

مقایسه علل سقط در افراد با سابقه دو سقط پشت سر هم با افراد با سابقه سه سقط و یا بیشتر

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۱۱/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۱/۲۴

چکیده

اعظم آذرگون^{۱*}

سمیه حیدری^۱

جعفر علاوی طوسی^۲

۱- گروه زنان، بیمارستان امیرالمؤمنین، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

۲- گروه پاتولوژی، بیمارستان فاطمیه، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

* نویسنده مسئول: بیمارستان امیرالمؤمنین، بخش زنان و زایمان

تلفن: ۰۲۳۱-۴۴۶۵۴۰۱
email: azarmona2003@yahoo.com

مقدمه

سقط مکرر (Recurrent Pregnancy Loss (RPL)) به از دست رفتن پی در پی سه حاملگی یا بیشتر در ۲۰ هفته اول بارداری گفته می‌شود. در بیماران با سابقه سقط مکرر احتمال سقط بعد از دو، سه و چهار سقط به ترتیب ۲۴٪، ۳۰٪ و ۴۰-۵۰٪ می‌باشد. علل زیادی در سقط مکرر دخیل می‌باشد که می‌توان به اختلالات کروموزومی و ژنتیک، اختلالات رحمی، بیماری‌های اتوایمیون و اختلالات اتوایمیون، ترومبوفیلی و فاکتورهای آندوکرینی اشاره کرد. ارزیابی افراد با سابقه سقط مکرر معمولاً بعد از سه سقط پی‌پای انجام می‌شود و بررسی افراد بعد از دو سقط مکرر فقط در موارد خاصی که شامل شرایط زیر است انجام می‌شود: ۱- مشاهده فعالیت قلب رویان در سقط‌های قبلی ۲- اگر بیمار بیش از ۳۵ سال داشته باشد. ۳- بیمار هم‌زمان

زمینه و هدف: سقط راجعه به معنی سه یا بیشتر از سه سقط پی‌درپی گفته می‌شود. بررسی زوجین معمولاً بعد از سه سقط ضروری است اگرچه بعضی‌ها معتقد هستند که بررسی باید بعد از دو سقط پی‌درپی شروع شود ولی شواهد کافی در این زمینه وجود ندارد. روش بررسی: در این بررسی مقطعی، ۵۸ بیمار (۳۷ بیمار با دو سقط و ۲۱ بیمار با سه سقط و یا بیشتر) را از سال ۸۸-۸۴ مورد مطالعه قرار دادیم. عوامل آندوکراین، ژنتیک، آنومالی‌های رحم، عفونت‌ها، ترومبوفیلی، علل اتوایمیون، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، مشخصات آنالیز مایع سمن و سن بالای مادر به عنوان علل سقط در دو گروه بررسی و مقایسه شدند. یافته‌ها: در ۱۸ بیمار (۳۱/۰۳٪) ما هیچ علتی برای سقط مشاهده نکردیم. در بقیه بیماران شایع‌ترین علت سقط علت آندوکراین (۴۱/۴٪) بود، بقیه علت‌ها به ترتیب آنومالی رحمی (۱۲/۱٪)، عفونت‌ها (۱۲/۱٪)، سن بالای ۳۵ سال مادر (۱۲/۱٪)، ترومبوفیلی (۸/۱۶٪)، اختلال در تجزیه مایع سمن (۸/۱۶٪)، علت ژنتیک (۶/۹٪) و علت اتوایمیون (۱/۷٪) بودند. هیچ اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر علل سقط وجود نداشت به جز در مورد آنومالی‌های رحمی که در گروه با سابقه سه سقط و بیشتر این یافته نسبت به گروه اول شایع‌تر بود. (۲۳/۸٪ در مقایسه با ۵/۴٪). نتیجه‌گیری: در مقایسه افراد با سابقه دو سقط و افراد با سابقه سه سقط و بیشتر اختلاف معنی‌داری از نظر علل سقط به جز آنومالی‌های رحمی وجود نداشت. بنابراین عاقلانه است که بررسی زوجین با سابقه دو سقط پی‌درپی همانند زوجین با سابقه سه سقط و بیشتر شروع شود.

کلمات کلیدی: اتیولوژی، آنومالی‌های رحمی، سقط راجعه، سقط.

نازایی داشته باشد.^۱ برخی معتقدند که تعریف سقط مکرر با ید به افرادی که دو سقط پشت سر هم دارند اطلاق شود و بررسی باید بعد از دو سقط پی‌درپی شروع شود.^۲ بعضی معتقدند که بعد از دو یا سه سقط بدون بررسی، در ۷۹-۷۶٪ موارد، حاملگی بعدی موفق خواهد بود.^۳ با توجه به نبودن شواهد کافی در این زمینه، علل سقط در افراد با سابقه دو و سه سقط متوالی بررسی می‌شود و نیاز بررسی در خانم‌های با دو سقط متوالی ارزیابی می‌شود.

