

## بررسی رابطه عفونت اوره آپلازما، اوره آلیتیکوم با سقط جنین

معصومه عالیمقام (M.D.)<sup>۱</sup>، مسعود متوسلی (M.D.)<sup>۲</sup>، لطیف گچکار (M.D.)<sup>۱</sup>، منیژه فرج پور (M.D.)<sup>۳</sup>،

محمد نیاکان (Ph.D.)<sup>۴</sup>.

- ۱- استادیار گروه عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۲- متخصص بیماریهای عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.
- ۳- متخصص و جراح بیماریهای زنان و زایمان تهران، ایران.
- ۴- استادیار گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

### چکیده

از دیرباز سقط بعنوان یکی از معضلات مهم پزشکی محسوب گردیده است. باکتریها و عوامل عفونی یکی از عوامل بروز آن می باشند و احتمال دخالت اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در بروز سقط جنین در سالهای گذشته مطرح گردیده، ولی هنوز این ارتباط کاملاً اثبات نشده است. بنابراین به منظور اثبات این فرضیه و جلوگیری از سقط خودبخودی این مطالعه انجام گردید.

این مطالعه از نوع تحلیلی مورد - شاهدهی بوده که بر روی خانمهای مراجعه کننده مطب پزشکان زنان و زایمان به علت سقط خودبخودی انجام گرفت. گروه شاهد از بین همان مراجعه کنندگان، بدون سابقه سقط بودند. در دو گروه برای بررسی وجود اوره آپلازما اوره آلیتیکوم، کشت مخاط واژن و سرویکس انجام شد. سایر فاکتورهای مداخله گر نیز در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت و در صورت وجود فاکتور مخدوش کننده در هر یک از افراد دو گروه، از مطالعه حذف گردیدند. پس از ثبت یافته های مطالعه در پرسشنامه های طرح با استفاده از آزمونهای آماری مجذور ک، فیشر، شاخصهای مرکزی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. پس از حذف ۷ بیمار به علت فاکتورهای مخدوش کننده تحقیق، مطالعه بر روی ۳۴ نفر در گروه مورد (۲۷ نفر یک سقط و ۷ نفر سقط مکرر) و ۴۷ نفر در گروه شاهد انجام گرفت. سن متوسط در گروه مورد  $26/3 \pm 4/6$  و در افراد گروه شاهد  $23/4 \pm 3/6$  سال بود. کشت مثبت واژن و سرویکس برای اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در گروه مورد ۳۵٪ (۱۲ نفر) و در گروه شاهد ۶٪ (۳ نفر) بود ( $p < 0/0001$ ). در افراد با سابقه سقط مکرر خودبخودی کشت مثبت در ۷۱٪ (۵ نفر) و در افراد با سابقه فقط یک سقط خودبخودی در ۲۶٪ (۷ نفر) موارد کشت مثبت برای اوره آپلازما اوره آلیتیکوم یافت شد ( $p < 0/034$ ).

در مقایسه نتایج این مطالعه با مطالعات مشابه دیگر، کشت مثبت اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در بیماران گروه مورد بمراتب بیشتر است. میزان شیوع اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در گروه شاهد ۶٪ است که کمتر از سایر مطالعات مشابه می باشد. نسبت کشت مثبت اوره آپلازما اوره آلیتیکوم بطور معنی داری در افراد با سقط مکرر بالاتر از افراد دچار یک بار سقط است.

بدین ترتیب توصیه می شود خانمهای حامله بخصوص آنهایی که دارای حاملگی پرخطر می باشند و نیز در افراد با سابقه سقط، حتماً بررسی از نظر آلودگی به اوره آپلازما اوره آلیتیکوم بعمل آید. در صورت مثبت بودن تست، با انجام درمان مقتضی احتمال بروز سقطهای مکرر کاهش خواهد یافت.

کل واژگان: اوره آپلازما اوره آلیتیکوم، سقط خودبخودی، سقط مکرر، عفونت.

آدرس مکاتبه: دکتر مسعود متوسلی، خیابان پاسداران، بیمارستان لیافی نژاد، تهران، ایران.

