

بررسی فراوانی مول هیداتیفرم و برخی عوامل خطر مرتبط با آن

دکتر نگین رضاوند*، دکتر سید ابوالحسن سیدزاده**

دریافت: ۸۸/۵/۲۱، پذیرش: ۸۸/۱۰/۷

چکیده:

مقدمه و هدف: مول هیداتیفرم که از موارد اورژانس و پر مخاطره بارداری می باشد عبارت است از تورم و هیپرپلازی که در ویلوزیته های کوریون جفت بوجود می آید و از نظر بافت شناسی به تغییرات غیر طبیعی در پرزهای جفتی شامل پرولیفراسیون تروفوبلاستیک و ادم استرومای ویلی اطلاق می شود. بروز آن در مناطق مختلف جهان متغیر بوده و در مطالعات مختلف عوامل خطر متفاوتی در رابطه با بروز بیماری ذکر شده است. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی مول هیداتیفرم و برخی عوامل مرتبط با آن در یک دوره ده ساله می باشد.

روش کار: این مطالعه به روش توصیفی - تحلیلی در طی سالهای ۸۶-۱۳۷۷ بر روی ۲۰۰ بیمار مول هیداتیفرم به عنوان گروه مورد و ۴۰۰ زن مراجعه کننده جهت زایمان به عنوان گروه شاهد در بیمارستان معتضدی کرمانشاه انجام شد. اطلاعات لازم از پرونده بیماران استخراج و دسته بندی گردید، داده ها با استفاده از نرم افزار spss و آزمونهای آماری یو من ویتنی، کلموگروف - اسمیرنوف، آزمون دقیق فیشر و مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: در این مطالعه فراوانی مول هیداتیفرم ۳/۱ در ۱۰۰۰ تولد زنده و فراوانی مول کامل و ناقص به ترتیب ۲/۰۷ در ۱۰۰۰ و ۱/۰۴ در ۱۰۰۰ تولد زنده بود. میانگین سنی بیماران مول هیداتیفرم ۲۶/۳۳ سال و ۶۰٪ بیماران مول هیداتیفرم مولتی پار بودند. در بین عوامل مورد بررسی وجود سابقه حاملگی مولار ($P=0/004$) و قاعدگیهای نامنظم ($P=0/01$) بطور معنی داری بر فراوانی بیماری موثر بودند.

نتیجه نهایی: حاملگی مولار از موارد اورژانس بارداری می باشد که در جامعه ما شیوع و عود نسبتاً بالایی دارد و در تمام زنان سنین باروری که با خونریزی مراجعه می کنند بعنوان یکی از تشخیصهای مطرح باید مورد توجه باشد.

کلید واژه ها: عوامل خطر / مول هیداتیفرم

مقدمه:

توصیف و تقسیم بندی مولها به انواع کامل و ناقص براساس حضور یا عدم حضور جنین یا عناصر رویانی صورت می گیرد و در بسیاری از موارد این تقسیم بندی دشوار است (۴).

مول هیداتیفرم تقریباً در یک مورد از هر ۲۰۰۰-۱۵۰۰ حاملگی در ایالات متحده تشخیص داده می شود به نظر می رسد که تنوع زیادی در میزان بروز مول وجود داشته باشد به طوری که میزان بروز در شرق دور و آسیای جنوب شرقی ۱۵-۵ برابر بیش از کشورهای صنعتی غرب است مطالعاتی که در ایران انجام شده است شیوع بیماری را متفاوت گزارش نموده اند، در مطالعه بیمارستان