روش بررسی

مطالعه گذشته‌نگر و مقطعی و روش نمونه‌گیری به صورت نمونه‌گیری آسان بود. در این مطالعه کلیه‌ی زنانی که با سابقه دو سقط پشت سر هم و بیشتر از سال ۸۴ الی ۸۸ به کلینیک نازایی

۲- نشانه‌های بالینی و یا بیوکمی‌کال هیپراندرورژنیسم به شرط رد سایر علل (هیپرپلازی مادرزادی آدرنال- تومور ترشح کننده آندروژن- سندرم کوشینگ)

۳- تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی سرویکس نارسا بر اساس تشخیص کلینیکی بود. سابقه سقط در سه ماهه دوم یا اوایل سه ماهه سوم حاملگی به همراه اتساع بدون درد سرویکس و پرولاپس و بر آمده شدن پرده‌های جنینی به داخل واژن و خروج جنین نارس.^۶ برای بررسی عفونت، سطح آنتی‌بادی IGM و Igg بر علیه توکسوپلاسموز و سایتومگالوویروس به روش الیزا با کیت Vircell اسپانیا چک شد و تیترا آنتی‌بادی بر علیه لیستریا به روش ایمنوفلورسنت ارزیابی شد. بررسی مایع سمن بر اساس معیار سازمان بهداشت جهانی World Health Organization criteria 1992 بود.

هم‌چنین پرسش‌نامه‌ای شامل: سن، تعداد حاملگی، سن حاملگی در هر سقط (سقط در تریمستر اول یا دوم)، سقط ثانویه (یک یا بیشتر از یک حاملگی قبلی به صورت تولد زنده بوده است) یا سقط اولیه (همه حاملگی‌های قبلی به صورت سقط بوده است)، آنومالی رحم، اختلالات کروموزومی، تخمدان پلی‌کیستیک، عفونت، آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولپین، آنتی‌بادی آنتی‌فسفولپید و سطح هورمونی از هر بیمار تکمیل گردید. پس از جمع‌آوری اطلاعات، بانک اطلاعاتی توسط نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱ تولید شده و نتایج توصیفی در غالب جداول و نمودارها استخراج گردید. جهت مقایسه شیوع علل سقط قابل بررسی و درمان در دو گروه دو سقط و سه سقط در مورد متغیرهای کیفی از آزمون آماری χ^2 (و در صورت لزوم Fisher's exact test) و در مورد متغیرهای کمی Student's t-test استفاده شد. $\alpha=0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۵۸ بیمار وارد مطالعه شدند که گروه A شامل ۳۷ نفر (۶۳/۸٪) و گروه B متشکل از ۲۱ نفر (۳۶/۲٪) بود. همان‌گونه که در جدول ۱ دیده می‌شود دو گروه از نظر میانگین سنی، سن بیشتر از ۳۵ سال، سقط ثانویه و سقط در تریمستر دوم اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند. شیوع علل مختلف سقط در دو گروه مورد مطالعه در جدول ۲ آمده است. شایع‌ترین علت سقط در مجموع بیماران و هم‌چنین در

بیمارستان دانشگاهی امیرالمومنین سمنان مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند. اطلاعات از پرونده کلیه بیماران وارد پرسشنامه‌ها گردید. بیماران به دو گروه تقسیم شدند: گروه A شامل ۳۷ نفر با سابقه دو سقط پشت سر هم و گروه B شامل ۲۱ نفر با سابقه سه سقط یا بیشتر. سپس علل سقط و میزان شیوع آن در این دو گروه بررسی و با هم مقایسه شد. در تمامی افراد جهت بررسی علل سقط هیستروسالپینوگرافی در روز ۸-۱۱ سیکل قاعدگی جهت بررسی وضعیت ساختمانی رحم، کاریوتیپ والدین جهت بررسی اختلالات کروموزومی (با روش کشت خون و بررسی میکروسکوپی)، اندازه‌گیری آنتی‌بادی آنتی‌فسفولپید، آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولپین و آنتی‌کوآگولانت لوپوسی (به روش الیزا با کیت ASCO, Germany) انجام شد. ارزیابی هورمونی در روز سوم سیکل قاعدگی جهت اندازه‌گیری LH, FSH, TSH, Prolactin و 17OH prog با روش الیزا با کیت Monobind آمریکا انجام شد.

جهت بررسی ترومبوفیلی: سطح Protein C, Protein S با روش کوآگولامتر با کیت بیومدهایفن فرانسه (Hyphen biomed) و سطح هموسیستین با روش الیزا با کیت (Acscs, USA) و سطح آنتی‌ترومبین ۳ (با روش الیزا با کیت بیومد فرانسه) و فاکتور ۵ لیدن (با روش کوآگولامتر با کیت بیومد فرانسه) و PTT (روش انعقادی با کیت فیشر آلمان) انجام شد. برای بررسی دیابت از تست تحمل ۱۰۰ گرم گلوکز استفاده شد. تشخیص سندرم آنتی‌فسفولپید بر اساس معیار Sapporo داده می‌شود که شامل تعریف زیر می‌باشد.^۱

