

ارتباط ناباروری و سقط جنین با بیماری سلیاک در جنوب ایران از سال ۱۳۹۶ تا ۱۳۹۹، یک مطالعه مقطعی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۰۲/۱۸ ویرایش: ۱۳۹۹/۰۲/۲۵ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۸/۲۱ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۹/۰۱

رامین نیک‌نام^۱، لاله محمودی^{۲*}

۱- مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.
۲- گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

زمینه و هدف: بیماری سلیاک یک بیماری شایع ناشی از واکنش اتوایمیون به پروتئین گلوتن است. در برخی مطالعات ارتباط بین سلیاک با ناباروری و سقط خودبه‌خودی نشان داده شده اما عوامل خطر متعددی بر این رابطه تأثیرگذار است که باید در تحقیقات مورد توجه قرار گیرد.

روش بررسی: این مطالعه به‌منظور بررسی ارتباط ناباروری و سقط خودبه‌خودی با بیماری سلیاک در زنان مراجعه کننده به کلینیک سلیاک در استان فارس از مهر ۱۳۹۶ تا فروردین ۱۳۹۹ انجام شد. سلیاک براساس افزایش سطح سرمی آنتی‌بادی ترانس گلوتامیناز بافتی و تایید بافت‌شناسی نمونه روده باریک، ناباروری با عدم بارداری پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی محافظت نشده و سقط با خاتمه خودبه‌خودی بارداری پیش از هفته بیستم تعریف شدند.

یافته‌ها: از ۷۱۱ بیمار، ۹۸ زن مبتلا به سلیاک، واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. میانگین سنی بیماران $31/73 \pm 7/52$ سال بود و ۲۷ (۳/۲۷/۶٪) نفر دارای سابقه ناباروری و ۳۹ (۳۹/۸٪) نفر دارای سابقه سقط بودند. در آنالیز رگرسیون پواسون (Poisson regression models)، کمبود وزن رابطه معناداری با ناباروری ($P=0/013$)، $CI/95=0/764-0/950$ ، $PR=0/779$ و سقط ($P=0/025$)، $CI/95=0/649-0/971$ ، $PR=0/794$ داشت ولی سایر متغیرها ارتباط معناداری نشان ندادند.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه کاهش وزن به‌دلیل سوء‌تغذیه طولانی‌مدت به‌عنوان یک عامل خطر مهم در ایجاد مشکلات باروری در سلیاک مطرح شد. ارتباط معناداری بین ناباروری و سقط با متغیرهای دیگر از جمله سطح آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی و یافته‌های بافت‌شناسی وجود نداشت. بنابراین تا انجام تحقیقات بیشتر، استفاده روتین از سطح آنتی‌بادی‌ها و بررسی شدت یافته‌های بافت‌شناسی به‌عنوان معیارهایی برای پیش‌بینی خطر سقط یا ناباروری در این بیماران توصیه نمی‌شود.

کلمات کلیدی: سقط جنین، بیماری سلیاک، بافت‌شناسی، ناباروری.

* نویسنده مسئول: شیراز، خیابان کارآفرین، رکن‌آباد، دانشکده داروسازی.

تلفن: ۰۷۱-۳۲۴۲۴۱۲۸

E-mail: mahmoudi_l@sums.ac.ir.

مقدمه

یابد.^۱ دلیل ایجاد این بیماری، پاسخ ایمنی نسبت به گلوتن به‌عنوان اصلی‌ترین پروتئین گندم، جو و چاودار در افرادی که از نظر ژنتیکی در معرض خطر هستند، می‌باشد.^۲ به جز مصرف گلوتن و استعداد ژنتیکی که در واقع عوامل خطر شناخته شده این بیماری هستند، سایر عوامل خطر احتمالی مانند استفاده از انواع مختلف شیر در زمان

بیماری سلیاک نوعی از بیماری‌های اتوایمیون در واکنش به گلوتن است که با آتروفی روده کوچک همراه است و می‌تواند با الگوهای مختلف بالینی از علائم گوارشی تا غیرگوارشی تظاهر

روش بررسی

این مطالعه مقطعی-تحلیلی برای ارزیابی ارتباط بیماری سلیاک با ناباروری و سقط خودبه‌خودی در زنان استان فارس از مهر ۱۳۹۶ تا فروردین ۱۳۹۹ انجام شد. جهت انجام مطالعه، پس از تصویب طرح (طرح شماره ۲۲۶۲۴ با کد اخلاق در پژوهش ۱۸۷ ۱۳۹۹ IR.sums.med.rec) و اخذ رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از همه بیماران و همچنین رعایت اصول اخلاقی برای تحقیقات پزشکی طبق اعلامیه هلسینکی (The Declaration of Helsinki)، سوابق پزشکی افراد واجد شرایط ورود به مطالعه بررسی شد. بر این اساس، همه زنان مبتلا به بیماری سلیاک با سن ۱۹ تا ۴۵ سال که مشخصات آن‌ها در رجیستری سلیاک فارس، زیر نظر کلینیک سلیاک ثبت شده بودند، بر اساس معیارهایی که در ادامه می‌آید، مورد بررسی قرار گرفتند. کلینیک سلیاک یک کلینیک مرجع در جنوب ایران است که زیر نظر یک تیم به سرپرستی فوق تخصص گوارش اداره می‌شود.

