

## ارتباط بین عفونت هلیکوباکتریلوری با بروز سقط خودبه‌خودی

## چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۰۴/۰۲ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۱/۲۵ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۳/۲۰

**زمینه و هدف:** عفونت با هلیکوباکتریلوری می‌تواند بدون علامت بالینی بوده و در صورت درمان نشدن پابرجا بماند. در مطالعه حاضر اثر هلیکوباکتریلوری شاخه CagA+ در بروز سقط‌های زودرس بررسی شد. **روش بررسی:** در یک مطالعه مقطعی-تحلیلی، ۵۰ زن باردار با رخداد سقط خودبه‌خودی کمتر از ۲۰ هفته و ۵۰ زن حامله با حاملگی نرمال و بدون رخداد سقط مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی درمانی و بیمارستان شهید مطهری ارومیه در شش ماهه دوم سال ۱۳۹۲-۱۳۹۱ انتخاب شدند. گروه مورد (زنان با سقط زودرس) ۲ ml خون از افراد جهت اندازه‌گیری تیتراآنتی‌بادی IgG بر علیه هلیکوباکتریلوری به روش الایزا گرفته شد. تمام موارد مثبت از نظر آنتی‌بادی CagA نیز بررسی شدند.

**یافته‌ها:** میانگین و انحراف معیار سن بیماران  $21/0 \pm 5/78$  و  $30/78 \pm 5/10$  سال به ترتیب در گروه مورد و شاهد بود. دو گروه از نظر سن ( $P=0/25$ ) و پاریتی ( $P=0/25$ ) تفاوت معناداری نداشتند. مثبت بودن آنتی‌بادی IgG علیه هلیکوباکتریلوری ارتباط معناداری با بروز سقط نداشت ( $P=0/84$ ,  $OR=92/0$ ,  $CI/95=17/2-93/0$ ). مثبت بودن CagA با افزایش شانس سقط همراه بود ( $P=0/08$ ,  $OR=5/3$ ,  $CI/95=76/13-73/0$ ). با اینحال این ارتباط از نظر آماری معنادار نبود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج این مطالعه با وجود افزایش بروز سقط ارتباط معناداری بین عفونت هلیکوباکتریلوری و بروز سقط مشاهده نگردید. برای تعیین اثر مثبت بودن CagA در شانس بروز سقط، مطالعات طولی با نمونه‌های بزرگتری توصیه می‌شود.

**کلمات کلیدی:** هلیکوباکتریلوری، سقط، آنتی‌بادی CagA، ناباروری.

سریه گل محمدلو<sup>۱\*</sup>  
معصومه حاج شفیعیها<sup>۱</sup>  
طیبه کارجویان<sup>۱</sup>  
سیما اشنویی<sup>۲</sup>، سروین پاشاپور<sup>۳</sup>

۱- مرکز تحقیقات بهداشت باروری، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

۲- مرکز تحقیقات بهداشت باروری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

۳- دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

\* نویسنده مسئول: خیابان کاشانی، مجتمع مراکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، مرکز تحقیقات بهداشت باروری.

تلفن: ۰۴۴-۳۲۲۵۸۷۷۰

E-mail: sgmohammadlou@yahoo.com

## مقدمه

کلامیدیا تراکوماتیس، نایسریا گنوره<sup>۱</sup>، اشریشیاکلی و اوروپلازما اورولیتیکم در ایجاد اختلال در سیستم تناسلی و نازایی به اثبات رسیده است<sup>۲</sup> که معمولاً این زمان پیش از هفته ۲۰ حاملگی می‌باشد. اگر سقط بدون استفاده از دارو یا هر وسیله‌ای باشد، خودبه‌خودی نامیده می‌شود. سقط شایع‌ترین عارضه‌ی حاملگی است. ۱۵٪ حاملگی‌ها با شواهد بالینی و ۶۰٪ حاملگی‌ها با شواهد شیمیایی منجر به سقط می‌شوند.<sup>۳</sup> هلیکوباکتریلوری بیش از نیمی از جمعیت جهان را آلوده کرده که ارتباط زیادی با التهاب معده دارد و یکی از

سقط عبارت است از دفع محصولات حاملگی پیش از نیمه‌ی بارداری (هفته‌ی ۲۰). سقط با شیوع ۱۰٪ به عنوان شایع‌ترین عارضه‌ی حاملگی شناخته می‌شود. علل سقط به‌صورت علل مربوط به رویان (علل ژنتیکی) و علل مادری (ناهنجاری‌های رحمی - علل هورمونال - مشکلات ژنتیکی - علل اتوایمیون - ترومبوفیلی) و علل ایدیوپاتیک توصیف می‌گردد.<sup>۱</sup> امروزه نقش عفونت‌ها از جمله

