



Comparison of Vitamin D Deficiency in Patients with Bladder Cancer and Healthy Individuals Referring to Shahid Beheshti Hospital in Hamadan, Iran, from 2018 to 2019

Seyed Habibolah Mousavi Bahar¹ , Mahzad Roostaei Hosein Abadi², Mehdi Komaki^{1,*} , Shahriar Amir Hasani¹

¹ Urology, and Nephrology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

* **Corresponding Author:** Mehdi Komaki, Urology and Nephrology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: mehdi.komaki@yahoo.com

Abstract

Received: 28.10.2021

Accepted: 23.12.2021

How to Cite this Article:

Mousavi Bahar S H, Roostaei Hosein Abadi M, Komaki M, Amir Hasani Sh. Comparison of Vitamin D Deficiency in Patients with Bladder Cancer and Healthy Individuals Referring to Shahid Beheshti Hospital in Hamadan, Iran, from 2018 to 2019. *J Res Urol.* 2021; 5(1): 22-28. DOI: 10.32592/jru.5.1.22

Background and Objective: Bladder cancer is one of the most common cancers in the world. In some studies, vitamin D deficiency has been reported in patients with bladder cancer. Vitamin D deficiency may increase the risk of bladder cancer by disrupting the responses of bladder wall cells to abnormal cells.

Materials and Methods: This case-control study included 226 patients with gross hematuria who were referred to the urology clinic of Shahid Beheshti Hospital in Hamadan. The patients were divided into two groups of patients (n=76) with bladder cancer (case group) and those (n=150) without bladder cancer (Control group). The data were analyzed using SPSS software (Version 16) and at a confidence level of 95%.

Results: The mean serum level of vitamin D in the case and control groups was obtained at 23.78 and 27.20 ng/mL, respectively (P=0.69). In total, 50% and 34% of patients had moderate and severe vitamin D deficiency in the case and control groups, respectively (P=0.020). The mean tumor size was 2.66 cm and 4 cm in moderate and severe cases of vitamin D deficiency, respectively (P=0.007).

Conclusion: Vitamin D deficiency is also associated with increased tumor size in patients with bladder cancer, other than increasing the chance of developing bladder cancer.

Keywords: Bladder Cancer; Cancer; Urinary System; Vitamin D

مقایسه کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به سرطان مثانه و افراد سالم مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی همدان در سال های ۱۳۹۶ و ۱۳۹۷

سید حبیب الله موسوی بهار^۱، مهزاد روستایی حسین آبادی^۱، مهدی کمکی^{۱*}، شهریار امیر حسینی^۱

^۱ مرکز تحقیقات ارولوژی و نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

* نویسنده مسئول: مهدی کمکی، مرکز تحقیقات ارولوژی و نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. ایمیل: mehdi.komaki@yahoo.com

چکیده

سابقه و هدف: سرطان مثانه یکی از سرطان های شایع در دنیاست. در برخی مطالعات به کمبود ویتامین D در این بیماران اشاره شده است. کمبود ویتامین D ممکن است با اختلال در واکنش سلول های جدار مثانه در مقابل سلول های غیرعادی خطر ابتلا به سرطان مثانه را افزایش دهد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد-شاهدی از ۲۲۶ بیمار که با هماجوری گراس (Gross Hematuria) برای تشخیص سرطان مثانه به درمانگاه ارولوژی بیمارستان شهید بهشتی همدان مراجعه کرده بودند، ۷۶ نفر مبتلا به سرطان مثانه (گروه مورد) و ۱۵۰ نفر غیر مبتلا به سرطان مثانه (گروه کنترل) انتخاب شدند. در هر دو گروه سطح سرمی ویتامین D اندازه گیری و مقایسه شد. داده های مطالعه با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و در سطح اطمینان ۹۵ درصد تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۲۳/۷۸ و ۲۷/۲۰ نانوگرم در میلی لیتر بود ($P=0/69$). در گروه های مورد و شاهد به ترتیب ۵۰ و ۳۴ درصد از افراد کمبود متوسط و شدید ویتامین D داشتند ($P=0/020$). میانگین اندازه تومور در موارد نرمال و کمبود خفیف ویتامین D ۲/۶۶ و در موارد متوسط و شدید ۴ سانتی متر بود ($P=0/007$).

نتیجه گیری: کمبود ویتامین D علاوه بر افزایش خطر ابتلا به سرطان مثانه، در بیماران مبتلا نیز با افزایش اندازه تومور همراه است.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۰۸/۰۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۰/۰۲

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

استناد:

موسوی بهار، سید حبیب الله؛ روستایی، مه زاده، کمکی، مهدی؛ امیر حسینی، شهریار. مقایسه کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به سرطان مثانه و افراد سالم مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی همدان در سال های ۱۳۹۶ و ۱۳۹۷. *مجله تحقیقات در ارولوژی*. بهار و تابستان ۱۴۰۰؛ ۵(۱): ۲۸-۲۲.