Motevasseli@hotmail.com پست الکترونیک:

## مقدمه

از دیر باز سقط بعنوان یکی از معضلات مهم پزشکی در جوامع به حساب می‌آمده است. این معضل در جوامع کم درآمد بیشتر نمایان‌گر شده و بعنوان یکی از عوامل شکست خانواده به حساب می‌آید. زیرا مادر خانواده یکی از منابع دخیل در اقتصاد خانواده است که در پی حاملگی و سقط، مدت نسبتاً طولانی نیاز به استراحت داشته و نه تنها درآمدی کسب ننموده بلکه هزینه زیادی را از بابت رسیدگی و مخارج درمانی به خود اختصاص می‌دهد. از نظر روحی نیز سقط یک ضربه روانی شدید برای خانواده و علی‌الخصوص مادر به حساب می‌آید.

از سالها پیش پزشکان به نقش عوامل میکروبی در سقط جنین پی برده‌اند و تلاشهای زیادی در این رابطه انجام و به نتایج شایان توجهی دست یافته‌اند. ارتباط سقط با عوامل متعددی از جمله توکسوپلازما، بروسلا، لیستریامونوسیتوزن، سرخجه، سیفلیس و گاردنرلا با دلایل کاملاً موجه و تحقیقات کاملاً روشنی به اثبات رسیده است (۱).

تعدادی از بیماریهای غیر عفونی از جمله اختلالات غدیدی مانند بیماریهای تیروئید نیز در ایجاد سقط دخیل می‌باشند (۱). در مورد ارتباط اوره آپلازما اوره آلیتیکوم با سقط بررسی‌های مختلفی انجام گرفته که عمدتاً به صورت گزارشهای موردی مطرح شده‌اند (۱). یکی از عللی که اظهار نظر در این رابطه را مشکل نموده است درصد قابل توجهی از آلودگی به اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در خانمهای بالغ می‌باشد (۲).

در یک مطالعه که اوره آپلازما در دو گروه مورد و شاهد از نظر سروتیپ بررسی گردید، هیچگونه اختلافی بین آنها وجود نداشت (۳). در مطالعه دیگری پاتوژن اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در سقط زودرس خودبخودی چیزی غیر از التهاب حاد پیشنهاد گردید (۴).

در این تحقیق با مراجعه به مطب خصوصی پزشکان کلیه خانمهایی که سقط داشته‌اند و جهت ورود به طرح اعلام آمادگی کرده بودند از نظر وجود اوره آپلازما اوره آلیتیکوم با گروه شاهد (افراد همخوان شده با گروه مورد از نظر متغیرهای مداخله‌گر که فاقد سابقه سقط بودند) مقایسه شدند.

نتایج این تحقیق شاید بتواند روشن کننده نقش اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در سقط باشد. با توجه به اهمیت موضوع، ارتباط یا عدم ارتباط منطقی هر دو می‌تواند نقش مهم در هدایت سیستم بهداشتی و درمانی کشور و راهنمای پزشکی باشد که در این ارتباط بیماران را بررسی می‌نمایند و در صورت عدم ارتباط موضوع نیز پزشکان مربوطه به پرهیز از درخواست آزمایشات غیر

لازم توصیه و زحمات و مخارج آزمایشگاهی کمتری به بیماران تحمیل می‌گردد.

## مواد و روشها:

این بررسی از نوع تحلیلی، موردی - شاهدهی بوده که با استفاده از تکنیک مشاهده - مصاحبه‌ای انجام گرفت. برای اجرای این تحقیق، پس از کسب مجوزهای لازم کلیه خانمهای مراجعه کننده به مطب خصوصی پزشکان زنان و زایمان که دچار سقط خودبخودی (بنا به تشخیص متخصص بیماریهای زنان) شده بودند در صورت اعلام آمادگی جهت ورود به طرح و فقدان متغیرهای مداخله‌گر مورد بررسی قرار گرفتند. برای گروه شاهد نیز از میان همان مراجعه کنندگان به مطبهای پزشکان، افرادی که سابقه سقط نداشته، در صورت آمادگی جهت ورود به طرح مورد بررسی قرار گرفتند. از دو گروه فوق نمونه برداری واژن و سرویکس انجام گرفت. فرد انجام دهنده کشت از وضعیت افراد از نظر سقط خودبخودی اطلاعی نداشت. نتایج جمع‌آوری و به جداول اصلی تجزیه و تحلیل آماری انتقال داده شد و بر اساس آمار تحلیلی و با استفاده از تست آماری Fisher exact test, student t-test و chi square مورد بررسی قرار گرفت.