یکی از دو معیار بالینی که شامل ترومبوز عروقی و تعدادی از موربیدیت‌های حاملگی که عبارتند از: سه یا بیش از سه سقط متوالی خود به خود قبل از هفته ۱۰ حاملگی، یک یا بیش از یک مورد مرگ جنین بعد از هفته ۱۰ حاملگی، یک یا بیش از یک مورد تولد پره‌ترم قبل از هفته ۳۴ حاملگی به علت پره‌اکلامپسی شدید یا نارسایی جفت باید وجود داشته باشند. علاوه بر این، حداقل یک معیار آزمایشگاهی که شامل فعالیت IgG و IgM اختصاصی آنتی‌کوآگولانت لوپوسی و آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولپین هستند، باید در دو نوبت با فاصله شش هفته وجود داشته باشند.^۳

تخمدان پلی‌کیستیک: بر اساس معیارهای پانل ۲۰۰۳ کنگره روتردام، وجود دو تا از سه کرایتریای زیر تعریف می‌شود:^۵

۱- کاهش یا عدم تخمک‌گذاری، اولیگومنوره یا آمنوره

بیشتر دیده شد اما این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبود. سایر علل از جمله اختلالات آندوکراین، عفونت‌ها، اختلالات ترومبوفیلیک، اختلالات ژنتیک، و اختلالات اتوایمیون در گروه A شیوع نسبی بیشتری داشتند، گرچه کماکان ارتباط معنی‌داری را از نظر آماری نشان ندادند. علل آندوکراین بررسی شده در مطالعه شامل هایپوتیروییدی، هایپرپرولاکتینمی، دیابت و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بودند که شیوع آن‌ها در هر گروه، در جدول ۳ آمده

هر دو گروه A و B اختلالات آندوکراین بوده است. در مقایسه انجام شده همان‌گونه که در جدول ۲ دیده می‌شود تفاوت معنی‌داری در شیوع علل مختلف به‌جز آنومالی رحم دیده نشد. در مجموع آنومالی‌های رحم (شامل رحم دیواره‌دار، سندرم آشرمن و نارسایی سرویکس) در گروه B به‌طور معنی‌داری بیش از گروه A بود و تنها علت با رابطه معنی‌دار را شامل می‌شد (۲۳/۸٪ در مقابل ۵/۴٪، $P=0/039$). اختلال در آنالیز مایع سمن نیز به‌طور نسبی در گروه B

جدول- ۱: مقایسه مشخصات دموگرافیک در افراد با سابقه دو سقط (گروه A) و افراد با سابقه سه و یا بیشتر از سه سقط (گروه B).

متغیر	مجموع	گروه A	گروه B	P*
سن (سال)	۲۷/۴	۲۶/۷۰	۲۸/۶۷	$P>0/05$
سن بیشتر از ۳۵ سال	٪۱۲/۱	٪۱۳/۵	٪۹/۵	$P>0/05$
سقط ثانویه	٪۲۰/۶۸	٪۱۸/۹	٪۲۳/۸	$P>0/05$
سقط تریمستر دوم	٪۶/۸	٪۵/۴۰	٪۹/۵	$P>0/05$

* t-test برای میانگین و χ^2 (در صورت لزوم Fisher exact test) برای بقیه موارد، مقادیر $P<0/05$ معنی‌دار می‌باشد.

جدول- ۲: شیوع علل مرتبط با سقط راجعه در افراد با سابقه دو سقط (گروه A) و افراد با سابقه سه و یا بیشتر از سه سقط (گروه B).

متغیر	مجموع	گروه A	گروه B	P*
اختلالات آندوکراین	٪۴۱/۴	٪۴۳/۲	٪۳۸/۱	$P>0/05$
ناهنجاری‌های رحمی	٪۱۲/۱	٪۵/۴	٪۲۳/۸	$P=0/039$
عفونت‌ها	٪۱۲/۱	٪۱۶/۲	٪۴/۸	$P>0/05$
اختلالات ترومبوفیلیک	٪۸/۶	٪۱۰/۸	٪۴/۸	"
اختلال در آنالیز مایع سمن	٪۸/۶	٪۵/۴	٪۱۴/۳	"
اختلالات ژنتیک	٪۶/۹	٪۸/۱	٪۴/۸	$P>0/05$
اختلالات اتوایمیون	٪۱/۷	٪۲/۷	٪۰	"
اختلال در دو و یا بیشتر از دو فاکتور	٪۳۱/۰۳	٪۲۹/۷	٪۳۳/۳۳	"

* χ^2 (در صورت لزوم Fisher's exact test)، مقادیر $P<0/05$ معنی‌دار می‌باشد.

جدول- ۳: شیوع اختلالات آندوکراین بررسی شده در افراد با سابقه دو سقط (گروه A) و افراد با سابقه سه و یا بیشتر از سه سقط (گروه B).

متغیر	مجموع	گروه A	گروه B	P*
سندرم تخمدان پلی‌کیستیک	٪۲۴/۱	٪۲۹/۷	٪۱۴/۳	$P>0/05$
هایپرپرولاکتینمی	٪۱۳/۸	٪۱۰/۸	٪۱۹	$P>0/05$
هایپوتیروییدی	٪۶/۹	٪۵/۴	٪۹/۵	$P>0/05$
دیابت	٪۵/۲	٪۵/۴	٪۴/۸	$P>0/05$

* χ^2 (در صورت لزوم Fisher exact test)، مقادیر $P<0/05$ معنی‌دار می‌باشد.