$\alpha$ TNF در شریان‌های یوتروپلاستال سبب فعال شدن فرآیند پروتروموتیک از طریق ترومبیناز Fg12 شده، همچنین به طور مستقیم سبب آپوپتوزیس سلول‌های تروفوبلاست می‌شود که هر دو اینها سبب آسیب ساختمان و عملکرد انتقال جفت شده منجر به ایسکمی جفت و در نهایت بسته به شدت آن سبب تاخیر رشد داخل رحمی و حتی مرگ جنین می‌گردد. با این حال سایتوکین‌های Th2 مترشحه از IL6 با اعمالی همچون تحریک تروفوبلاست‌ها برای ساخت HCG شده و افزایش ترشح پروژسترون، نقش مهمی IL10 در سنتز - PGH2 در کوریون و تروفوبلاست که در نهایت با کاهش سنتز PGE2 حضور سایتوکین‌های التهابی TNF $\alpha$  و IL1 می‌تواند با اثرات محافظتی در دوره بارداری همراه باشد.<sup>۱۰</sup>

پس می‌توان گفت سایتوکین‌های مترشحه از Th2 باعث پیشرفت و موفقیت حاملگی شده در حالی‌که غالب شدن سایتوکین‌های مترشحه از Th1 مثل TNF $\alpha$  و IL1 $\beta$  سبب بروز مشکلات در پیشرفت حاملگی می‌شوند. به نظر می‌رسد در بیماران عفونی با هلیکوباکتریپیلوری نسبت سایتوکین‌های مترشحه از Th2/Th1 به هم خورده و سبب افزایش ترشح سایتوکین‌های Th1 می‌گردد.<sup>۱۱</sup>

شدت عفونت با هلیکوباکتریپیلوری با توجه به دنبال افزایش ترشح سایتوکین‌های التهابی و افزایش CD4+, CD8+ در T سل‌ها و افزایش IFN $\gamma$  مطالعات نشان می‌دهد که عفونت با هلیکوباکتریپیلوری سبب فعال شدن سلول‌های ایمنی مقیم در رحم و سلول‌های سطح آندومترال شده پاسخ Th1 در مقابل هلیکوباکتریپیلوری افزایش یافته از این روی نسبت سایتوکین‌های Th2/Th1 به هم خورده، سبب اختلال در تشکیل عروق طبیعی در رحم و سبب بروز سقط می‌گردد.<sup>۱۲</sup> در بیمارانی که سقط بدون علت دارند سطح  $\alpha$ TNF در سرم و همچنین سلول‌های مترشحه آن در جفت بیشتر از گروه کنترل بوده است و جالب اینکه بین سطح TNF $\alpha$  با سطح LH ارتباط مثبت وجود دارد.<sup>۱۳</sup> عفونت با هلیکوباکتریپیلوری در موش‌ها سبب تحت تاثیر قرار گرفتن حاملگی و افزایش جذب جنین‌ها، کاهش وزن جنین‌های باقی‌مانده، کاهش تعداد نوزادهای متولد شده و تاثیر بر بقای نوزادان متولد شده همراه بوده و درمان موش‌های ماده عفونی سبب بهبودی وضعیت باروری، تعداد جنین‌های آنها، افزایش وزن و تعداد نوزادان و کاهش انتقال عمودی عفونت به جنین و افزایش بقای نوزادان تازه متولد شده می‌باشد.<sup>۱۴</sup>

علل افزایش عوارض آن، از جمله سرطان معده می‌باشد. تعداد اندکی از پژوهشگران گزارش کرده‌اند که هلیکوباکتریپیلوری می‌تواند به علت تشابه بیولوژیک محیط معده و واژن در سلول‌های ناحیه تناسلی لانه‌گزینی کرده و به مرور زمان شخص را دچار عفونت بدون علامت کند.<sup>۲</sup>

هلیکوباکتریپیلوری یک باکتری گرم منفی، متحرک و دارای آنزیم اوره آز می‌باشد.<sup>۴</sup> این باکتری می‌تواند از راه‌های مختلفی مانند دهانی-دهانی، مدفوعی دهانی و حتی وسایل آلوده، به فرد دیگر یا شریک جنسی منتقل گردد،<sup>۵</sup> راه اصلی گسترش آن از طریق مدفوعی دهانی (Fecal-Oral) می‌باشد و می‌تواند مدت‌های طولانی از مدفوع دفع گردد.<sup>۶</sup> عفونت هلیکوباکتریپیلوری در ۶۰٪ جمعیت جهان و در موکوس معده وجود دارد. در تمام این افراد شواهد هیستوپاتولوژیک گاستریت دیده می‌شود ولی همه آنها علامت بالینی ندارند، فقط ۱۰ تا ۱۵٪ آنها به سمت زخم یا آدنوکارسینوم معده پیش می‌روند.<sup>۷</sup>