این کلینیک وظیفه تشخیص، درمان، پیگیری و مشاوره بیماران سلیاک را به عهده دارد، ضمن این‌که اطلاعات پزشکی همه بیماران در رجیستری سلیاک فارس (Fars Celiac Registry; Approval ID: IR.SUMS.REC.1397.557) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز، هم ثبت می‌شود. جهت کلیه بیماران، افزون‌بر دریافت سابقه پزشکی و معاینه فیزیکی، ارزیابی کاملی برای تشخیص بیماری سلیاک انجام شد. برای هر بیمار یک چک لیست شامل سابقه ناباروری و سقط خودبه‌خودی، علائم گوارشی و همچنین سوابق بیماری، دارویی و خانوادگی توسط پزشک تکمیل شد. غیر از این موارد، یک مصاحبه‌گر که پیش از شروع مطالعه آموزش دیده بود، متغیرهای مختلفی از جمله سن، جنس، قد، وزن، داده‌های آزمایشگاهی، گزارشات بافت‌شناسی و اطلاعات دموگرافیک بیماران را گردآوری و در چک لیست ثبت کرد. در نهایت، مشخصات دموگرافیک، بالینی، سرولوژیک و یافته‌های بافت‌شناسی دو گروه از بیماران با و بدون ناباروری و سقط با یکدیگر مقایسه شدند.

ارزیابی سرولوژیک و بافت‌شناسی: در این مطالعه براساس مطالعات منتشر شده، تشخیص بیماری سلیاک براساس نمونه‌برداری از روده و سرولوژی مثبت جهت این بیماری انجام شد.^{۱۷-۱۸} ابتدا مدارک آزمایشگاهی همه زنانی که با تشخیص این بیماری در کلینیک

شیرخواری، روش انجام زایمان، سیگار کشیدن، سن شروع مصرف گلوتن، قرار گرفتن در معرض عفونت یا مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در زمان کودکی نیز مورد بررسی قرار گرفته است، اما نتایج در مورد ارتباط این عوامل، قطعی نبوده است.^{۸-۴} شیوع این بیماری در جامعه تقریباً ۱٪ است و می‌تواند در هر سنی رخ دهد.^۳ در سراسر جهان میلیون‌ها نفر از ناباروری رنج می‌برند. ناباروری با عدم ایجاد حاملگی پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و محافظت نشده مشخص می‌شود. عواملی همچون سن بالای مادر و کشیدن سیگار جز عوامل خطر ایجاد ناباروری محسوب می‌شوند.^{۹-۱۱} سقط خودبه‌خودی به معنای از دست رفتن بارداری پیش از هفته بیستم، بدون اقدامات پزشکی یا جراحی برای خاتمه بارداری، تعریف شده است. تا حدود ۲۰٪ از بارداری‌ها دچار سقط خودبه‌خودی می‌شوند. بعضی از عوامل خطر ایجاد سقط خودبه‌خودی شامل سن بالای مادر، استفاده از الکل، استفاده از گازهای بیهوشی (به‌عنوان مثال اکسیدنیترژن)، مصرف کافئین، دیابت کنترل‌نشده، بیماری سلیاک، استعمال سیگار، مصرف کوکائین، عفونت‌ها یا ناهنجاری‌های رحمی مادر و استفاده از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی می‌باشد.^{۱۱}

مطالعات مختلفی در مورد ارتباط بین ناباروری و سقط با بیماری سلیاک انجام شده که نتایج مختلفی داشته است. برخی تحقیقات نشان داده‌اند که زنان مبتلا به سلیاک در معرض خطر بیشتری از نظر مشکلات باروری قرار دارند. مطالعه‌ای در ایتالیا نشان داد که رابطه معناداری بین بیماری سلیاک و سقط وجود دارد.^{۱۲} در مطالعه دیگری از کشور اسلوانی فراوانی بیشتری از سقط در این بیماری گزارش شده است.^{۱۳} حدود نیمی از زنان مبتلا به بیماری سلیاک درمان‌نشده، تجربه سقط یا نتیجه نامطلوب بارداری را نشان می‌دهند. بعضی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که این بیماری باید در برخی شرایط بالینی خاص مثل ناباروری و سقط به دلیل نامعلوم مورد بررسی قرار گیرد. شیوع بیماری سلیاک در ناباروری غیرقابل توجهی ممکن است به میزان چهار تا ۸٪ باشد.^{۱۴}

اگرچه در اکثر این مطالعات ارتباط معناداری بین ناباروری و سقط با بیماری سلیاک وجود داشته است.^{۱۵-۱۱} ولی عوامل خطر متعددی می‌تواند بر این رابطه تأثیر بگذارد که باید در تحقیقات مورد بررسی قرار گیرد. بنابراین، این مطالعه را برای ارزیابی این رابطه، با توجه به عوامل مخدوشگر طراحی کردیم.