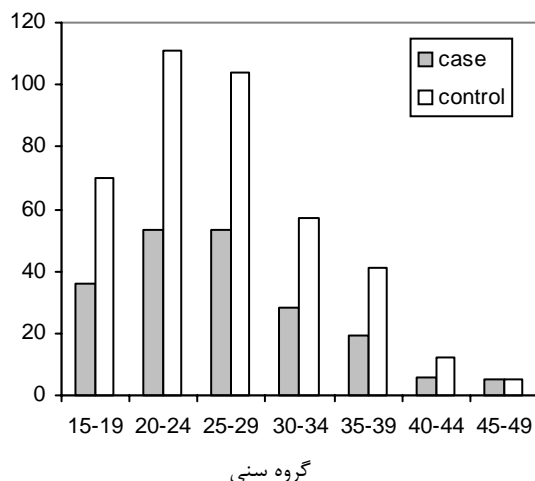
حاملگی مولار از نظر بافت شناسی با اختلالات پرزهای کوریونی شامل تکثیر تروفوبلاستی و ادم استرومای پرزی مشخص می شود. مولها معمولاً حفره رحم را اشغال می کنند اما گهگاه در لوله رحمی و حتی تخمدان ایجاد می شوند (۱،۲). بیماری تروفوبلاستیک بارداری (Gestational Trophoblastic Disease (GTD شامل گروهی از تومورهای وابسته به یکدیگر، از جمله مول هیداتیفرم کامل و ناقص، تومور تروفوبلاستیک موضعی جفت و کوریوکارسینوم است که تمایل متفاوتی برای تهاجم موضعی و متاستاز دارند (۳).

* استادیار گروه زنان و زایمان مرکز تحقیقات حاملگی های پرخطر بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه (nrezavand@kums.ac.ir)
** دانشیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

شد و درصد فراوانی انواع مول (کامل - ناقص) مشخص گردید. جهت بررسی آماری ابتدا آزمون نرمال بودن برای سن و گراویدیتی توسط کلموگروف - اسمیرنوف انجام شد هر دو متغیر دارای چولگی راست بودند به این دلیل از آزمون یو من ویتنی استفاده گردید. جهت سایر متغیرها از تستهای مجذور کای و دقیق فیشر استفاده و سطح معنی داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج:

در طی سالهای ۸۶-۱۳۷۷، ۷۵۹۸۱ زایمان با تولد نوزاد زنده در بیمارستان معتضدی کرمانشاه به ثبت رسیده بود. طی این مدت ۲۳۸ مورد بیمار با تشخیص مول هیداتیفرم بستری و نتیجه پاتولوژی هم دال بر مول هیداتیفرم گزارش شده بود. فراوانی کل مول ۳/۱ در ۱۰۰۰ تولد زنده بود. از مجموع ۲۳۸ مورد مول هیداتیفرم ۸۰ مورد مول ناقص و ۱۵۸ مورد مول کامل بود، که فراوانی آنها به ترتیب ۱/۰۴ در هزار و ۲/۰۷ در هزار تولد زنده بود. از نظر توزیع سنی در گروه مول هیداتیفرم حداقل سن ۱۵ و حداکثر ۴۸ سال و میانگین سنی ۲۶/۳۳ سال بود و در گروه شاهد حداقل سن ۱۵ و حداکثر ۵۰ سال و میانگین سنی ۲۶/۲۱ سال بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان نمی داد ($P = ۰/۹۹۱$) (نمودار ۱).



نمودار ۱: مقایسه توزیع سنی در گروه مول هیداتیفرم و شاهد

از نظر پاریته، میانگین در گروه مول هیداتیفرم ۲/۳۶ و در گروه شاهد ۲/۳ بود که از نظر آماری معنی دار نبود ($P = ۰/۵۸۴$) (نمودار ۲).

یحیی نژاد بابل شیوع بیماری ۱/۳۰۱ بارداری، در کاشان ۱/۵۰۶ زایمان زنده و در دانشگاه علوم پزشکی ایران ۱/۵۴۳ زایمان زنده گزارش شده است. به نظرمی رسد این اختلافات مربوط به متدولوژی مطالعات و عوامل تغذیه ای و اجتماعی - اقتصادی، فاکتورهای محیطی و ژنتیکی و همچنین حجم نمونه مورد بررسی باشد (۷-۵).

چندین مطالعه پیشنهاد کرده اند که با افزایش سن مادر میزان خطر، افزایش می یابد و در حالیکه سایر مطالعات پیشنهاد کرده اند بروز در مادران جوانتر یا نوجوانان بیشتر است (۸، ۷).