کلیدواژه ها: سرطان؛ سرطان مثانه؛ سیستم ادراری؛ ویتامین D

مقدمه

رادیوتراپی و عفونت شیستوزومیایی و یک سری وقایع ناشناخته کروموزومی اشاره کرد [۹-۶].

در حدود ۴۵ درصد از بیماران مبتلا به سرطان مثانه، اتیولوژی بیماری نامشخص است که ممکن است مطرح کننده عوامل خطر دیگری از جمله کمبود ویتامین D و چاقی باشد [۱۰]. ویتامین D یک عامل غذایی است که ممکن است تقسیم سلولی را افزایش دهد. پرولیفراسیون تهاجمی، آنژیوژنز و متاستاز سلولی را کاهش دهد [۱۱]. ویتامین D3 یکی از اجزای اصلی ویتامین D در بدن انسان و بهترین متابولیت فعال سازی ویتامین D و بهترین شاخص تعیین سطح ویتامین D است [۱۲]. ویتامین D عملکرد بیولوژیکی مهمی در تنظیم سیستم ایمنی و تأثیر ضد سرطان دارد [۱۳]. ویتامین D3

سرطان به بیماری هایی اطلاق می شود که عیوب مولکولی موجب تغییرات در فعالیت سلولی و ژن های معمولی می شود [۱،۲]. سرطان مثانه شایع ترین بدخیمی دستگاه ادراری [۳]، نهمین سرطان شایع در دنیا و سیزدهمین عامل مرگ ناشی از سرطان است [۴]. سرطان مثانه با ابرنمالیتی های ژنتیکی و عوامل خطر خارجی ایجاد می شود. علاوه بر اثرات مستقیم و غیرمستقیم عوامل خطر متعدد، بیشتر پژوهش ها در زمینه شناخت مکانیزم های بیماری زایی سرطان انجام شده است [۵]. عوامل متعددی در ایجاد سرطان مثانه دخیل هستند که از جمله آن ها می توان به سن، جنس، مصرف سیگار، نوع شغل، مصرف طولانی مدت داروهای مسکن، کموتراپی باسیکلو فسفاماید،

فرم فعال ویتامین D است که به عنوان یک مکمل دارای اثرات تعدیل کنندگی (ایمونومودولاتور) سیستم ایمنی بدن است [۱۴]. این مکمل با اثرگذاری بر بسیاری از سلول‌ها نظیر لنفوسیت‌ها، منوسیت‌ها و دیگر سلول‌های سیستم ایمنی بدن سبب کاهش ترشح سایتوکاین‌های التهابی و افزایش سایتوکاین‌های مهار می‌شود [۱۵].

یافته‌های اثبات‌شده‌ای برای تأثیر کمبود ویتامین D در بروز سرطان مثانه وجود ندارد [۳، ۱۶] و تعدادی مطالعات اپیدمیولوژی از جمله مطالعات آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان نشان داده‌اند ویتامین D تأثیر ضدسرطانی بر سرطان‌های کولورکتال، سینه و پروستات دارد [۱۷]. همچنین مطالعاتی در خصوص تأثیر ویتامین D بر سرطان مثانه بخصوص در کشور ایران انجام نشده است. با توجه به شیوع کمبود ویتامین D در مطالعاتی در سال‌های ۱۳۷۹، ۱۳۹۰ و ۱۳۹۷ در ایران [۲۰-۱۸]، مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای شیوع سرطان مثانه در افرادی که کمبود ویتامین D دارند و افراد سالم طراحی شده است. همچنین ارتباط اندازه تومور، گرید تومور، تعداد تومور و تهاجم به عضله با میزان ویتامین D بررسی می‌شود. در واقع، هدف ما بررسی سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در بیماران مبتلا به سرطان مثانه در بیمارستان شهید بهشتی همدان است تا در صورت تأیید بتوانیم گام مهمی در پیشگیری از بروز سرطان مثانه برداریم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهد ۷۶ بیمار بررسی شدند که با هماچوری گراس (Gross Hematuria) برای تشخیص سرطان مثانه به درمانگاه ارولوژی بیمارستان شهید بهشتی همدان مراجعه کرده بودند. از تمام بیماران آزمایش ادرار (Urine analysis) و سونوگرافی گرفته شد. همچنین بیمارانی که به دلایل دیگر تحت سونوگرافی قرار گرفته بودند و توده‌ای در مثانه آن‌ها مشاهده شده بود، پس از تأیید سرطان مثانه بعد از سیستوسکوپی وارد مطالعه شدند (گروه مورد). بیماران طبق پروتکل درمان استاندارد تومور مثانه، تحت TUR-T تمامی تومورهای اگزوفیتیک قرار می‌گرفتند که از نظر ماکروسکوپی قابل رؤیت بود. نمونه برای پاتولوژی فرستاده و Grade تومور بر اساس طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی مشخص شد.