جدول- ۴: شیوع عفونت‌های مورد بررسی در افراد با سابقه دو سقط (گروه A) و افراد با سابقه سه و یا بیشتر از سه سقط (گروه B).

متغیر	مجموع	گروه A	گروه B	P*
عفونت با لیستریا	٪۶/۹	٪۰	٪۱۰/۸	P>۰/۰۵
عفونت با توکسوپلاسما	٪۵/۲	٪۵/۴	٪۴/۸	P>۰/۰۵

* χ^2 (در صورت لزوم Fisher exact test)، مقادیر P<۰/۰۵ معنی‌دار می‌باشد.

است. مشاهده می‌شود این اختلالات به تفکیک نیز ارتباط معنی‌داری با دفعات سقط راجعه را نشان ندادند. شیوع هایپرپرولاکتینمی به‌طور قابل توجهی در گروه B بیشتر بود (٪۱۹/۱ در مقابل ٪۱۰/۸) و بر عکس سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در گروه A شیوع بیشتری نشان داده است (٪۲۹/۷ در مقابل ٪۱۴/۳). علت بالاتر بودن نسبی اختلالات آندوکراین در مجموع و در گروه A نیز ناشی از شیوع بالاتر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بوده است. عفونت‌های بررسی شده در مطالعه شامل عفونت با لیستریا و توکسوپلاسما بودند که شیوع آن در افراد مورد مطالعه در هر گروه در جدول ۴ آمده است. در این‌جا نیز شیوع عفونت لیستریایی در گروه B بیشتر است، گرچه با توجه با تعداد کم آن و همچنین حجم نسبتاً پایین نمونه چندان قابل استناد نمی‌باشد.

بحث

در مطالعه حاضر شیوع علل سقط در دو گروه شامل گروه A (افراد با سابقه دو سقط مکرر) و گروه B (افراد با سابقه سه و یا بیشتر از سه سقط مکرر) مورد مقایسه قرار گرفت. میانگین سنی افراد در مجموع $27/4 \pm 0/66$ بوده است که در گروه A $26/70 \pm 4/89$ و در گروه B $28/67 \pm 5/31$ بوده است که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از این لحاظ وجود نداشت. در سایر مطالعات میانگین سنی افراد به ترتیب $30/64 \pm 6/40$ و $29/2 \pm 6/5$ بوده است.^{۷،۸} پایین‌تر بودن میانگین سنی در مطالعه حاضر ممکن است به علت پایین‌تر بودن سن ازدواج در این منطقه باشد. در مطالعه حاضر شایع‌ترین علت سقط، اختلالات آندوکراین بوده است که در مجموع ۲۴ نفر (٪۴۱/۴) از افراد مورد مطالعه به این اختلالات مبتلا بودند که ۱۶ نفر (٪۴۳/۲) از گروه A و هشت نفر (٪۳۸/۱) از گروه B را شامل می‌شد. این اختلالات در مطالعات دیگر به ترتیب (٪۱۵) و (٪۱۵/۶) بوده است.^{۹،۱۰} در مطالعه Jeon GH^۹ که با ۲۲۲ نفر جامعه آماری به بررسی علل سقط پرداخته بودند، علل آناتومیکی (٪۲۹/۴)، شایع‌ترین علت عنوان شده بود. در

مطالعه‌ای که توسط Diejomaoh^۷ انجام شد علل سقط مکرر و الگوی آن بر روی ۹۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفت که شایع‌ترین علت آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی (٪۳۳/۳) بوده است. در مطالعه Basirat^۸ بر روی ۹۲ بیمار با حداقل دو سقط راجعه، رابطه تغییرات هورمونی با موارد سقط راجعه مورد بررسی قرار گرفت سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (٪۱۷)، شایع‌ترین علت سقط مکرر عنوان شده بود که در مطالعه ما نیز در بین علل آندوکراین شایع‌ترین علت، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بوده است. اختلالات آندوکراین بررسی شده در این مطالعه شامل هایپوتیروییدی، هایپرپرولاکتینمی، دیابت و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بود که در مجموع چهار نفر (٪۶/۹) هایپوتیرویید بودند که دو نفر (٪۵/۴) در گروه A و دو نفر (٪۹/۵) در گروه B بودند که شیوع آن در گروه B بیشتر بوده اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. در بعضی کتب مرجع به ارتباط بین TSH پایین و سقط مکرر اشاره شده است.^{۱۱} اما نتایج مطالعه Li،^{۱۲} حاکی از عدم وجود ارتباط میان سقط راجعه و عملکرد غیرطبیعی تیروئید بوده است. در مطالعه Basirat^۸ در گروه سقط مکرر با علت نامشخص، میزان TSH پایین‌تر بوده است. در مطالعه حاضر، در مجموع هشت نفر (٪۱۳/۸) هایپرپرولاکتینمی داشتند که چهار نفر (٪۱۰/۸) در گروه A و چهار نفر (٪۱۹) در گروه B بودند که شیوع آن در گروه B بیشتر بوده اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. نتایج مطالعه Li،^{۱۲} حاکی از عدم وجود ارتباط میان سقط راجعه و هایپرپرولاکتینمی بوده است. در مطالعه Basirat^۸ پرولاکتین در بیماران با سقط مکرر همراه با تخمدان پلی‌کیستیک بالاتر بوده است ولی میانگین سطح پرولاکتین در کل افراد مورد مطالعه در محدوده نرمال آزمایشگاهی بوده است. با توجه به مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد، برای بررسی هایپرپرولاکتینمی و هایپوتیروییدیسم در بیماران با سقط راجعه، باید از اندازه‌گیری سطح پرولاکتین و TSH به عنوان دو مورد از تست‌های ارزیابی استفاده شود. به علت تعداد