وارد این مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران $31/73 \pm 7/52$ سال و محدوده سنی آن‌ها از ۱۹ تا ۴۵ سال بود. از بیمارانی که وارد مطالعه شدند ۲۷ ($27/6\%$) نفر سابقه ناباروری و ۳۹ ($39/8\%$) نفر سابقه سقط خودبه‌خودی داشتند. بیشترین قومیت بیماران از نوع فارس و سطح تحصیلات شرکت‌کنندگان در 51% موارد بالاتر از دیپلم بود. یک بیمار سابقه مصرف همزمان سیگار و مشروبات الکلی داشت. مشخصات دموگرافیک شرکت‌کنندگان در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران سلیاک (تعداد بیماران: ۹۸ نفر)

متغیرها	مقادیر
سن (سال)، میانگین \pm انحراف معیار	$31/73 \pm 7/52$
قومیت	
فارس	$82/(83/7)$
لر	$9/(9/2)$
ترک	$4/(4/1)$
سایر قومیت‌ها	$3/(3/1)$
تحصیلات	
دیپلم یا کمتر	$48/(49/0)$
بیشتر از دیپلم	$50/(51/0)$
شاخص توده بدنی*	
کاهش وزن	$13/(13/3)$
وزن طبیعی	$56/(57/1)$
اصافه وزن	$21/(21/4)$
چاق	$8/(8/2)$
سابقه بیماری سلیاک در خانواده	$9/(9/2)$
سابقه ازدواج فامیلی در والدین	$15/(15/3)$
مصرف سیگار	$1/(1/0)$
مصرف الکل	$1/(1/0)$
علائم گوارشی	$73/(74/5)$
یافته‌های بافت شناسی روده*	
غیرآتروفیک	$4/(4/1)$
آتروفیک	$94/(95/9)$
سطح سرمی آنتی‌بادی ترانس گلوتامیناز بافتی	$183/68 \pm 20/90$
سابقه ناباروری	$27/(27/6)$
سابقه سقط	$39/(39/8)$

* شاخص توده بدنی (kg/m^2) طبق طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی به چهار گروه کمتر از $18/5$ به‌عنوان کاهش وزن، $18/5$ تا کمتر از 25 به‌عنوان وزن طبیعی، 25 تا کمتر از 30 به‌عنوان اضافه وزن و 30 یا بالاتر به‌عنوان چاق طبقه‌بندی شد. یافته‌های بافت‌شناسی روده طبق طبقه‌بندی مارش به دو زیر گروه غیرآتروفیک (مارش ۱ و ۲) و آتروفیک (مارش ۳) طبقه‌بندی شد.

سلیاک پیگیری می‌شدند برای بررسی سطح سرمی آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی از نوع IgA در بدو تشخیص، یعنی زمانی که در حال مصرف گلوتن بودند، جمع‌آوری شد. براساس مطالعات پیشین، حساسیت و ویژگی این آنتی‌بادی برای تشخیص بیماری سلیاک بیش از 90% تخمین زده شده است. افراد با سطح آنتی‌بادی $18 IU/ml$ بالاتر به‌عنوان سرولوژی مثبت در نظر گرفته شدند.^{۱۹} سپس مدارک همزمان بافت‌شناسی روده کوچک در همه بیماران سرولوژی مثبت جمع‌آوری شدند. یافته‌های بافت‌شناسی با توجه به طبقه‌بندی مارش اصلاح شده اوبرهوبر (Oberhuber-modified Marsh classification) طبقه‌بندی شدند.^{۲۰} همچنین شدت یافته‌های بافت‌شناسی برای آنالیز زیر گروه‌ها به دو بخش غیرآتروفیک (مارش ۱ و ۲) و آتروفیک (مارش ۳) طبقه‌بندی شدند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: عدم رضایت بیماران به همکاری در طرح، وجود مدارک پزشکی ناقص، سن کمتر از ۱۹ یا بیشتر از ۴۵ سال، سطح سرمی آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی نرمال کمتر از $18 IU/ml$ ، یافته‌های بافت‌شناسی نرمال یا وجود سایر علل احتمالی آتروفی مانند عفونت ژیاوردیا بود. ناباروری با عدم ایجاد حاملگی پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و محافظت نشده تعریف شد.^۹ سقط خودبه‌خودی با از دست رفتن حاملگی قبل از هفته بیستم بدون مداخلات پزشکی یا جراحی برای ختم بارداری، تعریف شد.^{۱۱} ارزیابی داده‌های توصیفی توسط فراوانی‌ها و درصدها و داده‌های کمی توسط میانگین و انحراف معیار انجام شد. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون‌های Independent samples t-test و Mann-Whitney U test و برای تحلیل متغیرهای کیفی از Chi-square test استفاده شد. برای برآورد نسبت‌های شیوع (Prevalence ratio) و فواصل اطمینان (Confidence intervals) از مدل‌های رگرسیون پواسون (Poisson regression models) استفاده شد. مقادیر $P < 0/05$ از نظر آماری معنادار تلقی شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از SPSS software, version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) انجام شد.

یافته‌ها

از ۷۱۱ بیمار مراجعه‌کننده به کلینیک سلیاک، در کل ۹۸ بیمار

سایر متغیرها شامل سن، قومیت، سابقه بیماری سلیاک در خانواده، شاخص توده بدنی، علائم گوارشی و سطح آنتی‌بادی‌های ضدترانس گلوتامیناز بافتی استفاده شد.