تعداد ۱۵۰ بیمار که سابقه سرطان مثانه نداشتند و به دلایل مختلف (BpH، تنگی مجرا، سنگ مثانه، اختلال در ادرار کردن خفیف و سنگ حالب) تحت سیستوسکوپی قرار گرفته بودند و در سیستوسکوپی و سونوگرافی آنان هیچ‌گونه شواهد تومور مثله مشاهده نشد، به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. بیماران پس از دادن رضایت شفاهی و آگاهانه، برای انجام آزمایش D (OH)VIT 25 به آزمایشگاه بیمارستان ارجاع داده شدند. سطح

سرمی ویتامین D در هر دو گروه با استفاده از کیت شرکت کوپاس و بروش ECL با دستگاه vidas تعیین شد. مشخصات جمعیت‌شناختی بیماران (سن و جنس)، نتایج پاتولوژی و آزمایش ویتامین D پس از گردآوری و ثبت در پرسش‌نامه با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ تجزیه و تحلیل شد.

تأیید ابتلا به سرطان مثانه از نوع TCC با گریدهای مختلف (گروه مورد) و عدم ابتلا (گروه شاهد) با توجه به نتایج معاینات، سونوگرافی و سیستوسکوپی، سن ۳۰ تا ۸۰ سال، رضایت بیمار برای شرکت در مطالعه و مصرف نکردن مکمل ویتامین D از معیارهای ورود به مطالعه و مراجعه نکردن بیماران برای پیگیری‌های بعدی به هر دلیل، ابتلا به بیماری‌های شدید قلبی و بارداری زنان از معیارهای خروج از مطالعه بود.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های گردآوری‌شده با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ تجزیه و تحلیل شد. در این پژوهش برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های آمار توصیفی نظیر درصد، فراوانی، میانگین و انحراف معیار استفاده شد. به منظور مقایسه میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد و شاهد از آزمون ناپارامتری من‌ویتنی، برای محاسبه خطر ابتلا به سرطان بر حسب سطوح مختلف ویتامین D از آزمون مجذور کای و نسبت شانس استفاده شد. تمام تحلیل‌ها در سطح اطمینان ۹۵ درصد انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه که با هدف مقایسه سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به سرطان مثانه با گروه کنترل انجام شد، ۷۶ بیمار مبتلا به سرطان مثانه و ۱۵۰ فرد سالم بررسی شدند. از نظر جنسیت، بیماران مبتلا به سرطان مثانه به ترتیب ۶۶ نفر (۸۶/۸ درصد) مرد و ۱۰ نفر (۱۳/۲ درصد) زن و در گروه کنترل ۱۲۲ نفر (۸۱/۳ درصد) مرد و ۲۸ نفر (۱۸/۷ درصد) زن بودند ($P=0/295$). میانگین و انحراف معیار سن بیماران و گروه کنترل به ترتیب $43/12 \pm 9/92$ و $48/79 \pm 8/96$ سال بود ($P<0/01$). میانگین و انحراف معیار سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد و شاهد به ترتیب $23/78 \pm 14/87$ و $27/20 \pm 16/23$ نانوگرم در دسی‌لیتر بود ($P=0/69$).

در بیماران مبتلا به سرطان مثانه، کمبود شدید و متوسط ویتامین D به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود (جدول ۱). همچنین خطر ابتلا به سرطان مثانه در کمبود متوسط و شدید ۱/۹۱ برابر افراد نرمال و کمبود خفیف بود (جدول ۲). بین سطح سرمی ویتامین D با گرید تومور اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۳). در بیماران مبتلا به سرطان مثانه، میانگین و انحراف معیار اندازه تومور در موارد نرمال و خفیف کمبود ویتامین D، $2/66 \pm 1/84$ و در موارد متوسط و شدید $4/30 \pm 3/05$

جدول ۱: توزیع فراوانی گروه‌بندی شده سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد و شاهد

P	گروه		سطوح ویتامین D
	شاهد (تعداد: ۱۵۰ نفر)	مورد (تعداد: ۷۶ نفر)	
۰/۰۲۷	۴۶ (۳۰/۷)	۱۹ (۲۵/۰)	نرمال (بیشتر از ۳۰)
	۵۳ (۳۵/۳)	۱۹ (۲۵/۰)	کمبود خفیف (۲۰ تا ۳۰)
	۲۸ (۱۸/۷)	۲۸ (۳۶/۸)	کمبود متوسط (۱۰ تا ۲۰)
	۲۳ (۱۵/۳)	۱۰ (۱۳/۲)	کمبود شدید (کمتر از ۱۰)

جدول ۲: مقایسه نسبت خطر ابتلا به سرطان بر حسب سطح سرمی ویتامین D

P	سطح اطمینان ۹۵ درصد		OR	گروه		سطح سرمی ویتامین D
	پایین‌تر	بالا‌تر		شاهد	مورد	
۰/۰۲۰				۹۹ (۶۶/۰)	۳۸ (۵۰/۰)	نرمال و کمبود خفیف
				۵۱ (۳۴/۰)	۳۸ (۵۰/۰)	کمبود متوسط و شدید
				۱۵۰ (۱۰۰)	۷۶ (۱۰۰)	مجموع