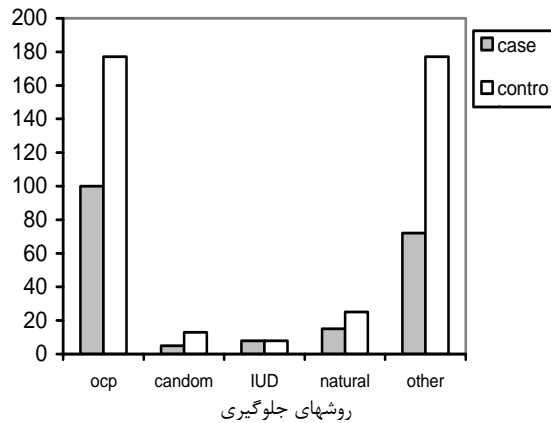
نقش عواملی مانند گراویدیتی، وضعیت استروژنی، مصرف قرصهای خوراکی جلوگیری از بارداری و عوامل تغذیه ای در میزان بروز بیماری تروفوبلاستیک حاملگی مشخص نشده است (۹، ۸، ۶).

با توجه به عدم اطلاع از شیوع بیماری در منطقه، در این مطالعه فراوانی مول هیداتیفرم و برخی عوامل خطر مرتبط با آن در طی ده سال در بیمارستان مرجع مرکز استان مورد بررسی قرار گرفته است.

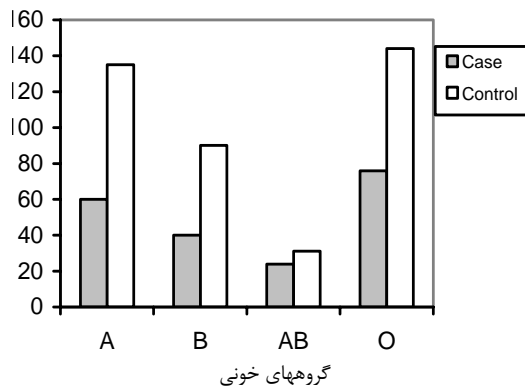
روش کار:

این مطالعه به روش توصیفی - تحلیلی در طی سالهای ۸۶-۱۳۷۷ بر روی ۲۰۰ بیمار که با تشخیص مول هیداتیفرم در بیمارستان معتضدی کرمانشاه بستری شده بودند و تشخیص پاتولوژیک کورتاژهای آنان دال بر مول هیداتیفرم بوده است انجام شد. گروه شاهد به میزان دو برابر گروه مورد از بین افرادی انتخاب شدند که جهت زایمان به بیمارستان مراجعه نموده بودند، گروه شاهد از بین بیمارانی انتخاب گردید که با حاملگی ترم مراجعه و سابقه هیچ نوع بیماری سیستمیک نداشتند و مادر نوزاد زنده و سالم دنیا آورده بودند. اطلاعات لازم نظیر سن، پاریته، سابقه حاملگی مولار قبلی، سابقه سقط و آخرین روش پیشگیری از بارداری قبل از بارداری فعلی، سابقه استفاده از روشهای کمک باروری، نظم قاعدگی و گروه خونی از پرونده بیماران استخراج گردید، لازم به ذکر است به علت نقص موجود در برخی پرونده ها، ۳۸ پرونده که اطلاعات کامل در آنها موجود نبود از مطالعه حذف گردیدند و در نهایت در این مطالعه ۲۰۰ نفر به عنوان گروه مورد و ۴۰۰ نفر به عنوان گروه شاهد بررسی شدند.

بعد از ورود داده ها به نرم افزار spss اطلاعات بررسی و میانگین و انحراف معیار شاخصها در هر دو گروه محاسبه



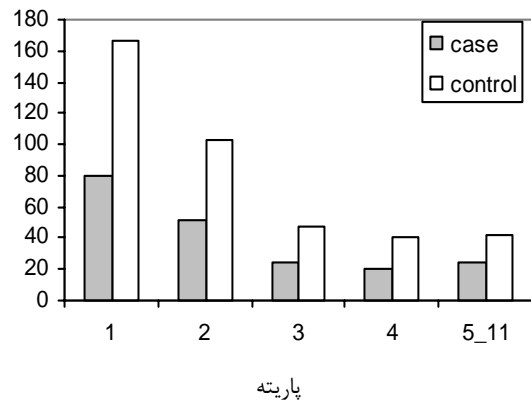
نمودار ۳: فراوانی استفاده از روشهای جلوگیری از بارداری در گروه مول هیداتیفرم و شاهد