به استثنای کمبود وزن با شاخص توده بدنی کمتر از $18/5 \text{ kg/m}^2$ ($P=0/013$ ، $CI/95 = 0/640-0/950$ ، $PR=0/779$) سایر متغیرها ارتباط معناداری با ناباروری نداشتند. از همین مدل رگرسیون برای آنالیز ارتباط سقط با سایر متغیرهای مستقل استفاده شد. به استثنای کمبود وزن با شاخص توده بدنی کمتر از $18/5 \text{ kg/m}^2$ ($P=0/025$ ، $CI/95 = 0/649-0/971$)، سایر متغیرها ارتباط معناداری با سقط خودبه‌خودی نداشتند.

به جز شاخص توده بدنی، متغیرهای دیگر مانند سن، قومیت، تحصیلات، علائم گوارشی، شدت آسیب‌بافتی، سطح آنتی‌بادی‌های ضدترانس گلوتامیناز بافتی، سابقه خانوادگی بیماری سلیاک، تاریخچه سقط و ازدواج فامیلی در والدین رابطه معناداری با فراوانی ناباروری نداشتند (جدول ۲). ارتباط مشخصات دموگرافیک و بالینی با سقط خودبه‌خودی در جدول ۳ نشان داده شده است.

همانطور که در جدول ۴ نشان داده شده است از مدل‌های رگرسیونی پواسون (Robust Poisson regression models) برای برآورد نسبت‌های شیوع (Prevalence ratios, PRs) و فواصل اطمینان ۹۵٪ (Confidence intervals, CIs) برای آنالیز ارتباط ناباروری با

جدول ۲: ارتباط مشخصات دموگرافیک و بالینی با ناباروری در بیماران سلیاک (تعداد بیماران: ۹۸ نفر)

متغیرها، تعداد (%)	ناباروری	بدون ناباروری	P*
سن (سال)، میانگین ± انحراف معیار*	۳۱/۱۵ ± ۷/۶۱	۳۱/۹۴ ± ۷/۵۳	۰/۶۴۲
قومیت**			۰/۱۳۲
فارس	۲۰ (٪۲۴/۴)	۶۲ (٪۵۷/۶)	
غیرفارس	۷ (٪۴۳/۸)	۹ (٪۵۶/۳)	
تحصیلات**			۰/۹۱۹
دیپلم یا کمتر	۱۳ (٪۲۷/۱)	۳۵ (٪۷۲/۹)	
بیشتر از دیپلم	۱۴ (٪۲۸/۰)	۳۶ (٪۷۲/۰)	
شاخص توده بدنی***			۰/۰۳۳
کاهش وزن	۸ (٪۶۱/۵)	۵ (٪۳۸/۵)	
وزن طبیعی	۱۲ (٪۲۱/۴)	۴۴ (٪۷۸/۶)	
اصافه وزن	۵ (٪۲۳/۸)	۱۶ (٪۷۶/۲)	
چاق	۲ (٪۲۵/۰)	۶ (٪۷۵/۰)	
سابقه بیماری سلیاک در خانواده**	۱ (٪۱۱/۱)	۸ (٪۸۸/۹)	۰/۲۳۰
سابقه ازدواج فامیلی در والدین**	۴ (٪۲۶/۷)	۱۱ (٪۷۳/۳)	۰/۶۰۳
علائم گوارشی**	۲۳ (٪۳۱/۵)	۵۰ (٪۶۸/۵)	۰/۱۳۴
یافته‌های بافت شناسی روده**			۰/۳۰۴
غیرآتروفیک	۲ (٪۵۰/۰)	۲ (٪۵۰/۰)	
آتروفیک	۲۵ (٪۲۶/۶)	۶۹ (٪۷۳/۴)	
سطح آنتی‌بادی ترانس گلوتامیناز بافتی***	۱۶۶/۶۱ ± ۱۵۸/۲۷	۲۱۵/۳۲ ± ۹۲/۷۸	۰/۱۱۱
سابقه سقط**	۱۴ (٪۳۵/۹)	۲۵ (٪۶۴/۱)	۰/۱۳۳

آزمون آماری: * Student's t-test، ** Chi-squared test، *** Mann-Whitney U Test

۱- شاخص توده بدنی (kg/m^2) طبق طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی به چهار گروه کمتر از $18/5$ تا کمتر از 25 به عنوان وزن طبیعی، 25 تا کمتر از 30 به عنوان اضافه وزن و 30 یا بالاتر به عنوان چاق طبقه‌بندی شد. ۲- یافته‌های بافت‌شناسی روده طبق طبقه‌بندی مارش به دو زیر گروه غیر آتروفیک (مارش ۱ و ۲) و آتروفیک (مارش ۳) طبقه‌بندی شد.