کاهش شدید یا متوسط ویتامین D داشتند، ۱۸ نفر (۴۲/۹ درصد) تومور منفرد و ۲۰ نفر (۵۸/۸ درصد) تومور متعدد داشتند ($P=۰/۱۲۴$). از نظر تهاجم به عضله، در بیماران مبتلا به سرطان مثانه که سطح سرمی ویتامین D نرمال یا کاهش خفیف داشتند، ۵ نفر (۱۳/۲ درصد) و در بیمارانی که کاهش شدید یا متوسط ویتامین D داشتند، ۱۲ نفر (۳۱/۶ درصد) تهاجم به عضله داشتند ($P=۰/۰۵۴$).

سانتی متر بود. بر اساس نتیجه آزمون ناپارامتری من‌ویتنی متوسط اندازه تومور در بیمارانی که کمبود متوسط و شدید ویتامین D داشتند، به طور معنی‌داری بیشتر از بیمارانی بود که نرمال بودند یا کمبود خفیف داشتند ($P=۰/۰۰۷$).

در بیماران مبتلا به سرطان مثانه که سطح سرمی ویتامین D نرمال یا کاهش خفیف داشتند، ۲۴ نفر (۵۷/۱ درصد) تومور منفرد و ۱۴ نفر (۴۱/۲ درصد) تومور متعدد داشتند. در بیمارانی که

جدول ۳: توزیع فراوانی سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به سرطان مثانه بر حسب گرید تومور

P	گرید تومور		PUNLMP	سطح سرمی ویتامین D
	زیاد	کم		
۰/۲۰۴	۹ (۲۳/۷)	۲۲ (۵۷/۹)	۷ (۱۸/۴)	نرمال و کمبود خفیف
	۱۶ (۴۲/۱)	۱۸ (۴۷/۴)	۴ (۱۰/۵)	کمبود متوسط و شدید
	۲۵ (۳۲/۹)	۴۰ (۵۲/۶)	۱۱ (۱۴/۵)	مجموع

بحث

استعداد در برابر کارسینوژن‌های محیطی مرتبط هستند؛ از جمله آن-استیل ترانسفراز که نیتروآمین‌ها را سم‌زدایی می‌کند، گلوکوتایون-اس-ترانسفراز که با عوامل شیمیایی ری‌اکتیو متعدد کونژوگه می‌شود و پلی‌مورفیسیم. این موارد باعث افزایش ۲۷ درصدی بروز سرطان مثانه می‌شوند.

کمبود ویتامین D موجب آسیب‌پذیری DNA، کاهش عملکرد سیستم ایمنی و افزایش التهاب می‌شود. در نبود عامل کارسینوژن شناخته شده که باعث ایجاد سرطان مثانه می‌شود، نقش عوامل دیگری مثل کمبود ویتامین D پررنگ‌تر می‌شود. در مطالعه حاضر، ۷۵ درصد از بیماران مبتلا به سرطان مثانه و ۶۹ درصد از گروه کنترل درجاتی از کمبود ویتامین D را داشتند. از این نسبت ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان مثانه و ۳۴ درصد از گروه کنترل دچار کمبود متوسط و شدید ویتامین D بودند. در مطالعه سعیدی‌نیا و همکاران (۱۳۹۲) در خصوص

مبارزه با سرطان از دیرباز یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های انسان بوده است. شناخت دقیق بیماری و عوامل خطر و عوامل پیشگیری و کاهنده سرطان از سال‌های دور مورد توجه محققان و پزشکان بوده است. در بروز سرطان عوامل خطر مطرح می‌شوند، ولی در برخی موارد برای بروز سرطان عوامل خطر واقعی پیدانمی‌شود که یکی از چالش‌برانگیزترین موارد است. شایع‌ترین سرطان سیستم ادراری، سرطان مثانه است که به علت اینرمالیتی‌های ژنتیکی و عوامل خطر خارجی از جمله تماس با عامل کارسینوژن، عوامل تغذیه‌ای، عوامل التهابی، عفونت، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و احتمالاً شیرین‌کننده‌های مصنوعی ایجاد می‌شود. میزان بیشتر ابتلا به سرطان مثانه در اقوام مختلف احتمالاً زمینه ژنتیکی ندارد، بلکه از عوامل محیطی ناشی می‌شود و ممکن است به علت تفاوت آسیب‌پذیری در برابر عوامل کارسینوژن باشد. پلی‌مورفیسیم‌های متعددی شناسایی شده‌اند که ظاهراً با بروز سرطان مثانه به‌ویژه

همکاران است. در مطالعه ما افراد سیگاری و غیرسیگاری وارد مطالعه و به صورت گذشته‌نگر بررسی شدند، موردها و شاهد‌ها از نظر جنسیت همسان بودند، اما میانگین سنی بیماران بیشتر از گروه کنترل بود. همسو با یافته‌های مطالعه مذکور، در مطالعه ما نیز خطر ابتلا به سرطان مثانه بیماران دارای کمبود متوسط و شدید ویتامین D به‌طور معنی‌داری بیشتر از افراد نرمال یا دارای کاهش خفیف بود.

