

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

مصطفوی عالیمقام (M.D.)<sup>۱</sup>، مسعود متولی (M.D.)<sup>۲</sup>، طیف 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 می‌باشند و احتمال دخالت اوره آپلاسما 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 - شاهدی 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 آپلاسما اوره آلیتیکوم، کشت مخاط و اژن 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<sup>۱</sup>، فیشر، شاخصهای مرکزی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. پس از حذف ۷ بیمار به علت فاکتورهای مخدوش کننده تحقیق، مطالعه بر روی ۲۴ 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  $26 \pm 6$  سال بود. کشت مثبت واژن و سرویکس برای اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم در گروه مورد  $25\%$  (۱۲ نفر) و در گروه شاهد  $6\%$  (۳ نفر) بود ( $p < 0.001$ ). در افراد با سابقه سقط مکرر خودبخودی کشت مثبت در  $71\%$  (۵ نفر) و در افراد با سابقه فقط یک سقط خودبخودی در  $26\%$  (۷ نفر) موارد کشت مثبت برای اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم یافت شد ( $p < 0.04$ ).

در مقایسه نتایج این مطالعه با مطالعات مشابه دیگر، کشت مثبت اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم در بیماران گروه مورد بمراتب بیشتر است. میزان شیوع اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم در گروه شاهد  $6\%$  است که کمتر از سایر مطالعات مشابه می‌باشد. نسبت کشت مثبت اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم بطور معنی‌داری در افراد با سقط مکرر بالاتر از افراد دچار یک بار سقط است.

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

گل واژگان: اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم، سقط خودبخودی، سقط مکرر، عفونت.

آدرس مکاتبه: دکتر مسعود متولی، خیابان پاسداران، بیمارستان لبافی نژاد، تهران، ایران.

پست الکترونیک: Motevasseli@hotmail.com

**مقدمه**

اعلام آمادگی کرده بودند از نظر وجود اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم با گروه شاهد (افراد همخوان شده با گروه مورد از نظر متغیرهای مداخله‌گر که قادر سابقه سقط بودند) مقایسه شدند.

نتایج این تحقیق شاید بتواند روشن کننده نقش اوره آپلاسما 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 پزشکانی 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 خدمات و مخارج آزمایشگاهی کمتری به بیماران تحمیل می‌گردند.

**مواد و روشها:**

این بررسی از نوع تحلیلی، موردی - شاهدی 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 سابقاً 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 جمع آوری و به جداول اصلی تجزیه و تحلیل آماری انتقال داده شد و بر اساس آمار تحلیلی و با استفاده از تست آماری chi square و Fischer exact test، student t-test بررسی قرار گرفت.

از دیر باز سقط بعنوان یکی از معضلات مهم پزشکی در جوامع به حساب می‌آمده است. این معضل در جوامع کم درآمد بیشتر نمایان گر 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 علی الخصوص 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 توکسوپلاسمای لیستریامونوسیتوژن، سرخجه، سیفیلیس و گاردنلا با دلایل کاملاً موجه و تحقیقات کاملاً روشنی به اثبات رسیده است (۱).

تعدادی از بیماریهای غیر عفونی از جمله اختلالات غددی مانند بیماریهای تیروئید نیز در ایجاد سقط دخیل می‌باشند (۱). در مورد ارتباط اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم با سقط بزرگی‌های مختلفی انجام گرفته که عمدهاً به صورت گزارش‌های موردي مطرح شده‌اند (۱). یکی از علی‌که اظهار نظر در این رابطه را مشکل نموده است درصد قابل توجهی از آلدگی به اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم در خانمهای بالغ می‌باشد (۲).

در یک مطالعه که اوره آپلاسما در دو گروه مورد و شاهد از نظر سروتیپ بررسی گردید، هیچگونه اختلافی بین آنها وجود نداشت (۳). در مطالعه دیگری پاتوژن‌ز اوره آپلاسما 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 وجهت ورود به طرح

## جدول ۱- توزیع سنی در گروههای مورد و شاهد

جمع	شاهد (n=۴۷)	مورد (n=۳۴)	گروههای سنی (سال)
۱۵	۱۱	۴	۱۵-۲۰
۳۷	۲۵	۱۲	۲۱-۲۵
۲۳	۹	۱۶	۲۶-۳۰
۵	۲	۳	۳۱-۳۵
۱	-	۱	۳۶-۴۰
	۲۲/۴±۳/۶	۲۶/۳±۴/۶	میانگین سنی ( $\bar{X} \pm SD$ )

## نتایج

در این تحقیق ۷۴ 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 نشانه های آزمایشگاهی از عفونت لیستریایی (۲ نفر) نشانه های آزمایشگاهی از عفونت اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم

در آزمایشگاه: برای جدا کردن اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم از محیط کشت Urea Agar و Urea broth استفاده گردید. در محیط Urea broth که حاوی پیتون، نمک، فنل رد (بعنوان اندیکاتور)، آب مقطر، بافر، اوره، سرم اسپ، پنی سیلین و لینکومایسین باکتری رشد کرده

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

مجموع	منفی	ثبت	نتیجه کشت اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم گروههای مورد مطالعه	
			بدون سقط	دارای سقط
۴۷	۴۴	۳		
۲۷	۲۰	۷	سقط خودبخودی (یکبار سقط)	
۷	۲	۵		سقط مکرر
۸۱	۶۶	۱۵		جمع

روبلا (۴ نفر) و توکسوپلاسما (۱ نفر) از بررسی حذف گردیدند که در نهایت ۳۴ نفر در گروه مورد که همگی فاقد نشانه هایی از درگیری با گاردنرلا، بروسلا، سیفالیس، لیستریا، توکسوپلاسما و روبلا بودند. ۷ 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 آپلاسما اوره آلیتیکوم بوسیله کشت مخاط حاصل از

و باعث تغییر رنگ محیط از قرمز به زرد می شود. این تغییر رنگ به دلیل هیدرولیز اوره توسط باکتری و اسیدی شدن محیط بود که برای این باکتری تست تشخیصی است (۵-۶).