مطالعه مبتلا به اختلالات ترومبوفیلیک بودند. چهار نفر (۱۰/۸٪) از افراد گروه A و یک نفر (۴/۸٪) از افراد گروه B مبتلا به اختلالات ترومبوفیلیک بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از این جهت وجود نداشت. در مطالعه Kovac^{۱۶} در بین ۲۳۱ بیمار با سابقه سقط مکرر، ۳۸٪ بیماران ترومبوفیلی داشتند. علت این اختلاف می‌تواند به علت معیارهای اندازه‌گیری شده باشد که در مطالعه ما شامل اندازه‌گیری پروتئین C، پروتئین S و فاکتور پنچ لیدن بوده اما در مطالعه Kovac، جهش ژن پروترومبین نیز اندازه‌گیری شده بود. هم‌چنین تفاوت توارث و جهش‌ها در مناطق مختلف جغرافیایی، نیز می‌تواند علت این اختلاف باشد. در مجموع پنج نفر (۸/۶٪) از همسران افراد مورد مطالعه دو نفر (۵/۴٪) از افراد گروه A و سه نفر (۱۴/۳٪) از افراد گروه B مبتلا به اختلال مایع سمن بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از این جهت وجود نداشت. در مطالعه Mansuri^{۱۱} که بر روی ۲۵۰ زوج با سابقه سقط انجام شده بود، بعد از سقط غیر قابل توجهی که (۴۰٪) بوده است، اختلال مایع سمن شایع‌ترین علت بوده است (۲۴/۸٪) که طبق آن مطرح شد که اختلال مایع سمن می‌تواند به عنوان یکی از علل سقط مطرح باشد و بهتر است ارزیابی سمن در بررسی این افراد قرار گیرد. نتایج مطالعه Carrell^{۱۷} که بر روی ۲۴ بیمار با سابقه سقط مکرر بدون علت مشخص انجام شد، میانگین میزان آنالوپلیدی در گروه با سابقه سقط مکرر ۲۲/۷۷±۰/۲۲ بود که نشان داد آنالوپلیدی کروموزوم اسپرم، آپتوزیس و مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم در این بیماران به‌طور مشخصی بالاتر است. نتایج مطالعه Saxena^{۱۸} نیز نشان داد که در ۱/۵۷٪ افراد با سابقه سقط مکرر غیر قابل توجهی، تست‌های عملکرد اسپرم، از حد نرمال کمتر بود و در صورتی که تست‌های ارزیابی عملکرد اسپرم، غیرطبیعی باشد، لقاح این اسپرم با اووسیت می‌تواند منجر به ایجاد جنینی شود که دچار سقط زودرس شود. در مطالعه حاضر در مجموع هفت نفر (۱۲/۱٪) از افراد مورد مطالعه مبتلا به ابنورمالیتی رحم بودند. دو نفر (۵/۴٪) از افراد گروه A و پنج نفر (۲۳/۸٪) از افراد گروه B مبتلا به ناهنجاری‌های رحم بودند که اختلاف بین دو گروه از این لحاظ معنی‌دار بود (P=۰/۰۳۹) این ناهنجاری‌ها در مجموع شامل چهار مورد رحم دیواره‌دار، دو مورد سندرم آشرمن و یک مورد نارسایی سرویکس بوده است. میزان شیوع آنومالی‌های رحمی در افراد با سابقه سقط مکرر در سایر مطالعات به