در مطالعه متاآنالیز Liao و همکاران (۲۰۱۵) در چین در خصوص ارتباط بین ویتامین D با خطر ابتلا به سرطان مثانه، خطر نسبی ابتلا به سرطان مثانه در افرادی که سطح سرمی بالای ۲۵ هیدروکسی ویتامین D داشتند، $RR=0/75$ به‌دست آمد. محققان نتیجه‌گیری کردند که سطح سرمی بالای ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به‌طور معنی‌داری خطر ابتلا به سرطان مثانه را کاهش می‌دهد [۳].

در مطالعه مروری دیگر که Zhao و همکاران (۲۰۱۶) در چین در خصوص تأثیر ویتامین D در کاهش خطر سرطان مثانه انجام دادند، نتایج تحلیل متاآنالیز نشان داد سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بیشتر از ۷۵ نانومول در لیتر در مقایسه سطوح کمتر از ۲۵، بین ۲۵ تا ۳۷/۵، ۳۷/۵ تا ۵۰ و ۵۰ تا ۷۵ نانومول در لیتر، به‌طور معنی‌داری موجب کاهش خطر ابتلا به سرطان مثانه می‌شود [۲۴].

با توجه به اینکه دو مطالعه Zhao و همکاران و Liao و همکاران از نوع متاآنالیز بوده است، از نظر حجم نمونه بیشتر و تحلیل‌های انجام‌شده در مقایسه با مطالعه حاضر اعتبار بیشتری دارد. در مطالعه Liao و همکاران نقطه برش ویتامین D، ۲۵ نانومول در لیتر بود. در مطالعه Zhao و همکاران محققان خطر نسبی بروز سرطان مثانه را در نقاط برش متعددی از ویتامین D بررسی کردند. در مطالعه حاضر به علت کمبود حجم نمونه در مقایسه با دو مطالعه ذکرشده فقط یک نقطه برش در نظر گرفته شد که از این نظر نتایج یافته‌های ما با نتایج مطالعات Zhao و همکاران و Liao و همکاران همسو بود.

در مطالعه مورد-شاهدی Ben Fradj و همکاران (۲۰۱۸) در خصوص ارتباط بین سرطان مثانه و سطح سرمی پایین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و مقایسه ۲۵۰ بیمار مبتلا به سرطان مثانه با ۲۵۰ فرد غیرمبتلا، خطر ابتلا به سرطان مثانه در کمبود شدید ویتامین D (کمتر از ۳۰ نانومول بر لیتر) و سطوح ناکافی آن (۳۰ تا ۴۹/۹۹ نانومول در لیتر) به ترتیب ۲/۶۵ و ۳/۷۱ به‌دست آمد ($P<0/05$).

مطالعه حاضر از نظر روش‌شناسی، مورد-شاهد و از نظر نتایج، مشابه یافته‌های Ben Fradj و همکاران بود. نسبت شلس به‌دست‌آمده در مطالعه ما کمتر از مطالعه مذکور بود که احتمالاً به دلیل اختلاف در حجم نمونه است. همچنین رتبه‌بندی مقادیر نرمال و غیر نرمال در دو مطالعه متفاوت بود.

در خصوص نقش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در پیشگیری از

شیوع کمبود ویتامین D در جمعیت کشور، استان همدان در بین استان‌های دارای بیشترین شیوع (بین ۴۰ تا ۶۰ درصد) قرار داشت [۱۹]. در مطالعه موسوی بهار و همکاران (۱۳۹۷) شیوع این کمبود در مردان ۴۶/۷ درصد و در زنان ۳۸/۷ درصد گزارش شد [۲۰]. در مطالعه مرادزاده و همکاران (۱۳۸۴) کمبود متوسط یا شدید ویتامین D در زنان ۴۷/۸۵ درصد و در مردان ۳۴/۷۵ درصد گزارش شد [۱۸]. یافته‌های مطالعه حاضر در خصوص فراوانی کمبود ویتامین D در گروه کنترل با نتایج مطالعه سعیدی‌نیا و همکاران، مرادزاده و همکاران و موسوی بهار و همکاران تقریباً همخوانی دارد. اما در بیماران مبتلا به سرطان مثانه، درصد فراوانی کمبود ویتامین D به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل و بیشتر از فراوانی گزارش‌شده در مطالعه سعیدی‌نیا و همکاران و مرادزاده و همکاران است که فرضیه علیتی ویتامین D را در بروز سرطان مثانه تقویت می‌کند.