محل درگیری هلیکوباکتریپیلوری فقط دستگاه معده- روده‌ای (Gastro Intestinal) نیست بلکه می‌تواند دستگاه تولیدمثل و پستان‌ها را نیز درگیر کرده و همچنین سبب تغییر پاسخ ایمنی به واکنش‌ها شود. محیط واژن از نظر هلیکوباکتریپیلوری و اکولوژی بسیار شبیه معده بوده و باکتری می‌تواند در شرایط میکروآئروفیلیک آن کلونیزه شود و افراد دچار عفونت بدون علامت گردند.<sup>۵</sup>

عفونت‌های رحمی چه به صورت کلینیکال یا ساب‌کلینیکال می‌توانند سبب افزایش یافتن سایتوکین‌های مایع آمنیوتیک گردند. برخی از این سایتوکین‌ها آمبریوتوکسیک بوده، برخی سبب تاخیر رشد داخل رحمی شده و برخی نیز سبب تحریک لیبر و زایمان زودرس می‌گردند. در حالی‌که برخی از سایتوکین‌ها مثل Interleukin 10 (IL-10) سبب مهار ترشح سایتوکین‌های مضر برای حاملگی مثل Interferon Gamma ( $\gamma$ IFN) و دیگر سایتوکین‌های مترشحه از T helper cell type 1 (Th1) می‌گردند.<sup>۸</sup>

Tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) سایتوکین مترشحه از Th1 است که مشابه IL1 $\beta$  باعث مرگ سلولی و فعال شدن از راه انعقادی از طریق پروترومبیناز می‌گردد. پس می‌تواند با ایجاد لخته‌کنندگی (Procoagulant) و التهاب و ایجاد مرگ سلولی (Proapoptotic) باشد که مطرح کننده رخداد سقط (Abortogenic) نیز باشد.<sup>۹</sup>

نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. در محاسبه حجم نمونه از مقایسه دو نسبت (مثبت بودن سطح آنتی‌بادی IgG علیه هلیکوباکتریپیلوری در گروه با و بدون سقط) بر اساس مطالعه انجام شده در ایران و میزان مثبت بودن IgG در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۴۵/۷٪ و ۲۵/۴ (دقت ۰/۵، توان ۰/۸۰)، استفاده شد. حجم نمونه در هر گروه ۴۳ نفر محاسبه و در مجموع ۱۰۰ نفر (۵۰ نفر در هر گروه) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

جهت حذف اثر مخدوش‌کننده‌های بر سقط، جامعه مورد بررسی از بین خانم‌هایی که حداقل یک بار زایمان ترم داشته‌اند انتخاب شدند. تمام زنان باردار با حاملگی زیر ۲۰ هفته با سقط در گروه مورد و زنان با زایمان ترم در گروه شاهد مورد ارزیابی قرار گرفتند. خانم‌های باردار با وجود هر یک از عوامل خطر شناخته شده سقط خودبه‌خودی شامل سیگاری بودن، سابقه ترومبوفیلی و وجود مشکلات اندوکراین (مانند دیابت و هایپوتیروییدی)، آنومالی‌های رحمی، سابقه سقط‌های مکرر و سایر علل سقط زودرس، از مطالعه خارج شدند.

جهت بررسی سطح آنتی‌بادی‌های بیماران ۲ ml خون از جمعیت مورد بررسی گرفته شده و نمونه‌ها با استفاده از روش الیزا از نظر IgG هلیکوباکتریپیلوری بررسی و در صورت مثبت بودن آن از نظر مثبت بودن CagA مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌های بیماران از جمله سن، گراوید، پارا، سابقه مشکلات زنان و تلفن تماس در چک لیست‌ها وارد گردید. آزمایشات سرولوژی با استفاده از کیت‌های H.pylori G دیپلاس و H.pylori CagA-Ag, IgG دیپلاس ساخت آلمان انجام شد (H.pylori G plus, Germany). سطح آنتی‌بادی بر اساس کیت‌های در دسترس تیترا بالای ۲۰ برای IgG و تیترا بالای پنج برای CagA مثبت در نظر گرفته می‌شود.

متغیرهای مربوطه یافته‌های آزمایشگاهی در ارتباط با مثبت بودن آنتی‌بادی IgG علیه هلیکوباکتریپیلوری و مثبت بودن CagA علیه هلیکوباکتریپیلوری و داده‌های مربوط به سن بیماران و تعداد زایمان‌های پیشین با استفاده از مصاحبه جمع‌آوری و در پرسشنامه‌های مربوطه نگارینه گردید.