نمودار ۴: فراوانی گروههای خونی در گروه مول هیداتیفرم و شاهد

بحث:

شیوع مول هیداتیفرم در نقاط مختلف جهان متفاوت بوده و از ۹۸۴ در یک میلیون زایمان در فنلاند تا ۱ در ۱۶۶ زایمان در نیجریه گزارش شده است. در مطالعه ای که در سنگاپور انجام شده، شیوع ۱ در ۷۱۴ تولد زنده و در مطالعه شی و همکاران در چین شیوع ۳/۸۷ در هزار تولد زنده گزارش شده است. در یک مطالعه که در طی ۲۱ سال در آمریکا بر روی نژاد هیسپانیک انجام شد، میزان بروز ۲/۰۶ در هزار تولد زنده و در کانادا شیوع ۲۲۰ در صد هزار تولد زنده گزارش شد. در مطالعه ما فراوانی مول هیداتیفرم ۳/۱ در هزار تولد زنده بود. مطالعات فوق الذکر نشان داده اند که شیوع مول هیداتیفرم در آسیا، آفریقا و آمریکای مرکزی بیشتر از آمریکا، اروپا و استرالیا می باشد (۱۵-۱۰) شاید علت تفاوت شیوع در مطالعات مختلف مربوط به عوامل تغذیه ای و اجتماعی - اقتصادی، فاکتورهای محیطی و ژنتیکی و حجم نمونه و متدولوژی



نمودار ۲: مقایسه توزیع پاریته در گروه مول هیداتیفرم و شاهد

در بین عوامل مورد بررسی در دو گروه مورد مطالعه وجود سابقه حاملگی مولار با (P=۰/۰۰۴) و قاعدگیهای نامنظم قبل از بارداری با (P=۰/۰۱) از نظر آماری اختلاف معنی داری را نشان دادند و سابقه سقط (P=۰/۶۷) و استفاده از روشهای کمک باروری با (P=۰/۳۵۲) تفاوت معناداری از نظر آماری نشان ندادند (جدول ۱).

جدول ۱: فراوانی بعضی از عوامل مرتبط با ایجاد مول هیداتیفرم در دو گروه مورد و شاهد

نام متغیر	گروه مورد		گروه شاهد		P. value
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
سابقه حاملگی مولار	۵	۲/۵	۰	۰	۰/۰۰۴
سابقه سقط	۲۹	۱۴/۵	۳۸	۹/۵	۰/۶۷
استفاده از روشهای کمک باروری	۲	۱	۹	۲/۲	۰/۳۵۲
قاعدگیهای نامنظم	۲۳	۱۱/۵	۱۴	۳/۵	۰/۰۱

از نظر آخرین روش کنتراسپتیو مورد استفاده قبل از بارداری در دو گروه قرصهای ضد بارداری خوراکی (OCP) با ۱۰۰ نفر (۵۰٪) در گروه مول هیداتیفرم و ۱۷۷ نفر (۴۴/۳٪) در گروه شاهد بیشترین وسیله مورد استفاده بود و با توجه به (P=۰/۲۲۲) اختلاف آماری معناداری بین دو گروه مشاهده نگردید (نمودار ۳).

از نظر گروه خونی در هر دو گروه ، گروه خونی O با فراوانی ۷۶ نفر (۳۸٪) در گروه مول هیداتیفرم و ۱۴۴ نفر (۳۶٪) در گروه شاهد شایعترین گروه خونی بود و با توجه به (p= ۰/۲۹۲) اختلاف آماری معناداری از نظر گروه خونی بین دو گروه مشاهده نگردید (نمودار ۴).

تحقیقات مختلف باشد .