مطالعات متعددی نشان داده‌اند کمبود ویتامین D با افزایش خطر سرطان سینه و کولون در ارتباط است که در مطالعه جان‌بلایی و همکاران روی بیماران مبتلا به سرطان سینه، میانگین سطح سرمی ویتامین D، ۲۲/۵۸ نانوگرم در لیتر بود و ۳۵/۵ درصد از بیماران کمبود شدید ویتامین D و ۳۷/۵ درصد سطوح ناکافی داشتند [۲۱]. میانگین سرمی ویتامین D در مطالعه حاضر با وجود متفاوت بودن نوع سرطان، با یافته‌های جان‌بلایی و همکاران برابر است. درصد فراوانی مبتلایان به کمبود شدید ویتامین D در مطالعه حاضر کمتر از یافته‌های جان‌بلایی و همکاران (۱۳/۲ درصد در مقابل ۳۵/۵ درصد) بود. در هر دو مطالعه مقدار ویتامین D کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر به‌عنوان کمبود شدید در نظر گرفته شده است. ممکن است علت اختلاف ناشی از تفاوت جغرافیایی باشد.

در مطالعه مورد-شاهدی Ben Fradj و همکاران (۲۰۱۸) در تونس، شیوع کمبود ویتامین D (کمتر از ۳۰ نانومول در لیتر) در بیماران مبتلا به سرطان مثانه و گروه کنترل به ترتیب ۵۰/۴ و ۳۴/۸ درصد و شیوع سطوح ناکافی (۳۰ تا ۴۹/۹۹ نانومول در لیتر) به ترتیب ۵۰/۴ و ۳۴/۸ درصد بود [۲۲]. شیوع کمبود و سطوح ناکافی ویتامین D در مطالعه حاضر کمتر از یافته‌های Ben Fradj و همکاران بود که احتمالاً به دلیل اختلاف در تعریف عملیاتی رتبه‌بندی درج‌ت ویتامین D است.

در مطالعه حاضر، خطر ابتلا به سرطان مثانه در بیمارانی که کمبود متوسط و شدید (کمتر از ۲۰ نانومول در لیتر) ویتامین D داشتند، ۱/۹۱ برابر کسانی بود که سطح سرمی ویتامین D در آنان نرمال بود یا کمبود خفیف (۲۰ نانومول و بیشتر) داشتند.

در کارآزمایی بالینی Mondul و همکاران (۲۰۱۰) در فنلاند در مقایسه ۲۵۰ مرد مبتلا به سرطان مثانه و سیگاری و ۲۵۰ فرد سالم همسان‌شده از نظر سن و جنس با بیماران مشاهده شد که سطوح کم 25(OH)D در مقایسه با سطح بیشتر از ۲۵ نانومول در لیتر خطر ابتلا به سرطان مثانه را به‌طور معنی‌داری افزایش می‌دهد [۲۳]. حجم نمونه مطالعه حاضر کمتر از مطالعه Mondul و

همچنین رضایت نداشتند.

نتیجه گیری

کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به سرطان مثانه بیشتر از افراد غیرمبتلا بود. سطوح پایین ویتامین D خطر ابتلا به سرطان مثانه را حدود دو برابر افزایش داده بود. بین گرید، تعداد تومور و تهاجم به عضله در مطالعه حاضر ارتباطی مشاهده نشد. کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به سرطان مثانه با افزایش اندازه تومور همراه بود.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه دکتری تخصصی رشته ارولوژی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان گرفته شده است. از همه کسانی که در اجرای طرح مشارکت داشتند و مساعدت کردند، تقدیر و تشکر می کنیم.

تضاد منافع

نتایج این مطالعه با منافع نویسندگان در تعارض نیست.

ملاحظات اخلاقی

این طرح از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با تأییدیه IR.UMSHA.REC.1397.594 شناسه دارد. از شرکت کنندگان در مطالعه رضایت کتبی و آگاهانه گرفته شد. عدم شرکت در مطالعه مانع اقدامات تشخیصی و درمانی بیماران نشد. به بیماران اطمینان داده شد در هر مرحله از طرح اجازه خروج از آن را دارند. چک لیست و پرسشنامه طراحی شده، مشخصات نام و نام خانوادگی بیماران نداشت و هیچ هزینه اضافی به بیماران تحمیل نشد.

سهم نویسندگان

نویسنده اول: پژوهشگر اصلی: نگارش پروپوزال، جمع آوری اطلاعات و داده ها، جراحی بیماران (۲۵ درصد). نویسنده دوم: پژوهشگر اصلی: تدوین چارچوب اصلی طرح، مشارکت در نگارش مقاله، مسئول مکاتبات (۲۵ درصد)
نویسنده سوم: پژوهشگر اصلی: تدوین بخش های مختلف طرح، مشارکت در تدوین چارچوب اصلی طرح، نگارش و ویرایش علمی مقاله، نظارت بر مکاتبات، مشاور و تحلیل گر آماری طرح، تدوین بخش روش شناسی (۳۵ درصد)
نویسنده چهارم: پژوهشگر همکار: مشاور علمی، مشارکت در تدوین بخش های مختلف طرح: ۱۵ درصد.