ویژگی‌های توصیفی بیماران با استفاده از جداول و نمودارهای فراوانی ارایه شده و در بررسی ارتباط بین متغیر پیامد و عوامل موثر در میزان بروز سقط ابتدا از Chi-square test و در صورت نیاز از

با توجه به مطالب فوق به احتمال سایتوکین‌ها نقش عمده‌ای در لانه‌گزینی جنین نداشته ولی در پیشرفت حاملگی به‌خصوص در سه ماهه اول نقش عمده‌ای دارند و هر علتی که سبب افزایش سایتوکین‌های Th1 شود می‌تواند منجر به بروز سقط سه ماهه اول گردد.<sup>۱۴</sup>

در مطالعات انسانی نیز نتایج مشابهی مشاهده شده است. شانس بروز سقط خودبخود در زنان با IgG مثبت علیه هلیکوباکتریپیلوری ۲/۴۸ برابر زنان با سطح IgG منفی علیه این باکتری بود.<sup>۴</sup> در ارتباط با هلیکوباکتریپیلوری تا به حال دو فاکتور تهاجم به نام‌های VacA-سیتوتوکسین واکوتله‌کننده و گروهی از ژن‌ها موسوم به Cag Pal شناخته شده‌اند. CagA مارکری است در ارتباط با تهاجمی‌تر بودن عفونت هلیکوباکتریپیلوری و بروز زخم دئودنال و سرطان معده گردد.<sup>۷</sup> مثبت بودن CagA با سطوح بالاتری از افزایش واسطه‌های التهابی همراه است.<sup>۱۲</sup> تماس این نوع هلیکوباکتر با سلول‌های اپیتلیال سبب تخریب آنها می‌گردد.<sup>۱۵</sup> مطالعات همچنین نشان می‌دهد که عفونت با شاخه‌های CagA مثبت هلیکوباکتر می‌تواند سبب آسیب دیگر ارگان‌های سیستمیک مثل ارگان‌های دستگاه تولیدمثل زنانه و مردانه گردد.<sup>۱۳</sup>

در بیماران حامله شده به روش IVF در شهرستان ارومیه CagA مثبت با درصد بالاتری از سقط خودبه‌خودی همراه بوده است.<sup>۱۶</sup> عفونت با هلیکوباکتریپیلوری می‌تواند بدون علامت بالینی بوده و بدون درمان مناسب در محل پابرجا باشد.<sup>۱۷</sup> این مطالعه با هدف بررسی اثرات هلیکوباکتریپیلوری CagA مثبت در بروز سقط‌های زودرس انجام گردید تا در صورت وجود چنین ارتباطی، بیماران پیش از حاملگی بررسی شده و در صورت مثبت بودن آزمایشات، با انجام درمان مناسب از بروز مشکلات جلوگیری شود.

## روش بررسی

این مطالعه‌ی مقطعی-تحلیلی، بر روی ۱۰۰ خانم باردار مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی درمانی و بیمارستان شهید مطهری ارومیه در فاصله زمانی سال ۱۳۹۲-۱۳۹۱ انجام گرفت.<sup>۲</sup> گروه‌های مورد مطالعه شامل ۵۰ زن حامله با سقط خودبه‌خودی کمتر از ۲۰ هفته و ۵۰ زن حامله بدون سقط و داشتن حاملگی نرمال با روش

۳۰/۷۸±۵/۱۰ در مقابل ۲۱/۵۴±۵/۷۱ سال، (P=۰/۲۵) و ۰/۶۰٪ از بیماران دو گروه پاریتی ۲ و نسبت کمابیش مساوی پاریتی ۳ و ۴ یا بیشتر (P=۱) وجود نداشت.

از ۵۰ زایمان ترم، تعداد ۲۳ زن (۴۶٪) و از بین ۵۰ بیمار با سقط خودبه‌خود تعداد ۲۴ بیمار (۴۸٪) از نظر آنتی‌بادی IgG علیه هلیکوباکتریپیلوری مثبت گزارش گردیدند. مثبت بودن آنتی‌بادی IgG علیه هلیکوباکتریپیلوری ارتباط معناداری با سقط در جمعیت مورد بررسی نداشت (P=۰/۸۴).

جدول ۲ مقایسه توزیع فراوانی مطلق و نسبی مثبت بودن آنتی‌بادی IgG و CagA علیه هلیکوباکتریپیلوری در دو گروه و تاثیر آن در شانس رخداد سقط را نشان می‌دهد. از بیمارانی که از نظر آنتی‌بادی IgG علیه هلیکوباکتریپیلوری در دو گروه مثبت بودند، آزمایشات بررسی CagA انجام گردید. از نتایج به‌دست آمده ۱۸ زن

Fisher exact test استفاده شد. جهت محاسبه نسبت شانس از نرم‌افزار STATA ویراست ۱۱ استفاده گردید. سطح آماری کمتر از ۵ درصد ملاک قضاوت آماری بود.