پس از بررسی و حصول نتایج کشت نمونه های مبتلا به سقط و نمونه های شاهد، برای تائید دقیقتر رشد باکتری از محیط Urea Agar استفاده گردید که یک محیط کشت جامد حاوی اوره می باشد. در این محیط کشت اختصاصی کلنی های بسیار کوچک اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم پس از چهار تا پنج روز با کمک میکروسکوپ قابل رویت می باشد (۵-۶).

۵۰٪ بوده است (۷). در این مطالعه نیز بیماران ما از سرویس خصوصی انتخاب شده بودند.

-۲- کلونیزاسیون اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم در بین سیاهپستان (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 آپلاسما اوره آلیتیکوم با توجه به تعداد شریکهای جنسی<sup>۳</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>۳</sup> در جامعه مورد مطالعه Naessens (۲) و همکاران نیز ممکن است توجیه کننده اختلاف حاصله در میزان کلونیزاسیون اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم باشد. نتایج آماری مطالعات کشورهای مختلف با مطالعه ما اثبات می‌نماید اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم 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 آپلاسما اوره آلیتیکوم در ۳۳/۳٪ از موارد سقط خودبخودی مثبت گردیده که این میزان با مطالعه ما (۵٪ 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 آپلاسما اوره آلیتیکوم مثبت بوده، که قرابت زیادی با نتایج مطالعه ما دارد.

در مطالعه Joste و همکاران (۴) کشت اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم در گروه سقط خودبخودی زودرس<sup>۴</sup> ۲۶٪

این نواحی انجام گردید. جدول ۲ نشان می‌دهد که ۳۵٪ (۱۲ نفر) از گروه مورد و ۶٪ (۳ نفر) از گروه شاهد از نظر اوره آپلاسما 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> می‌باشد (p<0.0001).

### بحث:

بر اساس تحقیق انجام شده، کشت مثبت اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم از واژن خانمهای با سابقه سقط اخیر بمراتب بیشتر از خانمهای بدون سابقه سقط در جامعه می‌باشد که این اختلاف از لحاظ آماری کاملاً معنی دار می‌باشد (p<0.0001). این تفاوت در سقط‌های مکرر نسبت به سقط منفرد نیز معنی دار می‌باشد (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٪ کشت‌های سرویکس و واژن از نظر اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم مثبت بود. علاوه بر این در مطالعه Naessens و همکاران در گروه مبتلا به سقط مکرر میزان کشت مثبت اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم ۶۴/۵٪ و در مطالعه ما ۷۱٪ بوده که کاملاً با هم مطابقت دارد. در ارتباط با افراد شاهد مطالعه که می‌تواند نمادی از شروع اوره آپلاسما 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٪ می‌رسد، که ممکن است اختلاف حاصله به دلایل متفاوتی باشد:

-۱- کلونیزاسیون اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم با وضعیت اجتماعی - اقتصادی (Socioeconomic status) افراد مرتبط است. در یک مطالعه در بوسنی میزان کلونیزاسیون اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم در مراجعه کنندگان به کلینیک‌های خصوصی زنان ۲۰٪ در مقایسه با مراجعه کنندگان به بیمارستانهای شهری که

2- Sexual Partner

3- Sexually Transmited Disease

4- Early spontaneus abortion

1- Significant

بایستی در بخش فوقانی دستگاه و رحم نیز این عامل وجود داشته است.

با توجه به وجود ۳۵٪ آلدودگی به اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم در گروه دارای سقط جنین در افراد مورد مطالعه، در نهایت می‌توان توصیه نمود که خانمهای حامله که در معرض خطر سقط جنین، علی الخصوص کسانی که سابقه سقط دارند بایستی از نظر وجود اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم مورد بررسی قرار گرفته 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 آپلاسما اوره آلیتیکوم و درمان مقتضی راهکاری مناسبی خواهد بود.

### تشکر و قدردانی

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

و در گروه سقط انتخابی هیچ مورد مثبتی مشاهده نگردید، در نتیجه بنظر می‌رسد اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم با رشد جنین تداخل ایجاد کرده و سبب مرگ آن می‌گردد (۲).

ظاهراً عفونت جفت تنها مکانیسم ایجاد آسیب (پاتوژن) توسط اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم نبوده و احتمالاً عفونت به طور مستقیم باعث مرگ جنین می‌گردد (۲).

Tafari و همکارانش نشان دادند که در ۲۱ نوزاد مرده بدنیآمده، اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم تنها ارگانیسمی بود که از ریه این نوزادان جدا گردید، به همین دلیل نظریه پنومونیت مادرزادی و تهاجم اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم به جنین از مکانیسمهای مطرح در پاتوژن بیماری است (۱۰). متأسفانه در تحقیق ما، امکان بررسی جفت و مایع آمینوتیک و جنین از نظر کشت، سرولوژی، PCR و بافت شناسی برای وجود اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم و سایر میکروارگانیسمهای مورد نظر امکان پذیر نبوده است.

یافته‌های فوق تائید می‌کند در سقطهای مکرری که در صد کلونیزاسیون واژن بسیار بالا می‌باشد احتمالاً

## 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 ureaiyticum 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 ureaiyticum in microbiology. 1990; Appendix A: A31-2.

spontaneous abortion. Pediatric infection disease. 1986; 5(2):270.

4- Nancy E., Kundsin R.B., Genest D.R., et al. Histology and ureaplasma ureaiyticum 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 & Scott'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  
ureaiyticum 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 ureaiyticum 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.