حمایت مالی

این طرح از سوی دانشگاه علوم پزشکی همدان حمایت مالی شده است.

بروز انواع سرطان ها، Budhathoki و همکاران در سال ۲۰۱۸ بر اساس داده های سلامت عمومی کشور ژاپن به صورت مورد-شاهدی نشان دادند خطر بروز همسان شده سنی و جنسیتی انواع مختلف سرطان، همچنین سرطان مثانه در چارک دوم و چهارم ویتامین D نسبت به چارک پایین تر، کمتر است. محققان بر اساس یافته های خود گزارش کردند ویتامین D در مقابل سرطان اثر محافظت کنندگی دارد [۲۵]. در مطالعات آزمایشگاهی In-Vitro نیز نشان داده شده است ویتامین D3 مانع پرولیفراسیون سلول های انسانی سرطان مثانه و موجب افزایش فعالیت اتوفاژی می شود [۲۶].

در مطالعه حاضر در بیماران مبتلا به سرطان مثانه، بین سطح سرمی ویتامین D با گرید تومور، تعداد تومور و تهاجم به عضله اختلاف آماری معنی دار مشاهده نشد. اما متوسط اندازه تومور در بیماران با سطح ویتامین D نرمال و کمبود خفیف به طور معنی داری کمتر از بیماران دارای کمبود متوسط و شدید ویتامین D بود. Bunch و همکاران طی مطالعه ای روی موش های آزمایشگاهی مشاهده کردند تجویز ویتامین D در ابتدا باعث توقف و سپس کاهش اندازه تومور تا میزان ۵۰ درصد اندازه اولیه آن شد [۲۷]. در مطالعه جان بابایی و همکاران در سال ۲۰۱۶ در خصوص تأثیر سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بر مشخصات تومور در ۲۰۰ بیمار مبتلا به سرطان سینه، بین سطوح پایین ویتامین D با سطح بیماری و اندازه تومور ارتباط آماری معنی داری مشاهده شد. بدین مفهوم که سطح پایین ویتامین D موجب وخیم تر شدن سیمای کلنیکوپاتولوژی بیماری شده بود [۲۱].

یافته های ما از نظر وجود ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و اندازه تومور همسو و در زمینه سطح بیماری مغایر با نتایج مطالعه جان بابایی و همکاران است. علت مغایرت نتایج مطالعه حاضر با یافته های جان بابایی و همکاران در خصوص ارتباط بین سطوح پایین ویتامین D با سطح بیماری ممکن است ناشی از اختلاف در نوع سرطان یا تفاوت در حجم نمونه باشد.

نقاط قوت مطالعه

از نقاط قوت مطالعه حاضر می توان به وجود گروه کنترل اشاره کرد که نبود توده در مثانه آنان اثبات شده بود. همچنین بین اندازه تومور با سطح سرمی ویتامین D ارتباط یافت شد. با توجه به جست و جوی محققان در بانک های اطلاعاتی و نبود مطالعه مشابه در داخل کشور، این مطالعه برای اولین بار در ایران انجام شده است.

محدودیت های مطالعه

کم بودن حجم نمونه به دلیل اینکه تعداد بیمارانی (از سال ۱۳۹۶ تا ۱۳۹۷) که برای اولین بار با تومور مثانه مراجعه کرده بودند، حدود ۱۲۰ نفر بودند و تعدادی نیز معیارهای ورود و