## یافته‌ها

در مجموع، ۱۰۰ خانم باردار در بازه‌ی سنی ۱۸ تا ۴۴ سال با میانگین سنی ۳۰/۱۶±۵/۴ وارد مطالعه شدند. ۶۰ بیمار دو بار حاملگی، ۲۵ بیمار سابقه‌ی سه حاملگی و ۱۵ نفر سابقه‌ی حاملگی چهارم و بیش از آن را داشتند.

مقایسه توزیع سنی و تعداد زایمان‌های پیشین دو گروه نشان داده شد (جدول ۱). بین توزیع سنی بیماران و تعداد زایمان‌های پیشین در گروه شاهد و گروه مورد (به ترتیب میانگین± انحراف معیار

جدول ۱: مقایسه توزیع سنی و تعداد زایمان‌های پیشین در دو گروه بیمار و شاهد

متغیر	شاهد	مورد	P
سن (سال)	۳۰/۷۸±۵/۱۰	۲۱/۵۴±۵/۷۱	*۰/۲۵
تعداد پاریتی	۲	۳۰ (۴۳/۴۸)	**۰/۹۹
	۳	۲۳ (۳۳/۳۳)	
	≤۴	۸ (۲۳/۱۹)	
		۷ (۱۱/۴۸)	

\*آزمون t-test مستقل، \*\*آزمون Chi-square

جدول ۲: فراوانی مطلق و نسبی مثبت بودن آنتی‌بادی IgG و CagA علیه هلیکوباکتریپیلوری در دو گروه بیمار و شاهد و تاثیر آن در شانس رخداد سقط

متغیر	بیمار (%)	شاهد (%)	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵٪	P*
آنتی‌بادی IgG علیه هلیکوباکتریپیلوری	منفی	۲۶ (۵۲)	۱	-	۰/۸۴
	مثبت	۲۳ (۴۶)	۰/۹۲	۰/۳۹-۲/۱۷	
CagA	منفی	۱۱ (۴۵/۸)	۱	-	۰/۰۸
	مثبت	۱۸ (۷۸/۳)	۳/۰۵	۰/۷۳-۱۳/۷۶	
فراوانی	۵۰	۵۰			
	۲۳	۲۴			

\*آزمون Chi-square

CagA (P=۰/۷۶) گزارش نشد.<sup>۱۵</sup> Gobel و همکاران هیچگونه کاهش وزنی را در موش‌های متولد شده از مادران آلوده گزارش نکردند و نیز تفاوت معناداری در میزان باروری دو گروه پیدا شد.<sup>۱۷</sup> این در حالی است که Figura و همکاران در مقاله‌ای مشابه در مقایسه‌ی ۱۶۷ زن نابارور با ۸۳۷ شاهد، تیترا آنتی‌بادی را به‌طور معناداری بالاتر گزارش کرد (P>۰/۰۱). وی همچنین بیان داشت نمونه‌ی مایع فولیکولی حاوی آنتی‌بادی هلیکوباکتریپیلوری موجب اختلال سلول‌های جنین شد. آنتی‌بادی در تمام افراد نازای آلوده به هلیکوباکتریپیلوری در مایع فولیکولی، در ۵۰٪ در نمونه‌ی اسپرم‌ها و در برخی افراد در ترشحات واژینال مثبت بود.<sup>۲</sup> Chichlowski و همکاران ذکر کردند که میزان باروری در موش‌ها با آلودگی هلیکوباکتریپیلوری را همراه با کاهش گزارش کرد. همچنین درمان چهار دارویی موجب افزایش باروری و افزایش تعداد نوزادان باقی مانده شد.<sup>۵</sup>

هلیکوباکتریپیلوری کیفیت اسپرم را تحت تاثیر قرار می‌دهد. در مردان با CagA مثبت کاهش در حرکت اسپرم‌ها و نیز افزایش آپوپتوز و نکروز گزارش شده است که دو دلیل آن شامل واکنش التهابی به عفونت و نیز واکنش ایمنی بین باکتری و آنتی‌ژن اسپرم است.<sup>۱۵</sup> واکنش ایمنی خطی بین بتاتوبولین‌ها و سه پروتئین هلیکوباکتریپیلوری شامل فلاژلین، VacA و CagA دیده شده است.<sup>۳</sup>