نسبتاً کم بیماران در این مطالعه که همگی نیز سابقه سقط داشتند و نیز عدم وجود گروه کنترل، نمی‌توان به‌طور قطعی گفت که هایپرپرولاکتینمی و هایپوتیروئیدیسم باعث سقط می‌شود و فقط می‌توان به میزان فراوانی آن اشاره کرد. در مطالعه حاضر در مجموع، ۱۴ نفر (۲۴/۱٪) از افراد مورد مطالعه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک داشتند که ۱۱ نفر (۲۹/۷٪) از افراد گروه A و سه نفر (۱۴/۳٪) از افراد گروه B بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از این جهت وجود نداشت. در مطالعات دیگر این اختلال به ترتیب (۱۷٪) و (۴۰/۷٪) بوده است.^{۱۳، ۱۹} در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، افزایش ترشح LH، افزایش آندروژن ثانویه به ترشح LH، هیپرانسولینمی و سطح بالای Plasminogen Activator Inhibitor (PAI) به عنوان علل ایجاد کننده سقط مطرح شده است. با توجه به این‌که متفورمین یک داروی حساس کننده نسبت به انسولین می‌باشد و اثرات مفیدی برای القاء تخمک‌گذاری دارد و نیز سبب کاهش PAI می‌شود، می‌تواند در درمان این افراد مورد استفاده قرار گرفته و سقط را کاهش دهد.^{۱۱} در مطالعه حاضر در مجموع، سه نفر (۵/۲٪) از افراد مورد مطالعه دیابت داشتند که دو نفر (۵/۴٪) از افراد گروه A و یک نفر (۴/۸٪) از افراد گروه B بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از این جهت وجود نداشت در اکثر کتب مرجع به ارتباط دیابت و سقط مکرر اشاره شده است.^{۱۱، ۱۶} در مطالعه Craig^{۱۴} گزارش شده است که در (۲۷٪) از زنان مبتلا به سقط مکرر مقاومت به انسولین وجود داشت که نشان داد میزان بروز مقاومت به انسولین در این افراد بیشتر است. با توجه به ارتباط بین دیابت و سقط، این بیماران بعد از مشاوره با متخصص داخلی، قبل از حاملگی بعدی برای کنترل قند خون تحت درمان با انسولین یا رژیم غذایی لازم قرار گرفتند. یک نفر (۱/۷٪) از افراد مورد مطالعه مبتلا به اختلالات اتوایمیون بود که این یک نفر (۲/۷٪) به گروه A تعلق داشت و دارای آنتی‌کوآگولانت لوپوسی مثبت بود. در مطالعات دیگران علل ایمنولوژیک به ترتیب ۲۶/۷٪-۵/۶٪ بوده است.^{۱۰، ۲۰} شاید علت پایین بودن میزان شیوع این اختلال در مطالعه حاضر در مقایسه با سایر مطالعات، پایین بودن حجم نمونه در مطالعه حاضر باشد. هم‌چنین در مطالعه حاضر از کرایتریای ساپورو (Sapporo)^۱ جهت تشخیص این سندرم استفاده شد که ممکن است استفاده از سایر کرایتریایها در مطالعات دیگر، سبب این اختلاف شده باشد. در مطالعه حاضر در مجموع، پنج نفر (۸/۶٪) از افراد مورد

میزان $0.4/0.29-0.5/2$ بوده است.^{۷-۱۰} در یک مطالعه که بیماران با سابقه دو سقط را با افراد با سابقه سه سقط از نظر علل رحمی که با هیستروسالپینگوگرافی ارزیابی شده بودند مقایسه کردند، اختلافی در علل آنومالی‌های رحمی دیده نشد.^{۱۹} در مطالعه دیگری توسط Weiss در بررسی هیستروسکوپی در یک گروه ۱۶۵ نفره (۶۷ تا با سابقه دو سقط و ۹۸ بیمار با سابقه سه سقط)، هیچ اختلافی در شیوع و نوع آنومالی رحمی بین دو گروه مشاهده نشد و شیوع آنومالی در گروه دو سقط 32% و در گروه افراد با سه سقط 28% بود و به این نتیجه رسیدند که بعد از دو سقط بهتر است هیستروسکوپی انجام دهیم چون 30% موارد می‌تواند آنومالی‌های رحمی را مشخص کند و با درمان خیلی از این آنومالی‌ها می‌توان پیش‌آگهی حاملگی بعدی را تغییر داد. البته در این افراد علل دیگر سقط رد شده بود.^{۲۰} در مطالعه حاضر بیشتر بودن این اختلال در گروه B نشان می‌دهد که آنومالی‌های رحمی در این گروه فاکتور مهم‌تری است که به دلیل جایگزینی متعدد و تکرار شونده جنین لقاح یافته در محل سپتوم، ایجاد می‌شود، بنابراین ارزیابی این علت بعد از دو سقط و درمان آن سبب جلوگیری از سقط بعدی می‌شود. در مطالعه حاضر در تمام بیمارانی که آنومالی‌های رحمی داشتند، سقط در سه ماهه اول اتفاق افتاده بود اما آنومالی‌های رحمی در بیشتر موارد سبب سقط در سه ماهه دوم و یا زایمان زودرس در ابتدای سه ماهه سوم می‌شود و در صورتی که جنین در محل سپتوم جایگزین شود، به دلیل خون‌رسانی ناکافی در سپتوم باعث سقط در اوایل حاملگی می‌شود^{۱۱، ۱۶} که این علت می‌تواند توجیه‌کننده سقط در سه ماه اول در مطالعه حاضر باشد. با توجه به این می‌توان پیشنهاد کرد که در سقط‌های اوایل حاملگی آنومالی‌های رحمی باید به عنوان یک فاکتور مهم مورد توجه قرار گیرد و هیستروسالپینگوگرافی به عنوان ابزار بررسی این اختلال در ارزیابی بیماران با سابقه سقط به‌کار رود. در مطالعه حاضر در مجموع، چهار نفر ($6/9\%$) از افراد مورد مطالعه مبتلا به اختلالات ژنتیک بودند که سه نفر ($8/1\%$) از افراد گروه A و یک نفر ($4/8\%$) از افراد گروه B بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از این جهت وجود نداشت. این اختلالات شامل دو مورد موزایسم و دو مورد جابه‌جایی بود که در تمام موارد نیز مشاوره ژنتیک جهت بررسی این بیماران انجام شد. در سایر مطالعات مشکلات ژنتیک به میزان $4-12/5\%$ بوده است.^{۷-۱۰، ۲۱} در مطالعه حاضر در مجموع، هفت نفر