در مطالعه ما فراوانی مول کامل ۲/۰۷ و مول ناقص ۱/۰۴ در هزار تولد زنده بود. در مطالعاتی که توسط هارما (۱۶) ، ساپر (۱۷) ، چشیا (۱۸) انجام شده مشابه مطالعه ما میزان مول کامل بیشتر از مول ناقص بوده است در مطالعه اسمار (۱۹) نسبت مول کامل به ناقص ۱/۱ گزارش شده و در مطالعات ماتسوئی (۲۰) و آلمن (۱۵) میزان مول ناقص بیش از مول کامل بود. علت این تفاوت ها می تواند عوامل تغذیه ای ، محیطی و ژنتیکی در مناطق مختلف باشد. در مطالعه حاضر میانگین سن ۲۶/۳۳ سال و بیشترین فراوانی مربوط به گروه سنی ۲۹-۲۰ سال بود. در مطالعه اسمار متوسط سن ۲۸ سال، در مطالعه چشیا ۳۱/۷ سال و در مطالعه کابوز (۲۱) ۲۷ سال بود. در برخی مطالعات شیوع مول هیداتیفرم بیشتر در زنان زیر ۲۰ سال و بالای ۳۵ سال گزارش شده است (۱۰-۱۲). در مطالعه هارما همانند مطالعه ما ارتباط واضحی بین سن و بروز مول هیداتیفرم دیده نشد. علت این تفاوتها اختلاف در سن ازدواج ، سن بارداری و عوامل محیطی در مناطق مختلف می باشد.

در مطالعه ما بیشترین فراوانی در زنانی که اولین بارداری خود را تجربه می کردند مشاهده شد و میانگین پاریته ۲/۵۱ بود. در مطالعات آلتیری و مودلی حاملگی مول هیداتیفرم در زنان نولی پار بیشتر بود لیکن در مطالعات کابوز، فاموری و نوک شیوع مول هیداتیفرم در زنان مولتی پار بیشتر بود ، در مطالعه هارما همانند مطالعه ما ارتباط واضحی بین پاریته و شیوع مول هیداتیفرم مشاهده نشد (۲۳-۲۱، ۱۶، ۸، ۶). علت این تفاوتها می تواند اختلافات فرهنگی ، ژنتیکی و محیطی باشد.

در مطالعه ما در گروه مول هیداتیفرم ۲/۵٪ سابقه حاملگی مولار داشتند که تفاوت معناداری با گروه کنترل داشت در مطالعه گارت در آمریکا احتمال عود مول هیداتیفرم ۱/۵٪ گزارش گردید (۲۴) در مطالعه وکیلی ۱/۲٪ عود مشاهده گردید (۲۵) در مطالعه برکوویتس شانس بروز مول هیداتیفرم در جمعیت عمومی ۰/۱٪ و شانس عود ۱٪ گزارش شد (۲۶) و در مطالعه لوریگان مشخص گردید که در افرادی که سابقه حاملگی مولار دارند شانس تکرار بطور معناداری بیش از جمعیت عمومی می باشد (۲۷). به نظر می رسد علت این موضوع باقی ماندن و ادامه یافتن عامل حاملگی مولار قبلی باشد.

در مطالعه ما رابطه معنا داری بین سابقه سقط و بروز مول هیداتیفرم در بارداری بعدی مشاهده نگردید ولی در مطالعات براکن و پارازینی سابقه سقط به عنوان عامل افزایش دهنده بروز مول هیداتیفرم گزارش شده است (۲۸، ۲۹).

در جمعیت مورد مطالعه ما تنها از داری کلومیفن به عنوان روش کمک باروری استفاده شده بود که ارتباطی بین مصرف کلومیفن و بیماری مول هیداتیفرم مشاهده نشد. در مطالعه وید شیوع مول هیداتیفرم در بیماران مصرف کننده کلومیفن دوبرابر جمعیت عمومی ذکر شده است (۳۰) در مطالعات مودلی و آلمن هم استفاده از روشهای کمک باروری بعنوان عوامل خطر افزایش دهنده بروز مول هیداتیفرم شناخته شده است (۸، ۱۵). به علت تفاوت شیوع مول در اقوام مختلف و معمولا بالا بودن سن افراد مصرف کننده روشهای کمک باروری و علل متفاوتی که می تواند منجر به نازایی شود مقایسه و قضاوت در این زمینه مشکل و نیاز به انجام مطالعات و سיעتری دارد.