Rossi و همکاران در مقاله‌ی خود علت تاثیر منفی آلودگی هلیکوباکتریپیلوری بر روند حاملگی را افزایش فعالیت ماکروفاژها، لنفوسیت‌های CD4+ و CD8+ و ایتترفرون گاما از طریق تحریکات انجام شده به‌وسیله‌ی این باکتری می‌دانند. در طول حاملگی، تحریک سایتوکین‌های Th2 موجب کاهش Th1 می‌شود که حیات جنین را ممکن می‌سازد. عفونت با هلیکوباکتریپیلوری موجب تحریک فعالیت ایمنی سلول‌های رحمی می‌گردد و این گمانه را مطرح می‌سازد که هلیکوباکتریپیلوری می‌تواند با تحریک Th1، بالانس سایتوکین‌های Th1 و Th2 را مختل کرده و موجب عوارض یادشده گردد.<sup>۱۸</sup>

در مطالعه حاضر از ۵۰ زایمان ترم، ۲۳ زن (۴۶٪) و از بین ۵۰ سقط خودبه‌خودی تعداد ۲۴ (۴۸٪) از نظر آنتی‌بادی IgG علیه هلیکوباکتریپیلوری مثبت گزارش شدند که ارتباط معناداری بین سقط خود به‌خودی و آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری (P=۰/۸۴) وجود نداشت.

(۷۸/۳٪) از گروه مورد و ۱۳ (۵۴/۲٪) از گروه شاهد از نظر CagA مثبت بودند که تاثیر معناداری در بروز سقط در جمعیت مورد بررسی نشان نداد (P=۰/۰۸). با این حال در محاسبه نسبت شانس، مثبت بودن CagA علیه هلیکوباکتریپیلوری با افزایش ۳/۰۴ برابری خطر سقط همراه بود ولی این افزایش از نظر آماری معنادار نبود (P=۰/۰۸).

## بحث

در مطالعه حاضر ۱۰۰ بیمار با نسبت مساوی در دو گروه خانم‌های با زایمان ترم و سقط خودبه‌خود (مورد و شاهد) از نظر ارتباط عفونت با هلیکوباکتریپیلوری بر اساس وجود آنتی‌بادی IgG و CagA علیه هلیکوباکتریپیلوری با افزایش شانس سقط مورد مقایسه قرار گرفتند. اگرچه ارتباط معناداری بین مثبت بودن سطح آنتی‌بادی علیه هلیکوباکتریپیلوری و افزایش شانس رخداد سقط مشاهده نشد با این حال مثبت بودن CagA علیه هلیکوباکتریپیلوری با افزایش ۳/۰۴ برابری خطر سقط همراه بود. در سال‌های اخیر مقالاتی در مورد احتمال ارتباط ناباروری با آلودگی هلیکوباکتریپیلوری انتشار یافته است. تعداد اندکی از پژوهشگران گزارش کرده‌اند که هلیکوباکتریپیلوری می‌تواند به علت تشابه بیولوژیک محیط معده و واژن در سلول‌های ناحیه تناسلی لانه‌گزینی کرده و به مرور زمان شخص را دچار عفونت بدون علامت کند.<sup>۲</sup>

Chichlowski و همکاران در بررسی "آلودگی موش‌ها با هلیکوباکتریپیلوری و تاثیر آن بر سیستم تولیدمثل،" احتمال انتقال عفونت از طریق جفت افزایش نسبت کاهش وزن و از بین رفتن جنین در موش‌های آلوده را بر اساس پاسخ Th1 در سطح اندومترال پیشنهاد می‌نماید.<sup>۴</sup>

Khalili و همکاران در بررسی خود "مقایسه‌ی آلودگی زنان بارور با نابارور" میزان آلودگی زنان نازا با هلیکوباکتریپیلوری را ۶۷٪ گزارش کرده که ارتباط معناداری با میزان ناباروری نداشت (P=۰/۰۶). شیوع آنتی‌بادی هلیکوباکتریپیلوری در افراد با نازایی به علت فاکتور لوله‌ای نسبت به افرادی که به علت سایر علل مانند PCO نازا بودند به صورت معناداری بیشتر بود (P=۰/۰۵).<sup>۲</sup>

در مطالعه پیشین ارتباط معناداری بین میزان حاملگی به روش ICSI و آلودگی با هلیکوباکتریپیلوری (P=۰/۱۹) و مثبت بودن از نظر

شایع‌ترین علت سقط، مشکلات ژنتیکی است که با توجه به هزینه‌ی مالی و مشکلات اخلاقی در هیچ کدام از پژوهش‌ها مورد بررسی قرار نگرفته است. همچنین با توجه به اینکه اندازه‌گیری IgG فقط موارد مزمن آلودگی را نشان می‌دهد، نمی‌توان از آن به‌عنوان روش قطعی برای تشخیص استفاده کرد. به نظر می‌آید در مطالعات آتی با کنترل بیشتر فاکتورهای مخدوش‌کننده بتوان نتایج همسوتری را ارایه کرد و برای تعیین اثر مثبت بودن CagA در شناس بروز سقط، مطالعات بیشتر با نمونه‌های بزرگتری پیشنهاد می‌شود.