($12/1\%$) از افراد مورد مطالعه مبتلا به عفونت بودند که شش نفر ($16/2\%$) از افراد گروه A و یک نفر ($4/8\%$) از افراد گروه B بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از این جهت وجود نداشت. این عفونت‌ها شامل توکسوپلازما و لیستریا بوده است. در مجموع چهار نفر ($6/9\%$) از بیماران که هر چهار نفر نیز از گروه A بودند ($10/8\%$)، تیترا بالا و مثبت IgG بر ضد لیستریا داشتند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از این جهت وجود نداشت. این بیماران تحت درمان مناسب قرار گرفتند. در مجموع سه نفر ($5/2\%$) تیترا بالا و مثبت IgM بر ضد توکسوپلازما داشتند که شامل دو نفر ($5/4\%$) در گروه A و یک نفر ($4/8\%$) در گروه B بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از این جهت وجود نداشت. این بیماران بعد از مشاوره عفونی در صورت نیاز تحت درمان مناسب قرار گرفتند. در مطالعه Dehghani^{۲۱} $6/1\%$ بیماران IgM بر ضد توکسوپلازما داشتند. در مطالعه حاضر در مجموع، هفت نفر ($12/1\%$) از افراد مورد مطالعه سن بالای ۳۵ سال داشتند که پنج نفر ($13/5\%$) از افراد گروه A و دو نفر ($9/5\%$) از افراد گروه B بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از این جهت وجود نداشت. در مطالعه Mansuri^{۱۱} 4% افراد سن بالا داشتند. با توجه به این که کیفیت تخمک با افزایش سن کاهش می‌یابد، سن بالا به عنوان یکی از علل سقط مطرح می‌باشد. علت کاهش باروری در زنان با افزایش سن، تخلیه سریع فولیکولی و شیوع زیاد ناهنجاری در تخمک که ناشی از بروز افزایش یابنده آنپلوئیدی در این تخمک‌هاست، بیان شده است. به طوری که شیوع آنپلوئیدی در تخمک تا سن ۳۵ سالگی به نسبت کم و سرعت این تغییرات آهسته است اما بعد از ۳۵ سالگی به‌طور پیش‌رونده‌ای افزایش یافته و به حدود 30% تا سن ۴۰ سالگی می‌رسد.^۱ در ۱۸ نفر ($31/03\%$) از افراد مورد مطالعه در سقط آن‌ها بیشتر از یک فاکتور دخالت داشت. که ۱۱ نفر ($29/7\%$) در گروه A و هفت نفر ($33/33\%$) در گروه B بودند. و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از این جهت وجود نداشت. در مجموع، ۱۸ نفر ($31/03\%$) از افراد مورد مطالعه سقط غیر قابل توجیه داشتند که ۱۰ نفر ($27/02\%$) از افراد گروه A و هشت نفر ($38/09\%$) از افراد گروه B بودند. در سایر مطالعات این میزان $1/24$ تا 62% بوده است.^{۷-۱۰} در مقایسه بیماران با سابقه دو بار سقط و سه بار سقط یا بیشتر از نظر علل بررسی شده، به غیر از یک مورد که شامل اختلالات رحمی بود، در سایر موارد اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. هم‌چنین در گروهی که افراد با

مورد علل ژنتیک نیز می‌توان از Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) در سیکل‌های روش‌های کمک باروری (ART) و در موارد خاص نیز از تخمک اهدایی (Egg-donation) و یا جنین اهدایی (Embryo-donation) استفاده کرد. در این مطالعه نتیجه می‌گیریم بهتر است، بدون هیچ محدودیتی در افرادی که سابقه دو سقط پشت سر هم دارند، بررسی و ارزیابی برای تشخیص و درمان علل سقط، همانند افراد با سابقه سقط مکرر شروع شود. برای دست یافتن به نتایج بهتر می‌توان پیشنهاد کرد این مطالعه در نمونه وسیع‌تری انجام گیرد.