جدول ۳: ارتباط مشخصات دموگرافیک و بالینی با سقط جنین در بیماران سلیاک (تعداد بیماران: ۹۸ نفر)

متغیرها، تعداد (%)	سقط	بدون سقط	P*
سن (سال)، میانگین \pm انحراف معیار*	۳۰/۷۷ \pm ۷/۱۹	۳۲/۳۶ \pm ۷/۷۳	۰/۳۰۹
قومیت**			۰/۷۲۴
فارس	۳۲ (٪۳۹/۰)	۵۰ (٪۶۱/۰)	
غیر فارس	۷ (٪۴۳/۸)	۹ (٪۵۶/۳)	
تحصیلات**			۰/۰۴۳
دیپلم یا کمتر	۲۴ (٪۵۰/۰)	۲۴ (٪۵۰/۰)	
بیشتر از دیپلم	۱۵ (٪۳۰/۰)	۳۵ (٪۷۰/۰)	
شاخص توده بدنی** ^۱			۰/۱۴۰
کاهش وزن	۹ (٪۶۹/۲)	۴ (٪۳۰/۸)	
وزن طبیعی	۲۰ (٪۳۵/۷)	۳۶ (٪۶۴/۳)	
اصافه وزن	۷ (٪۳۳/۳)	۱۴ (٪۶۶/۷)	
چاق	۳ (٪۳۷/۵)	۵ (٪۶۲/۵)	
سابقه بیماری سلیاک در خانواده**	۲ (٪۲۲/۲)	۷ (٪۷۷/۸)	۰/۲۲۴
سابقه ازدواج فامیلی در والدین**	۸ (٪۵۳/۳)	۷ (٪۴۶/۷)	۰/۲۴۴
علایم گوارشی**	۳۲ (٪۴۳/۸)	۴۱ (٪۵۶/۲)	۰/۱۶۳
یافته‌های بافت‌شناسی روده** ^۲			۰/۴۷۷
غیر آتروفیک	۱ (٪۲۵/۰)	۳ (٪۷۵/۰)	
آتروفیک	۳۸ (٪۴۰/۴)	۵۶ (٪۵۹/۶)	
سطح آنتی‌بادی ترانس گلوتامیناز بافتی***	۲۱۷/۷۶ \pm ۲۱۲/۲۲	۱۹۱/۴۲ \pm ۱۶۳/۱۹	۰/۹۱۳
سابقه سقط**	۱۴ (٪۵۱/۹)	۱۳ (٪۴۸/۱)	۰/۱۳۳

آزمون آماری: * Student's t-test, ** Chi-squared test, *** Mann-Whitney U Test

۱- شاخص توده بدنی (kg/m^2) طبق طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی به چهار گروه کمتر از 18.5 به عنوان کاهش وزن، 18.5 تا کمتر از 25 به عنوان وزن طبیعی، 25 تا کمتر از 30 به عنوان اضافه وزن و 30 یا بالاتر به عنوان چاق طبقه‌بندی شد. ۲- یافته‌های بافت‌شناسی روده طبق طبقه‌بندی مارش اصلاح شده اوبرهوبر به دو زیر گروه غیرآتروفیک (مارش ۱ و ۲) و آتروفیک (مارش ۳) طبقه‌بندی شد.

بحث

مشکلاتی مثل تاخیر در بلوغ جنسی، ناباروری، آمنوره و یائسگی زودرس شود. برخی مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک همچنین نشان داده‌اند که زنان مبتلا به سلیاک در معرض خطر بیشتری از نظر بروز سقط خودبه‌خودی و وزن کم هنگام تولد نوزادان قرار دارند.^{۱۲-۱۵} شیوع بیماری سلیاک به‌عنوان یک اختلال اتوایمیون در مناطق مختلف جهان متفاوت است. تحقیقاتی نشان داده است که شیوع بیماری در آمریکای جنوبی 0.4% ، در آفریقا 0.5% ، در آسیا 0.6% و در اروپا و اقیانوسیه 0.8% است.^{۲۲} بیماری سلیاک در درجه اول بر روده کوچک تأثیر می‌گذارد، با این‌حال تظاهرات بالینی از علایم گوارشی تا غیرگوارشی متفاوت است. این بیماری به‌دلیل تظاهرات بالینی گسترده و طیف وسیعی سنی که می‌تواند در آن بروز داشته باشد و

نتایج این مطالعه، بر اساس مدل‌های رگرسیونی نشان داد که تعداد قابل‌توجهی از زنان مبتلا به سلیاک دچار مشکلات ناباروری (27.6%) و سقط جنین (39.8%) هستند و کمبود وزن با شاخص توده‌بدنی کمتر از 18.5 kg/m^2 در این بیماران با ناباروری و سقط خودبه‌خودی ارتباط معناداری دارد. این نتایج، مانند آنچه در برخی مطالعات دیگر نیز نشان داده شده، از این فرضیه حمایت می‌کند که ارتباط معناداری بین بیماری سلیاک و فراوانی ناباروری و سقط خودبه‌خودی وجود دارد. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که بیماری سلیاک می‌تواند اختلالات باروری در زنان ایجاد کند و باعث ایجاد

جدول ۴: مدل‌های رگرسیون پواسون (Robust Poisson regression models) برای برآورد نسبت شیوع (Prevalence ratio, PR) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (Confidence interval, CI 95%) برای آنالیز ارتباط ناباروری و سقط خودبه‌خودی با سایر متغیرهای مستقل در بیماران مبتلا به سلیاک (تعداد: ۹۸ نفر)