نتایج مطالعه می‌تواند بیانگر تاثیر مثبت بودن CagA بر افزایش شناس سقط خودبه‌خود باشد. با توجه به نتایج این مطالعه این افزایش، ارتباط معناداری بین عفونت هلیکوباکتریپیلوری و بروز سقط مشاهده نگردید.

سپاسگزاری: نتایج عنوان شده در مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه دانشجویی سرکار خانم دکتر طیبه کارجویان با عنوان "ارتباط بین عفونت هلیکوباکتریپیلوری با بروز سقط خودبه‌خودی" مقطع دکترای تخصصی در سال ۹۲ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی آذربایجان غربی/مرکز تحقیقات بهداشت باروری اجرا شده است. بدون تردید انجام پژوهش حاضر بدون همکاری بیماران مراجعه کننده به بخش ناباروری کوثر، همکاران محترم این بخش و مرکز تحقیقات بهداشت باروری قابل اجرا نبوده، از این‌روی همکاران این طرح پژوهشی نهایت سپاس خود را از نامبردگان اعلام می‌دارند.

Malek و همکاران در بررسی مشابه بیان کردند که ۴۵/۷٪ از ۷۰ زن مورد بررسی با سقط خودبه‌خودی و ۲۵/۴٪ از ۶۷ زن گروه شاهد از نظر ابتلا به هلیکوباکتریپیلوری مثبت بودند که ارتباط معناداری بین سقط خودبه‌خودی و آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری ( $P=0/013$ ) وجود داشت.<sup>۱۹</sup> در مقاله‌ی Hajishafiha و همکاران، ارتباط معناداری بین از دست دادن زود هنگام محصول حاملگی با Intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) و آلودگی با هلیکوباکتریپیلوری ( $P=0/052$ ) گزارش نگردیده است.<sup>۱۵</sup>

همچنین در مطالعه‌ی Salimi-Khayati در مورد ارتباط بین آلودگی هلیکوباکتریپیلوری و استفراغ شدید حاملگی، ۷۵٪ مادرانی که دچار سقط شده‌اند به شکل معناداری با درصد بیشتر آلودگی به هلیکوباکتریپیلوری همراه بوده است. در این مطالعه در بین افراد IgG مثبت ۱۸ نفر (۷۸/۳٪) از گروه مورد و ۱۳ (۵۴/۲٪) از گروه شاهد از نظر CagA مثبت بودند و در مطالعه ما مثبت بودن CagA علیه هلیکوباکتریپیلوری تاثیر معناداری در شناس سقط نشان نداد، ( $P=0/08$ ).<sup>۲۰</sup> این در حالی است که Hajishafiha و همکاران، ارتباط معناداری بین از دست دادن زود هنگام محصول حاملگی در بارداری با ICSI و موارد مثبت CagA ( $P=0/014$ ) گزارش کرده‌اند.<sup>۱۵</sup> در مورد اختلاف موجود در نتایج به دست آمده می‌توان یادآور شد که در مطالعه‌ی ما زنان نولی‌پار تحت بررسی قرار نگرفتند ولی در مطالعه‌ی Malek این بیماران حذف نشده‌اند.<sup>۱۹</sup> از طرف دیگر

## References

- Gibbs RS, Karlan BY, Haney A, Nygaard I, editors. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
- Khalili MB, Sharifi yazdi MK, Sadeh M. Correlation of H. pylori infection and infertility; a survey in Yazd infertility clinic. *Tehran Univ Med J (TUMJ)* 2007;65(3):72-7.
- Figura N, Oderda G. Reflections on the first description of the presence of Helicobacter species in the stomach of mammals. *Helicobacter* 19;1(1):4-5.
- Eslick GD. Helicobacter pylori infection transmitted sexually via oral-genital contact: a hypothetical model. *Sex Transm Infect* 2000;76(6):489-92.
- Chichlowski M, Hale LP. Effects of Helicobacter infection on research: the case for eradication of Helicobacter from rodent research colonies. *Comp Med* 2009;59(1):10-7.
- Huff JL, Hansen LM, Solnick JV. Gastric transcription profile of Helicobacter pylori infection in the rhesus macaque. *Infect Immune* 2004;72(9):5216-26.
- Splíchal I, Trebichavsky I. Cytokines and other important inflammatory mediators in gestation and bacterial intraamniotic infections. *Folia Microbiol (Praha)* 2001;46(4):345-51.
- Vitoratos N, Papadias C, Economou E, Makrakis E, Panoulis C, Creatas G. Elevated circulating IL-1 $\beta$  and TNF-Alpha, and unaltered IL-6 in first-trimester pregnancies complicated by threatened abortion with an adverse outcome. *Mediators Inflamm* 2006;2006(4):30485.
- Robertson SA, Skinner RJ, Care AS. Essential role for IL-10 in resistance to lipopolysaccharide-induced preterm labor in mice. *J Immunol* 2006;177(7):4888-96.
- Sommer F, Faller G, Konturek P, Kirchner T, Hahn EG, Zeus J, et al. Antrum- and corpus mucosa-infiltrating CD4(+) lymphocytes in