در آزمایشگاه: برای جدا کردن اوره آپلازما اوره آلیتیکوم از محیط کشت Urea broth و Urea Agar استفاده گردید. در محیط Urea broth که حاوی پپتون، نمک، فنل رد (بعنوان اندیکاتور)، آب مقطر، بافر، اوره، سرم اسب، پنی‌سیلین و لینکومایسین باکتری رشد کرده و باعث تغییر رنگ محیط از قرمز به زرد می‌شود. این تغییر رنگ به دلیل هیدرولیز اوره توسط باکتری و اسیدی شدن محیط بود که برای این باکتری تست تشخیصی است (۶-۵).

پس از بررسی و حصول نتایج کشت نمونه‌های مبتلا به سقط و نمونه‌های شاهد، برای تأیید دقیقتر رشد باکتری از محیط Urea Agar استفاده گردید که یک محیط کشت جامد حاوی اوره می‌باشد. در این محیط کشت اختصاصی کلنی‌های بسیار کوچک اوره آپلازما اوره آلیتیکوم پس از چهار تا پنج روز با کمک میکروسکوپ قابل رویت می‌باشد (۶-۵).

## نتایج

در این تحقیق ۴۷ نفر زن فاقد سابقه سقط و ۴۱ نفر دارای سابقه سقط جنین مورد بررسی قرار گرفتند. از گروه دارای سابقه سقط جنین ۷ نفر به علت داشتن نشانه‌های آزمایشگاهی از عفونت لیستریایی (۲ نفر) روبلا (۴ نفر) و توکسوپلازما (۱ نفر) از بررسی حذف گردیدند که در نهایت ۳۴ نفر در گروه مورد که همگی فاقد

جدول ۱- توزیع سنی در گروههای مورد و شاهد

گروههای سنی (سال)	مورد (n=۳۴)	شاهد (n=۴۷)	جمع
۱۵-۲۰	۴	۱۱	۱۵
۲۱-۲۵	۱۲	۲۵	۳۷
۲۶-۳۰	۱۴	۹	۲۳
۳۱-۳۵	۳	۲	۵
۳۶-۴۰	۱	—	۱
میانگین سنی ( $\bar{X} \pm SD$ )	۲۶/۳±۴/۶	۲۳/۴±۳/۶	

جدول ۲- توزیع زنان دارای سقط و گروه شاهد بر اساس نتایج کشت واژینال و سرویکال از نظر اوره آپلازما اوره آلیتیکوم

مجموع	منفی	مثبت	نتیجه کشت اوره آپلازما اوره آلیتیکوم	
			بدون سقط	دارای سقط
۴۷	۴۴	۳	سقط خودبخودی (یکبار سقط)	سقط مکرر
۲۷	۲۰	۷		
۷	۲	۵		
۸۱	۶۶	۱۵		

سقطهای مکرر نسبت به سقط منفرد نیز معنی دار می باشد ( $p < 0.034$ ).

نتایج ما با تحقیقات Naessens و همکاران مطابقت دارد (۲). در مطالعه Naessens و همکاران در گروه مبتلا به سقط میزان سقط خودبخودی ۵۳/۳٪، ولی در مطالعه ما ۳۵٪ کشت های سرویکس و واژن از نظر اوره آپلازما اوره آلیتیکوم مثبت بود. علاوه بر این در مطالعه Naessens و همکاران در گروه مبتلا به سقط مکرر میزان کشت مثبت اوره آپلازما اوره آلیتیکوم ۶۴/۵٪ و در مطالعه ما ۷۱٪ بوده که کاملاً با هم مطابقت دارد. در ارتباط با افراد شاهد مطالعه که می تواند نمادی از شروع اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در خانمهای سنین باروری باشد در مطالعه اخیر ۶٪ افراد مبتلا بودند، اما در مطالعه Naessens و همکاران این میزان به ۴۲/۶٪ می رسد، که ممکن است اختلاف حاصله به دلایل متفاوتی باشد:

۱- کلونیزاسیون اوره آپلازما اوره آلیتیکوم با وضعیت اجتماعی - اقتصادی (Socioeconomic status) افراد مرتبط است. در یک مطالعه در بوستون میزان کلونیزاسیون اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در مراجعه کنندگان به کلینیک های خصوصی زنان ۲۰٪ در مقایسه با مراجعه کنندگان به بیمارستانهای شهری که ۵۰٪ بوده است (۷). در این مطالعه نیز بیماران ما از سرویس خصوصی انتخاب شده بودند.