متغیرها	مدل تعدیل شده (Adjusted model) جهت ناباروری	مدل تعدیل شده (Adjusted model) جهت سقط
	PR(CI %۹۵)	P
سن	۰/۹۲	۰/۴۸
قومیت	۰/۴۷	-
فارس	۱/۰۶(۰/۹۱-۱/۲۳)	-
غیر فارس	-	۰/۰۹
تحصیلات	-	۰/۰۹
دیپلم یا کمتر	-	۰/۰۹
بیشتر از دیپلم	-	۰/۰۹
سابقه ازدواج فامیلی در والدین	۰/۰۹۱	۰/۱۴
بلی	۱/۱۲(۰/۹۸-۱/۲۸)	-
خیر	-	۰/۱۹
سابقه بیماری سلیاک در خانواده	-	۰/۱۹
بلی	-	۰/۰۳
خیر	۰/۷۸(۰/۶۴-۰/۹۵)	۰/۲۰
شاخص توده بدنی*	۰/۰۱	۰/۲۰
کاهش وزن	-	۰/۲۰
سایر موارد	-	۰/۲۰
علایم گوارشی	۰/۰۹	۰/۲۰
بلی	۰/۹۲(۰/۸۳-۱/۰۱)	-
خیر	-	-
سطح آنتی‌بادی ترانس گلوتامیناز بافتی	۰/۱۱	-
	۱/۰۰(۱/۰۰-۱/۰۰)	-

* شاخص توده بدنی (kg/m²) به دو گروه کمتر از ۱۸/۵ به عنوان کاهش وزن و ۱۸/۵ یا بالاتر از محدوده سایر موارد طبقه‌بندی شد.

ناباروری، افزایش سن زنان در دوران بارداری است، اما سایر عوامل از جمله سبک زندگی و عوامل محیطی نیز نقش تعیین‌کننده‌ای دارند.^۹ تقریباً ۲۰٪ از زنان باردار، قبل از هفته بیستم دچار خونریزی می‌شوند که در نیمی از این موارد به سقط خودبه‌خودی منجر می‌شود. گرچه عوامل دیگری نیز ممکن است در بروز سقط خودبه‌خودی نقش داشته باشند، علت حدود ۵۰٪ از این موارد ناهنجاری‌های کروموزومی هستند.^{۱۱}

یک مطالعه مورد شاهدهی که توسط مارتینلی (Martinelli) و همکاران انجام شده است، نشان داد که رابطه معناداری بین بیماری سلیاک و سقط وجود دارد. سقط در زنان مبتلا به سلیاک و شاهد به

همچنین افزایش خطر مرگ‌ومیر، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.^۳ علت اصلی ایجاد بیماری سلیاک مصرف گلوتن در افراد با استعداد ژنتیکی از نظر بروز این بیماری می‌باشد، گرچه سایر عوامل خطر نیز در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته‌اند.^{۸-۴}

در سراسر جهان بیش از ۱۸۶ میلیون نفر از نازایی رنج می‌برند که بیشتر آنها ساکن کشورهای در حال توسعه هستند. تخمین زده می‌شود که این مشکل بر هشت تا ۱۲٪ زوج‌هایی که در سن باروری هستند در سراسر جهان تأثیر می‌گذارد. در برخی از مناطق جهان از جمله جنوب آسیا، برخی از کشورهای آفریقایی و خاورمیانه میزان ناباروری بیشتر است. درحالی‌که مهمترین عامل پیش‌بینی‌کننده خطر

کاهش وزن شدید نسبت به سایر افراد، به شکل قابل توجهی بیشتر بود.^{۲۱} این نتایج شاید بتواند از این فرضیه حمایت کند که سوء تغذیه در بیماران با کاهش وزن شدید عامل مهمی در بروز مشکلات باروری است.

گرچه در بعضی تحقیقات این فرضیه مطرح شده است که آنتی‌بادی‌های ضد ترانس گلوتامیناز بافتی ممکن است مسئول تخریب عملکرد جفت باشند و در پیامدهای نامطلوب بارداری نقشی داشته باشند اما در مطالعه‌ای که توسط ساریکایا (Sarıkaya) و همکاران انجام شد ارتباطی بین میزان آنتی‌بادی و سقط مکرر دیده نشد.^{۲۲}

با توجه به این‌که در مطالعه ما هم شبیه مطالعه بیان شده ارتباطی بین سطح این آنتی‌بادی با فراوانی سقط یا ناباروری وجود نداشت، بنابراین اندازه‌گیری مکرر آنتی‌بادی برای پیش‌بینی خطر سقط یا ناباروری توصیه نمی‌شود هرچند تحقیقات بیشتری در این زمینه پیشنهاد می‌گردد.

یکی از نقاط قوت مطالعه ما، در نظر گرفتن بسیاری از عوامل مخدوشگر در آنالیز رابطه ناباروری و سقط خودبه‌خودی با بیماری سلیاک بود. از دیگر نقاط قوت تحقیق ما می‌توان به تعداد قابل قبول حجم نمونه در مقایسه با سایر مطالعات اشاره کرد. در این مطالعه محدودیت‌های مهمی نیز وجود داشت. این گزارش به‌صورت گذشته‌نگر و فقط در یک مرکز و بدون گروه مقایسه انجام شده، بنابراین یک مطالعه آینده‌نگر در چند مرکز و با در نظر گرفتن گروه مقایسه پیشنهاد می‌شود. محدودیت دیگر تحقیق این بود که برخی از زنان مبتلا به سلیاک به دلیل آزمایشات سرولوژی منفی از مطالعه خارج شدند. توصیه می‌شود بیماران این زیر گروه، در تحقیقات آینده در نظر گرفته شوند.