REFERENCES

- Hajian K, Firouzjahi A, Kia M. Pattern of age distribution of different cancers Babol, 2001. *Res Med*. 2003;27(3):239-45.
- Koosha A, Farahbakhsh M, Hakimi S, Abdolahi L, Golzari M, Farshad MS. Epidemiologic assessment of cancer disease in East Azerbaijan 2007. *Med J Tabriz Univ Med Sci Health Serv*. 2010;32(4):74-79.
- Liao Y, Huang J-L, Qiu M-X, Ma Z-W. Impact of serum vitamin D level on risk of bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Tumour Biol*. 2015;36(3):1567-72. PMID:25359617 DOI: 10.1007/s13277-014-2728-9
- Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):234-41. PMID:22877502 DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.033
- Li F, Hong X, Hou L, Lin F, Chen P, Pang S, et al. A greater number of dissected lymph nodes is associated with more favorable outcomes in bladder cancer treated by radical cystectomy: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(38):61284-61294. PMID:pmc5308651 DOI: 10.18632/oncotarget.11343
- Fioriti D, Pietropaolo V, Degenen A. Urothelial bladder carcinoma and viral infections: different association with human papillomavirus and polyoma viruses. *Int J Immuno Pathol Pharmacol*. 2003;10:283-8. PMID:14611733 DOI: 10.1177/039463200301600315
- Karagas MR, Park S, Warren A, Hamilton J, Nelson HH, Mott LA, et al. Gender, smoking, glutathione-S-transferase variants and bladder cancer incidence: a population-based study. *Cancer Lett*. 2005;219(1):63-9. PMID:15694665 DOI: 10.1016/j.canlet.2004.10.006
- Molwlo N, kholaed HM. Bladder cancer in Africa: up date. *Semin Oncol*. 2001;28:179-8. PMID:11301380 DOI: 10.1053/sonc.2001.21961
- Sur KC, Ulrike Allard, Monalisa. Investigation of human papillomavirus in transitional cell carcinomas of the urinary bladder in South Africa. *Pathology*. 2001;33(1):17-20. PMID:11280602
- Ishii N, Wei M, Kakehashi A, Doi K, Yamano S, Inaba M, et al. Enhanced urinary bladder, liver and colon carcinogenesis in Zucker diabetic fatty rats in a multiorgan carcinogenesis bioassay: Evidence for mechanisms involving activation of PI3K signaling and impairment of p53 on urinary bladder carcinogenesis. *J Toxicol Pathol*. 2011;24(1):25-36. PMID:22272041 DOI: 10.1293/tox.24.25
- Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discovery medicine*. 2011;11(59):325-35. PMID:21524386
- Chun RF, Adams JS, Hewison M. Back to the future: a new look at 'old' vitamin D. *J Endocrinol*. 2008;198(2):261-9. PMID:18495944 DOI:10.1677/JOE-08-0170
- Helzlsouer KJ, Committee VS. Overview of the cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol*. 2010;172(1):4-9. DOI: 10.1093/aje/kwq119
- Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1717S-20S. PMID:15585793 DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1717S
- Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009;183(9):5458-67. PMID:19843932 DOI: 10.4049/jimmunol.0803217
- Konety BR, Lavelle JP, Pirtskalaishvili G, Dhir R, Meyers SA, Nguyen T-ST, et al. Effects of vitamin D (calcitriol) on transitional cell carcinoma of the bladder in vitro and in vivo. *Urol J*. 2001;165(1):253-8. DOI: 10.1097/00005392-200101000-00074
- Cancer IAFRo. Vitamin D and cancer. In: IARC Working Group Reports. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
- Moradzadeh K, Larijani B, Keshkar A, Hossein Nezhad A, Rajabian R, Nabipoor I, et al. Normal values of Vitamin D and prevalence of Vitamin D deficiency among Iranian population. *Sci J Kurd Univ Med Sci*. 2006;10(4):22-42.
- Saeidinia A, Larijani B, Jalalinia S, Farzadfar F, Keshkar A, Rezaei E, et al. Study of the prevalence of vitamin D deficiency trend in the Iranian population living in the Islamic Republic of Iran by province in the period of 1990-2010. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;6(2):574-84.
- Mousavi Bahar H, Komaki M, Karimi N, Hamzehei R. Prevalence Of Vitamin D Deficiency And Its Related Factors In Residents Of Hamadan City. *IJDM*. 2019;18(1):49-54.
- Janbabai G, Shekarriz R, Hassanzadeh H, Aarabi M, Borhani SS. A survey on the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D level and tumor characteristics in patients with breast cancer. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2016;10(1):30-6. PMID:27047648
- Ben Fradj MK, Gargouri MM, Hammami MB, Ben Rhouma S, Kallel A, Jemaa R, et al. Bladder cancer is associated with low plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in Tunisian population. *Nutr Cancer*. 2016;68(2):208-13. PMID:26847528 DOI: 10.1080/01635581.2016.1134598
- Mondul AM, Weinstein SJ, Männistö S, Snyder K, Horst RL, Virtamo J, et al. Serum vitamin D and risk of bladder cancer. *Cancer Res*. 2010;70(22):9218-23. PMID:20978193 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0985
- Zhao Y, Chen C, Pan W, Gao M, He W, Mao R, et al. Comparative efficacy of vitamin D status in reducing the risk of bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrition*. 2016;32(5):515-23. PMID:26822497 DOI: 10.1016/j.nut.2015.10.023
- Budhathoki S, Hidaka A, Yamaji T, Sawada N, Tanaka-Mizuno S, Kuchiba A, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of total and site specific cancers in Japanese population: Large case-cohort study within Japan public health center-based prospective study cohort. *BMJ*. 2018;360:k671. PMID:29514781 DOI: 10.1136/bmj.k671
- Zhao H, Song D, Yu Z, Hong X, Hou L, Li F, et al. Autophagy induced by vitamin D3 inhibits the proliferation of human bladder cancer cells. *Int J Clin Exp*. 2017;10(7):10247-56.
- Bunch BL, Trump D, Johnson CS. Vitamin D3 increases the response to cisplatin in bladder cancer through VDR and TAp73 signaling. *Cancer Med*. 2019; 8(5):2449-2461. PMID:30972950 DOI: 10.1002/cam4.2119