاف به حد معناداری نرسید. مطالعات در مورد سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به مول هیداتید فورم بسیار محدود است. در مطالعه‌ی Kulusari و همکاران بیان شده است که بیماران مبتلا به مول هیداتید فورم کامل به طور معناداری سطح ویتامین D پایین‌تری نسبت به خانم‌های باردار (در هفته‌های ۱۰ تا ۱۹ بارداری) و خانم‌های بدون بارداری داشتند (به ترتیب  $0/02 \pm 0/0$  (حدود  $8$  ng/ml) در برابر  $0/03 \pm 0/0$  (حدود  $12$  ng/ml) و  $0/03 \pm 0/0$ ).<sup>۱۱</sup> همانطور که مشهود است سطح ویتامین D مطالعه‌ی Kulusari و همکاران، هم در گروه زنان مبتلا به مول کامل و هم در زنان باردار سالم، کمتر از مطالعه‌ی حاضر می‌باشد. نتایج مطالعه‌ی ما با مطالعه‌ی Avila و همکاران نیز تا حدودی در همخوانی است که در

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "مقایسه سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به تومور جفتی بارداری و زنان باردار طبیعی" در مقطع دکترای عمومی در سال ۱۳۹۳-۱۳۹۴ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد انجام گرفته است.

از اساتید گرانقدر و همکاران دانشگاه علوم مشهد که در انجام این طرح ما را یاری کرده‌اند صمیمانه تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

بارداری، بیش از پیش مشخص گردد. همچنین حجم نمونه‌های بزرگتر و بررسی نقش میزان تماس با اشعه‌ی خورشید، فصل‌های سال، نوع رژیم غذایی و مصرف مکمل‌های غذایی و مقایسه‌ی آن‌ها با نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌تواند بینشی عمیق‌تر در راه روشن‌تر شدن ابعاد این موضوع فراهم آورد. در مطالعه‌ی حاضر سطح سرمی ویتامین D در زنان مبتلا به تومور جفتی حاملگی به طور معناداری کمتر از زنان حامله‌ی سالم بود. شاید کمبود سطح سرمی ویتامین D در بیماران مولار منجر به پیشرفت و بروز GTN می‌شود.

## References

1. Behtash N, Karimi Zarchi M. Placental site trophoblastic tumor. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134(1):1-6
2. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(4):453-6.
3. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):365-79.
4. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Yurtseven S, Demir N. Serum levels of folate, vitamin B12 and homocysteine in complete hydatidiform mole. *J Reprod Med* 2004;49(4):285-8.
5. Avila E, Diaz L, Barrera D, Arranz C, Halhali A, Larrea F. Metabolism of vitamin D in the human choriocarcinoma cell line JEG-3. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):781-5.
6. Alipour S, Hadji M, Hosseini L, Omranipour R, Saberi A, Seifollahi A, et al. Levels of serum 25-hydroxy-vitamin d in benign and malignant breast masses. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(1):129-32.
7. Okazaki R. Vitamin D and cancer. *Clin Calcium* 2014;24(8):1193-9.
8. Obaidi J, Musallam E, Al-Ghzawi HM, Azzeghaiby SN, Al-zoghaibi IN. Vitamin D and its relationship with breast cancer: an evidence based practice paper. *Glob J Health Sci* 2014;7(1):261-6.
9. Morales-Oyarvide V, Meyerhardt JA, Ng K. Vitamin D and physical activity in patients with colorectal cancer: epidemiological evidence and therapeutic implications. *Cancer J* 2016;22(3):223-31.
10. Kulusari A, Adali E, Kurdoglu M, Yildizhan R, Cebi A, Dirme T, et al. Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, vitamin A, vitamin D and vitamin E levels in hydatidiform mole. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009;36(2):102-4.
11. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88(2):296-307.
12. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int* 2009;20(1):133-40.
13. Asemi Z, Taghizadeh M, Sarahroodi S, Jazayeri S, Tabasi Z, Seyyedi F. Assessment of the relationship vitamin D with serum antioxidant vitamins E and A and their deficiencies in Iranian pregnant women. *Saudi Med J* 2010;31(10):179-83.
14. Grover SR, Morley R. Vitamin D deficiency in veiled or dark-skinned pregnant women. *Med J Aust* 2001;175(5):251-2.
15. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46(1):42-4.
16. Hossain N, Khanani R, Hussain-Kanani F, Shah T, Arif S, Pal L. High prevalence of vitamin D deficiency in Pakistani mothers and their newborns. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112(3):229-33.
17. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(1):53-60.
18. Kazemi A, Sharifi F, Jafari N, Mousavinasab N. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18(6):835-9.
19. Fernandez-Garcia NI, Palmer HG, Garcia M, Gonzalez-Martin A, del Rio M, Baretino D, et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of Id1 and Id2 genes and the angiogenic phenotype of human colon carcinoma cells. *Oncogene* 2005;24(43):6533-44.
20. Díaz L, Noyola-Martínez N, Barrera D, Hernández G, Avila E, Halhali A, et al. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *J Reprod Immunol* 2009;81(1):17-24.
21. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3517-22.
22. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr* 2009;139(6):1157-61.
23. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ* 2006;174(9):1287-90.
24. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008;3(11):e3753.
25. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):940-5.