این مطالعه نشان داد که ارتباط قابل توجهی بین ناباروری و سقط خودبه‌خودی با کاهش وزن در زنان مبتلا به بیماری سلیاک وجود دارد. بنابراین، کاهش وزن به دلیل سوء تغذیه طولانی‌مدت در این بیماران می‌تواند یک عامل خطر مهم در ایجاد و بروز مشکلات باروری باشد. از طرف دیگر بین ناباروری و سقط با متغیرهای دیگر از جمله سطح آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی و همینطور یافته‌های بافت‌شناسی ارتباطی وجود نداشت. بر این اساس، استفاده روتین از سطح آنتی‌بادی‌ها و بررسی شدت یافته‌های بافت‌شناسی به‌عنوان معیارهایی برای تعیین خطر سقط یا ناباروری در این بیماران

ترتیب ۳/۶۵٪ و ۳/۳۱٪ گزارش شده است.^{۱۲} به‌طور کلی مطالعه ما، فراوانی سقط جنین نسبت به مطالعه مارتینلی کمتر بود که علت این اختلاف می‌تواند ناشی از تفاوت در طراحی مطالعه و همچنین تاثیر عوامل خطر دیگر باشد.

در یک مطالعه مورد شاهدهی دیگر، زنان مبتلا به سلیاک در مقایسه با گروه شاهد، فراوانی بیشتری از سقط داشتند (۳۱/۷٪ در مقابل ۱۳/۳٪). افزون‌براین، در این تحقیق ۱۱/۲٪ از بیماران سابقه‌ای از ناباروری داشتند.^{۱۳} در مقایسه با این مطالعه، اگرچه میزان ناباروری در بیماران ما کمی بیشتر بود ولی فراوانی سقط در تحقیقات ما تقریباً شبیه با نتایج آنها بود. در مجموع نتایج مطالعه ما از این فرضیه که زنان مبتلا به سلیاک در معرض خطر بیشتری از سقط خودبه‌خودی هستند حمایت می‌کند. در یک مطالعه از ایران، شیوع ناباروری اولیه در زنان بیشتر از دیگر نقاط جهان بود. در این مطالعه ناباروری اولیه به‌طور مستقل با سن بالای زنان، سطح تحصیلات بالاتر، شاخص توده‌بدنی بیشتر و سیگار کشیدن مداوم ارتباط داشت. البته در این مطالعه، افراد از نظر بیماری سلیاک مورد مطالعه قرار نگرفته بودند.^{۱۴} در نتایج ما، بر خلاف این مطالعه، سن و میزان تحصیلات بیماران، رابطه‌ای با ناباروری یا سقط نداشتند. یکی از دلایل این اختلاف شاید این مطلب باشد که نوع عوامل خطر در ایجاد سقط یا ناباروری در بیماران سلیاک متفاوت از بیماران غیرسلیاکی است، اما تحقیقات بیشتری نیاز است که بتواند درستی این فرضیه را نشان دهد. در تحقیق ما تنها یکی از بیماران سابقه مصرف سیگار و الکل را بیان می‌کرد، بنابراین مطالعه ما در مقایسه با سایر گزارشات، نمی‌تواند قضاوت درستی در مورد تاثیر این دو فاکتور در رابطه بیماری سلیاک با ناباروری یا سقط داشته باشد.

تحقیقاتی نشان داده‌اند که کمبود سلنیوم، مس و روی در زنان می‌تواند باعث مشکلاتی در باروری شود. کمبود روی و سلنیوم ممکن است اختلالاتی در سنتز و ترشح هورمون‌های محرکه فولیکولی (FSH) و لوتینه‌کننده (LH) ایجاد کند که می‌تواند باعث سقط خودبه‌خودی شود. همچنین ناباروری در بیماری سلیاک درمان‌نشده ممکن است مربوط به سوء جذب آهن، فولات یا انواع ویتامین‌ها باشد.^{۲۳} اگرچه در مطالعه ما، شبیه نتایج برخی تحقیقات ارتباطی بین شدت آسیب و آتروفی بافت روده با سقط جنین یا ناباروری وجود نداشت اما فراوانی مشکلات باروری در بیماران با

شیراز مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز در سال ۱۳۹۹ و کد ۲۰۲۹۸ می‌باشد که به‌عنوان بخشی از پروژه رجیستری سلیاک فارس (IR.SUMS.REC.1397.557) و با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز اجرا شده است.

توصیه نمی‌شود. اگرچه تحقیقات بیشتری در این زمینه پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزار: این مقاله حاصل از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی شیوع ناباروری و سقط جنین در بیماری سلیاک در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک سلیاک" وابسته به دانشگاه علوم پزشکی