نشانه هایی از درگیری با گاردنرلا، بروسلا، سیفلیس، لیستریا، توکسوپلازما و روبلا بودند. ۴۷ نفر در گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. جدول ۱، توزیع گروههای سنی مختلف را در دو گروه مورد مطالعه نشان می دهد. افراد گروه مورد دارای میانگین سنی ۲۶/۳±۴/۶ سال و میانگین سنی در گروه شاهد ۲۳/۴±۳/۶ سال بودند.

بررسی از نظر درگیری واژن و سرویکس با اوره آپلازما اوره آلیتیکوم بوسیله کشت مخاط حاصل از این نواحی انجام گردید. جدول ۲ نشان می دهد که ۳۵٪ (۱۲ نفر) از گروه مورد و ۶٪ (۳ نفر) از گروه شاهد از نظر اوره آپلازما اوره آلیتیکوم دارای کشت مثبت بودند. با استفاده از آزمون مجذور K مشخص گردید که چنین اختلافی به لحاظ آماری معنی دار<sup>۱</sup> می باشد ( $p < 0.0001$ ).

## بحث:

بر اساس تحقیق انجام شده، کشت مثبت اوره آپلازما اوره آلیتیکوم از واژن خانمهای با سابقه سقط اخیر بر مراتب بیشتر از خانمهای بدون سابقه سقط در جامعه می باشد که این اختلاف از لحاظ آماری کاملاً معنی دار می باشد ( $p < 0.0001$ ). این تفاوت در

1- Significant

بافت شناسی برای وجود اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم و سایر میکروارگانیسمهای مورد نظر امکان پذیر نبوده است. یافته‌های فوق تأیید می‌کند در سقطهای مکرری که درصد کلونیزاسیون واژن بسیار بالا می‌باشد احتمالاً بایستی در بخش فوقانی دستگاه و رحم نیز این عامل وجود داشته است. با توجه به وجود ۳۵٪ آلودگی به اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم در گروه دارای سقط جنین در افراد مورد مطالعه، در نهایت می‌توان توصیه نمود که خانمهای حامله که در معرض خطر سقط جنین، علی‌الخصوص کسانی که سابقه سقط دارند بایستی از نظر وجود اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم مورد بررسی قرارگرفته تا احتمال خطر سقط خودبخودی کاهش یابد. چه بسا بهتر است این بررسی قبل از حاملگی انجام گیرد. در خانمهای دچار سقط مکرر نیز کشت و پیگیری بررسی از نظر اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم و درمان مقتضی راهکاری مناسبی خواهد بود.

### تشکر و قدردانی

از کلیه همکاران آزمایشگاه پاتوبیولوژی مرکزی و آزمایشگاه دانش که در اجرای این طرح با ما همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

## References

- 1- Taylor-Robinson D. Ureaplasma, urealyticum, mycoplasma hominis, and mycoplasma genitalium. Mandel, Douglas, and Bennet, Principles and practice of infections Disease. 5<sup>th</sup> Edition. 2000; 173: 2027- 31.
- 2- Naessens A., Foulon W., Cammu H., et al. Epidemiology and pathogenesis of ureaplasma urealyticum in spontaneous abortion and early preterm labor. Acta Obs Gyn scand. 1987; 66:513-6.
- 3- Robertson J.A., Honore L.H., Stemke G.W. Serotypes of ureaplasma urealyticum in microbiology. 1990; Appendix A: A31-2. spontaneous abortion. Pediatric infection disease. 1986; 5(2):270.