سابقه دو سقط بودند، در ۷۲/۸٪ بیماران علت سقط آن‌ها مشخص شده بود و فقط در ۲۷/۲٪ از آن‌ها هیچ علتی یافت نشد. در بین این علل نیز، اختلالات آندوکراین شایع‌ترین علل بودند و بعد از آن به ترتیب عفونت‌ها، سن بالای ۳۵ سال، اختلالات ترومبوفیلیک، اختلالات ژنتیکی، ناهنجاری‌های رحمی و اختلالات اتوایمیون علل مطرح شده بودند. با توجه به این که در مورد همه این علل به غیر از علل ژنتیک، پروتکل‌های درمانی لازم و قابل اجرا وجود دارد، بنابراین می‌توان با ارزیابی افراد بعد از دو سقط و درمان علل ایجاد کننده سقط در آن‌ها از سقط بیشتر در این افراد جلوگیری کرد. در

References

- Berek JS, editor. Berek and Novak's Gynecology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
- Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002;8(5):463-81.
- Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;39(1):31-6.
- Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14(11):2868-71.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, editors. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
- Diejomaoh MF, Al-Azemi M, Jirous J, Bandar A, Egbase P, Al-Sweih N, et al. The aetiology and pattern of recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol* 2002;22(1):62-7.
- Basirat Z, Hajian KA, Basirat F. A comparative study of basal hormonal assay between the patients with known causes of recurrent abortions and those with unexplained recurrent pregnancy loss. *Babol Uni Med J* 2007;9(3):20-6. [Persian]
- Jeon GH, Kim SR, Kim SH, Chae HD, Kim CH, Kang BM. Etiologic characterization of recurrent miscarriages in Koreans. *J Reprod Med* 2009;54(9):569-75.
- Mansuri M, Aram R, Fadavi Islam M, Rustai H, Nasiri R, Bazri Z, et al. Evaluating the most prevalent reason of recurrent spontaneous abortion (RSA) in Khorasan province. *Iranian J Reprod Med* 2010;8(1):13.
- Speroff L, Fritz MA, editors. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005
- Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG* 2000;107(12):1471-9.
- Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage: a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15(3):612-5.
- Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78(3):487-90.
- Ajami A, Glinimoghdam T, Khalilian A. The prevalence of anticardiolipin antibodies in recurrent abortions and still births. *J Gilan Uni Med Sci* 2003;12(47):1-8. [Persian]
- Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, Djordjevic V, Savic O, Mandic V, et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69(4):233-8.
- Carrell DT, Wilcox AL, Lowy L, Peterson CM, Jones KP, Erickson L, et al. Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2003;101(6):1229-35.
- Saxena P, Misro MM, Chaki SP, Chopra K, Roy S, Nandan D. Is abnormal sperm function an indicator among couples with recurrent pregnancy loss? *Fertil Steril* 2008;90(5):1854-8.
- Portuondo JA, Camara MM, Echanojauregui AD, Calonge J. Müllerian abnormalities in fertile women and recurrent aborters. *J Reprod Med* 1986;31(7):616-9.
- Weiss A, Shalev E, Romano S. Hysteroscopy may be justified after two miscarriages. *Hum Reprod* 2005;20(9):2628-31.
- Dehghani R, Kalantar SM, Seyed-Hasani SM, Ghasemi N, Asghamia M, Sheikhha MH. Cytogenetic analysis in couples with recurrent spontaneous abortion. *Iranian J Reprod Med* 2006;4(1):13-7.

Comparing the causes of abortion in patients with two or more than two consecutive miscarriages

Received: January 06, 2011 Accepted: April 18, 2011

Abstract

Azam Azargoon MD.^{1*}
Somayeh Heidary MD.¹
Jafar Alavi Toussy MD.²

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

2- Department of Pathology
Analyst, Semnan University of
Medical Sciences, Semnan, Iran.

Background: Recurrent miscarriage is defined as the loss of three or more pregnancies. Recurrent Pregnancy Loss (RPL) is traditionally investigated after three or more consecutive losses. Although some believe that the investigation must be launched after two miscarriages, there is not enough compelling evidence to draw conclusion.

Methods: In this cross-sectional study, we studied 58 women with two or more consecutive abortions (37 women with two and 21 women with three or more miscarriages) from 2005 to 2009. The following risk factors were analyzed and compared between the two groups: endocrine dysfunctions, genetic abnormalities, uterine anomalies, infections, thrombophilia, polycystic ovary syndrome, autoimmune disorders, sperm characteristics, and advanced maternal age.

Results: We did not find any known factor for pregnancy losses in 18 (31.03%) patients but in the rest, the most common cause of Recurrent pregnancy loss was endocrine disorders (41.4%). The other causes were uterine abnormalities (12.1%), infections (12.1%), maternal age more than 35 years (12.1%), thrombophilia (8.6%), abnormal semen analysis (8.6%), genetic defects (6.9%) and autoimmune disorders (1.7%). There were no significant differences between the two groups in regards with the causes of abortion except uterine abnormality (P=0.039) which was more frequent in women with three or more three miscarriages (23.8%) relative to women with two abortions (5.4%).

Conclusion: There were no significant differences between women with two or women with three or more three abortions in regards with the causes of abortion except uterine anomalies. Therefore, it seems quite reasonable and perhaps beneficial to start the investigation in patients with two abortions.

Keywords: Anomalies, abortion, etiology, miscarriage, uterine.

*Corresponding author: Amir-AL-
Momenin Hospital, Semnan University
of Medical Sciences, Semnan, Iran.
Tel: +98-231-4463401-2
email: azarmona2003@yahoo.com