References

- Lebwohl B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *The Lancet* 2018;391(10115):70-81.
- Poddighe D, Turganbekova A, Baymukasheva D, Saduakas Z, Zhanzakova Z, Abdrakhmanova S. Genetic predisposition to celiac disease in Kazakhstan: Potential impact on the clinical practice in Central Asia. *Plos one* 2020;15(1):e0226546.
- Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019;17(1):1-20.
- Bittker SS, Bell KR. Potential risk factors for celiac disease in childhood: A case-control epidemiological survey. *Clin Exp Gastroenterol* 2019;12:303.
- Güngör D, Nadaud P, Dreibelbis C, LaPergola CC, Wong YP, Terry N, et al. Infant milk-feeding practices and diagnosed celiac disease and inflammatory bowel disease in offspring: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2019;109(Supplement 1):838S-51S.
- Hyytinen M, Savilahti E, Virtanen SM, Härkönen T, Ilonen J, Luopajarvi K, et al. Avoidance of Cow's Milk-Based Formula for At-Risk Infants Does Not Reduce Development of Celiac Disease: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2017;153(4):961-70. e3.
- Meijer C, Shamir R, Szajewska H, Mearin L. Celiac disease prevention. *Front Pediatr* 2018;6:368.
- Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of celiac disease. *Gastroenterol Clin* 2019;48(1):1-18.
- Vander Borgh M, Wynn C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin biochem* 2018;62:2-10.
- Kazemijalish H, Tehrani FR, Behboudi-Gandevani S, Hosseinpanah F, Khalili D, Azizi F. The prevalence and causes of primary infertility in Iran: a population-based study. *Glob J Health Sci* 2015;7(6):226-32.
- Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician* 2005;72(7):1243-50.
- Martinelli D, Fortunato F, Tafuri S, Germinario CA, Prato R. Reproductive life disorders in Italian celiac women. A case-control study. *BMC Gastroenterol* 2010;10(1):89.
- Pogačar MŠ, Vlaisavljević V, Turk E, Mičetić-Turk D. Reproductive complications in celiac disease patients in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;238:90-4.
- Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L, Di Bella C, Crisafulli V, Villanacci V, et al. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016;9(4):241.
- Tersigni C, Castellani R, De Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update* 2014;20(4):582-93.
- Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(2):351-60.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J pediatric gastroenterol Nutr* 2005;40(1):1-19.
- Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Archives of disease in childhood*. 2013;98(10):806-11.
- Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48(1):19-37.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185-94.
- Molteni N, Bardella M, Bianchi P. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1990;12(1):37-9.
- Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(6):823-36.
- Grieger JA, Grzeskowiak LE, Wilson RL, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Jankovic-Karasoulos T, et al. Maternal Selenium, Copper and Zinc Concentrations in Early Pregnancy, and the Association with Fertility. *Nutrients* 2019;11(7):1609.
- Di Simone N, De Spirito M, Di Nicuolo F, Tersigni C, Castellani R, Silano M, et al. Potential new mechanisms of placental damage in celiac disease: anti-transglutaminase antibodies impair human endometrial angiogenesis. *Biol Reprod* 2013;89(4):88, 1-11.
- Sarikaya E, Tokmak A, Aksoy RT, Pekcan MK, Alisik M, Alkan A. The association between serological markers of celiac disease and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fetal Pediatr Pathol* 2017;36(5):373-9.

The relationship between infertility and abortion with celiac disease in southern Iran: a cross-sectional study

Ramin Niknam M.D.¹
Laleh Mahmoudi Ph.D.^{2*}

1- Gastroenterohepatology
Research Center, Shiraz University
of Medical Sciences, Shiraz, Iran.
2- Department of Clinical
Pharmacy, Faculty of Pharmacy,
Shiraz University of Medical
Sciences, Shiraz, Iran.

* Corresponding author: Faculty of
Pharmacy, Roknabad, Karafarin St.,
Shiraz, Iran.
Tel: +98-71-32424128
E-mail: mahmoudi_l@sums.ac.ir

Abstract

Received: 07 May 2020 Revised: 14 May 2020 Accepted: 11 Nov. 2020 Available online: 21 Nov. 2020

Background: Celiac disease (CD) is a common disease caused by autoimmunity to the gluten protein. Although some studies have shown an association between infertility and abortion with CD, there are many risk factors that may influence this relationship that should be addressed in the researches. Therefore, we designed this study to evaluate this association with respect to these confounding factors.

Methods: This study was designed to investigate the association between infertility and abortion with CD in women who were referred to the celiac clinic in Fars province, from October 2017 to April 2020. CD was defined as an increase in serum levels of tissue transglutaminase antibodies and histological confirmation of a small bowel specimen, infertility with no pregnancy after 12 months of unprotected sex, and abortion with spontaneous termination of pregnancy before the 20th week.

Results: Out of 711 patients, 98 women with CD were eligible for inclusion. The mean age (SD) was 31.73 (7.52) ranging from 19 to 45 years. 27 (27.6%) and 39 (39.8%) patients had a history of infertility and abortion, respectively. According to Robust Poisson regression models, weight loss with a body mass index of less than 18.5 kg/m² was significantly associated with infertility (PR=0.779, CI95%=0.640-0.950, P=0.013) and abortion (PR=0.794, CI95%=0.649-0.971, P=0.025), but other variables such as age, ethnicity, education level, gastrointestinal manifestations, tissue transglutaminase antibody level, histological severity, family history of CD, and history of cousin marriage were not significantly associated with infertility or abortion.

Conclusion: In this study, weight loss due to long-term malnutrition was suggested as an important risk factor for fertility problems in CD. There was no significant association between infertility and abortion with other variables such as the level of anti-transglutaminase antibody and histological findings. Therefore, routine use of antibody levels and evaluation of the severity of histological findings as criteria for predicting the risk of abortion or infertility in these patients is not recommended until further research is performed.

Keywords: abortion, celiac disease, histology, infertility.