در مطالعه ما میزان بروز مول هیداتیفرم بطور معنی داری در افرادی که سابقه قاعدگیهای نامنظم داشتند بیشتر بود در برخی مطالعات هم مشابه مطالعه ما بروز مول هیداتیفرم در زنان با سابقه قاعدگیهای نامنظم بیشتر بود (۸، ۶) که می تواند به علت مشکلات اوولاسیون در این افراد و نقش احتمالی آن در افزایش بروز حاملگی مولار باشد.

در مطالعه حاضر در هر دو گروه OCP شایعترین روش پیشگیری از بارداری مورد استفاده قبل از بارداری بوده و سابقه مصرف OCP خطر بروز بیماری مول هیداتیفرم را افزایش نداده است. در مطالعه ای رابطه ای بین مصرف OCP و بروز مول هیداتیفرم مشاهده نگردید (۳۱) ولی در تعدادی از مطالعات بین مصرف OCP و بروز مول هیداتیفرم رابطه معنا داری مشاهده گردیده است (۳۲، ۶). این تفاوت در مطالعات مختلف می تواند به علت تفاوت روش مطالعه و حجم نمونه مورد بررسی ، تفاوتهای ژنتیکی و میزان متفاوت مصرف OCP در جوامع مختلف باشد.

در این مطالعه در هر دو گروه ، گروه خونی O بیشتر مشاهده گردید، که می تواند به علت شیوع بیشتر گروه خونی O در جمعیت عمومی باشد. در مطالعات وید و تالات گروه خونی A از ریسک فاکتورهای ابتلا به حاملگی

8. Moodly M, Tunkyi K, Moodley J. Gestational trophoblastic syndrome: an audit of 112 patients. A South African experience. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:234
9. Semer D, Macfee M. Gestational trophoblastic disease: Epidemiology. *Semin Oncol* 1995; 22: 109
10. Loukovaara M, Pukkala E, Lehtovirta P, Leminen A. Epidemiology of hydatidiform mole in Finland, 1975 to 2001. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:207-8.
11. Mayun A. Hydatidiform mole in Gombe: a five year histopathological review. *Niger J Clin Pract* 2008; 11:134-8.
12. Tham B, Everard J, Tidy J, Drew D, Hancock B. Gestational trophoblastic disease in the Asian population. *BJOG* 2003;110:555-9
13. Shi Y, Li J, Zheng W, Chen X. Survey of gestational trophoblastic disease incidence among 3.6 million pregnancies in China. *Zhonghua Fu Chan Ke Zhong* 2005;40:76-8
14. Richard D, Gautam G, Donald D. Gestational trophoblastic disease among hispanic women: A 21-year hospital-based study. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 81-6
15. Altman A, Bentley B, Murray S, Bentley J. Maternal age-related rates of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 244-50
16. Harma M, Yurtseven S, Gungen N. Gestational trophoblastic disease in Sanliurfa Turkey. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:306-8
17. Soper J. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2006;108:176
18. Chechia A, Koubaa A, Makhlof T, Anis B. Molar pregnancy retrospective study of 60 cases in Funisia. *Tunis Med* 2001;79:441-6
19. Osamor J, Oluwasola A, Adewole I. A clinicopathological study of complete and partial hydatidiform moles in a Nigerian population. *J Obstet Gynaecol* 2002;22:423-5
20. Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K. Changes in the incidence of molar pregnancies. *Hum Reprod* 2003;18:1753-5.
21. Khabouze S, Erchidi J, Bouchikhi C, Chahtane A. Gestational trophoblastic disease. *Gynecol Obstet Fertile* 2002;30:42-9
22. Nowak E, Drews K, Spaczynski M. Gestational trophoblastic disease. 2000;71:767-72
23. Famouri S, Yarandi F, Falahian M, Falahian V. [Epidemiologic characteristics of patients with gestational trophoblastic tumors in selected teaching hospitals in Tehran, Iran: 1992-2002]. *Journal of Army University of Medical Sciences* 2007; 4(4):1023-1026 (Persian).
24. Garrett L, Garner E, Feltsmate C, Goldstein D. Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*

مولار بوده است و در مطالعه بصیرت گروه خونی B در بیماران مول هیداتیفروم بیشتر گزارش شده است (۳۰،۳۳،۳۴). این تفاوتها را می توان ناشی از توزیع متفاوت گروههای خونی در مناطق مختلف، تفاوتهای ژنتیکی و محیطی دانست. با توجه به نتایج متفاوتی که از مطالعات مختلف بدست آمده ارتباط بین بروز مول هیداتیفروم و گروههای خونی همچنان ناشناخته مانده است.