## Comparison of serum vitamin D levels in women with gestational trophoblastic neoplasia and healthy women

Malihe Hasanzadeh M.D.<sup>1</sup>  
Hossein Ayatollahi M.D.<sup>2</sup>  
Shahnaz Ahmadi M.D.<sup>1\*</sup>  
Shahram Rahimi Namaghi  
M.D.<sup>3</sup>

1- Department of Obstetrics and Gynecology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

2- Department of Pathology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

3- General Physician, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

### Abstract

Received: 31 Jan. 2016 Revised: 03 Sep 2016 Accepted: 09 Sep 2016 Available online: 10 Sep 2016

**Background:** Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) consists of a broad spectrum of benign and malignant tumors which are stem in human placental trophoblast. Vitamin D has several biologic roles. Among the effects of vitamin D on cells, we could mention induction of differentiation and apoptosis and also inhibition of proliferation, angiogenesis and metastatic potency. As nutrition plays a pivotal role in GTN, in this study we compared serum 25-hydroxy-vitamin D [25(OH) vitamin D] in patients with GTN and normal pregnant women.

**Methods:** In this prospective case-control study, 30 GTN patients and 48 normal pregnant women were considered as control group who referred to Qaem University Hospital, Mashhad, Iran, from July 2013 to October 2015 were included. All included persons to the study had no history of chemotherapy or using vitamin D supplements. After filling informed consent forms and recording demographic data, 25(OH) vitamin D serum level were measured in both group by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

**Results:** Age in two groups was the same ( $P=0.565$ ). There was no significant difference in gestational age between two groups ( $P=0.887$ ). Pathologic diagnosis in 83.33% (25 patients) was complete hydatidiform mole and in 16.67% (5 patients) was partial hydatidiform mole. 25(OH) vitamin D serum level in 73.3% of GTN patients and 2.1% of normal pregnant women was lower than 10 ng/ml and among all participants, only 6.3% of pregnant patients had 25(OH) vitamin D serum level higher than 30 ng/ml. Mean serum level of 25(OH) vitamin D in GTN patients was significantly lower than pregnant women group ( $9.09\pm 5.46$  vs.  $20.06\pm 6.37$ ,  $P=0.000$ ). 25(OH) vitamin D serum level between complete and partial hydatidiform mole groups had no significant difference ( $P=0.384$ ).

**Conclusion:** Altogether, it was observed that 25(OH) vitamin D serum level is significantly lower in women with GTN than normal pregnant women. Modifying serum levels of vitamin D in molar pregnancy with low level of vitamin D may prevent the development of GTN.

**Keywords:** vitamin D, gestational trophoblastic neoplasia, hydatidiform mole.

\* Corresponding author: Department of Gynecology, Akbarabady Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 55633244  
E-mail: ahmadishah-naz2005@yahoo.com