۲- کلونیزاسیون اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم در بین سیاهپوستان (۱) خیلی بیشتر از سفید پوستان بوده است، پس ممکن است عوامل نژادی نیز در آن نقش داشته باشند. افراد مورد مطالعه ما همگی سفید پوست بوده‌اند.

۳- کلونیزاسیون اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم با توجه به تعداد شریکهای جنسی<sup>۱</sup> افزایش پیدا می‌کند (۱) که با توجه به فرهنگ جامعه مورد مطالعه ما این نکته نیز میتواند توجیه کننده علت اختلاف در میزان کلونیزاسیون باشد.

۴- شیوع بالاتر STD<sup>۲</sup> در جامعه مورد مطالعه Naessens (۲) و همکاران نیز ممکن است توجیه کننده اختلاف حاصله در میزان کلونیزاسیون اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم باشد. نتایج آماری مطالعات کشورهای مختلف با مطالعه ما اثبات می‌نماید اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم در بروز سقط خودبخودی و سقط مکرر میتواند نقش اتیولوژیک داشته باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Ren و همکاران انجام گرفت (۸) انجام PCR روی بافت سقط شده از نظر اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم در ۳۳/۳٪ از موارد سقط خودبخودی مثبت گردیده که این میزان با مطالعه ما (۳۵٪ بر اساس نتایج کشت) قابل مقایسه می‌باشد.

در مطالعه دیگر توسط Cheng و همکاران (۹)، کشت بافتهای سقط شده و موکوس سرویکال تهیه شده در گروه سقط خودبخودی ۵۰٪ و در گروه خانمهای سالم ۱۰٪ از نظر اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم مثبت بوده، که قرابت زیادی با نتایج مطالعه ما دارد.

در مطالعه Joste و همکاران (۴) کشت اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم در گروه سقط خودبخودی زودرس<sup>۳</sup> ۲۶٪ و در گروه سقط انتخابی هیچ مورد مثبتی مشاهده نگردید، در نتیجه بنظر می‌رسد اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم با رشد جنین تداخل ایجاد کرده و سبب مرگ آن می‌گردد (۲).

ظاهراً عفونت جفت تنها مکانیسم ایجاد آسیب (پاتوژنز) توسط اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم نبوده و احتمالاً عفونت به طور مستقیم باعث مرگ جنین می‌گردد (۲).

Tafari و همکارانش نشان دادند که در ۲۱ نوزاد مرده بدنیا آمده، اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم تنها ارگانیسمی بود که از ریه این نوزادان جدا گردید، به همین دلیل نظریه پنومونیت مادرزادی و تهاجم اوره آپلازما اوره آلیتیکیوم به جنین از مکانیسمهای مطرح در پاتوژنز بیماری است (۱۰). متأسفانه در تحقیق ما، امکان بررسی جفت و مایع آمنیوتیک و جنین از نظر کشت، سروولوژی، PCR و

- 2- Sexual Partner
- 3- Sexually Transmitted Disease
- 4- Early spontaneous abortion

4- Nancy E., Kundsın R.B., Genest D.R., et al. Histology and ureaplasma urealyticum culture in 63 cases of first trimester abortion. Am J Clin Pathol. 1994; 102(6):729.

5- Woods G.L., Walker D.H. Chlamidial, rickettsial and mycoplasmal infection. John Bernard Henry. Clinical diagnosis and management by lab. Methods. 1996; 97: 1128-9.

6- Baron E.J., Fingold S.M., Bailey & Scatt's. Appendix A., Formulas and preparation of culture media and reagents. Diagnostic

7- Mc Comack W.M., Rosner B., Lee Y.H. Colonization with genital mycoplasma in woman. Am J Epidemiology 1973; 97:240.

8- Ren P., Yan X., Yang Y. Detection of Chlamidia Trachomatis and Ureaplasma urealyticum from aborted tissues by P.C.R. Hau Ju chan ko jsa chih. 1997; 32 (4): 214-6.

9- Cheng S.Y., Ling T.S., FU Q.H., Ureaplasma urealyticum infection spontaneous abortion. Chung Hua Ju Chan Ko Jsa Chih. 1994; 29 (4): 230 -1, 254.

10- Tafari N., Ross S., Naeye R.L. Mycoplasma T- strain and perinatal death. Lancet. 1976; 1:108-9.