نتیجه نهایی:

مول هیداتیفروم یکی از موارد اورژانس بارداری می باشد که در جمعیت مورد مطالعه ما شیوع و میزان عودنسبتاً بالایی داشته است. در این مطالعه سابقه حاملگی مولار و قاعدگیهای نامنظم بطور معنی داری بر فراوانی بیماری موثر بودند (به ترتیب) $(P=0/004, P=0/01)$ و ارتباطی بین بروز مول هیداتیفروم و سن مادر، تعداد حاملگی ها، سقط، مصرف کلومیفن، مصرف OCP و گروه خونی مادر مشاهده نگردید. با توجه به تاثیر عوامل مختلفی مانند عوامل محیطی، ژنتیک، تغذیه و خصوصیات فردی بر شیوع بیماری، همچنین تفاوت عوامل خطر در مطالعات مختلف و نیز محدودیت مطالعه ما که فقط در یک بیمارستان مرجع استان انجام شده مطالعات گسترده و چند مرکزی توصیه می گردد.

سپاسگزاری:

در پایان لازم است از پرسنل محترم بخش پاتولوژی و بایگانی بیمارستان معترضی کرمانشاه تشکر و قدردانی نمائیم.

منابع:

1. Ajithkumar T, Abraham E, Rejnish Kumar R. Placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:484
2. Chauhan S, Diamonad M, Johns D. A case of molar ectopic pregnancy. *Fertile Steril* 2004; 81:1140
3. Kohorn E. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic tumor risk factors for early respiratory failure. *J Reprod Med* 1994;39:175-178
4. Benirschke K, Kanfmann P. Pathology of the human placenta. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 2000.
5. Schorge J, Goldstein D, Bernstein M. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2000;45:692
6. Altieri A, Franceschi S, Ferly J. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic disease. *Lancet Oncol* 2003;4: 670
7. Hancock B, Tidy J. Current management of molar pregnancy. *J Reprod Med* 2002;47: 347-354

- 2008;53: 481-6
25. Vakili Z, Mousavi Gh, Mesdaghinia E, Rasti S, Achak F. [Determining the frequency of hydatidiform mole referred to the pathology laboratories in Kashan]. *Feyz* 2003; 6(4): 64-69 (Persian).
 26. Berkowitz R, Tuncer Z, Goldstein D. Management of gestational trophoblastic diseases : subsequent pregnancy experience. *Semin Oncol* 2000;27:678.
 27. Lorigan P, Sharma S, Bright N. Characteristics of women with recurrent molar pregnancies. *Gynecol Oncol* 2000;78:288
 28. Bracken M, Briton L, Hayashi.K. Epidemiology of hydatiform mole and choriocarcinoma. *Epidemiol Rev* 1984;6: 52-75
 29. Parazzini F, Margili G, Lavecchia G, Negri E, Bocciolone L. Risk factors for gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1991;78: 1039 -45
 30. Wade R, Cgmipen I. Citrate induced hydatiform mole. *South Med J* 1980;73:1417-8
 31. Parazzini F, Cipriani S ,Mangili G , Garavaglia E. Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease. *Contraception* 2002; 65: 425-7.
 32. Smith H. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46: 541
 33. Talat N. The pattern of benign gestational trophoblastic disease in Karachi. *JMPA* 1998;48: 226-30.
 34. Basirat Z, Haji Ahmadi M, Aghaei Baghdad Abadi J. [Hydatidiform mole and its clinical manifestation and complications, Babol Yahyanejad hospital, 1996-2000]. *Journal of Babol University of Medical Sciences* 2003;5(2):43-46 (Persian).