- Helicobacter pylori* gastritis display a Th1 phenotype. *Infect Immun* 1998;66(11):5543-6.
11. Perdichizzi A, Nicoletti F, La Vignera S, Barone N, D'Agata R, Vicari E, et al. Effects of tumour necrosis factor-alpha on human sperm motility and apoptosis. *J Clin Immunol* 2007;27(2):152-62.
  12. Collodel G, Moretti E, Campagna MS, Capitani S, Lenzi C, Figura N. Infection by CagA-positive *Helicobacter pylori* strains may contribute to alter the sperm quality of men with fertility disorders and increase the systemic levels of TNF-alpha. *Dig Dis Sci* 2010;55(1):94-100.
  13. Sharp JM, Vanderford DA, Chichlowski M, Myles MH, Hale LP. *Helicobacter* infection decreases reproductive performance of IL10-deficient mice. *Comp Med* 2008;58(5):447-53.
  14. Le'Negrate G, Ricci V, Hofman V, Mograbi B, Hofman P, Rossi B. Epithelial intestinal cell apoptosis induced by *Helicobacter pylori* depends on expression of the cag pathogenicity island phenotype. *Infect Immune* 2001;69(8):5001-9.
  15. Hajishafiha M, Ghasemi-Rad M, Memari A, Naji S, Mladkova N, Saeedi V. Effect of *Helicobacter pylori* infection on pregnancy rates and early pregnancy loss after intracytoplasmic sperm injection. *Int J Womens Health* 2011;3:329-35.
  16. Fertility and Infertility Research News Portal. *Helicobacter pylori* [Internet]. 2010 May 13 [cited 2015 May 15]. Available from: <http://fertilityportal.com/helicobacter-pylori/13-06.2010>
  17. Gobel R, Symonds EL, Butler RN, Tran CD. Association between *Helicobacter pylori* infection in mothers and birth weight. *Dig Dis Sci* 2007;52(11):3049-53.
  18. Rossi G, Romagnoli S, Lauretti L, Pancotto L, Taccini E, Rappuoli R, et al. *Helicobacter pylori* infection negatively influences pregnancy outcome in a mouse model. *Helicobacter* 2004;9(2):152-7.
  19. Malek M, Ghorbani R, Nameni M, Mousavi S, Malek F, Eskandarian R, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and first miscarriage. *Koomesh* 2007;8(4):229-32.
  20. Salimi-Khayati A, Sharami H, Mansour-Ghanaei F, Sadri S, Fallah MS. *Helicobacter pylori* aeropositivity and the incidence of hyperemesis gravidarum. *Med Sci Monit* 2003;9(1):CR12-5.

## Relationship between Helicobacter pylori infection and spontaneous abortion

Sariyeh Golmohammad lou  
M.D.<sup>1\*</sup>  
Masomeh Hagishafiha M.D.<sup>1</sup>  
Tayebeh Karjooyan M.D.<sup>1</sup>  
Sima Oshnouei M.Sc.<sup>2</sup>  
Sarvin Pashapoor M.D.<sup>3</sup>

1- Reproductive Health Research Center, Department of Genecology, Urmia University of Medical Science, Urmia, Iran.

2- Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Science, Urmia, Iran.

3- Medical Student, Student Research Commite, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

\* Corresponding author: Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Sciences, (Kashani St., Institute of Research Centers), Urmia, Iran.  
Tel: +98- 44- 32258770  
E-mail: sgolmohammadlou@yahoo.com

### Abstract

Received: 23 Jun. 2014 Accepted: 14 Apr. 2015 Available online: 10 Jun. 2015

**Background:** Helicobacter pylori (HP) infection may be having no clinical symptoms and if not treated will be persisting. This infection was considered as gastric diseases even during pregnancy. During the last decade its relationship with pregnancy related-disorders has been strongly reported in literature. In this study we evaluated the effect of positive IgG and CagA strains helicobacter pylori on incidence of early spontaneous abortions.

**Methods:** A cross-sectional study was carried out on 100 women were referred to health centers and Motahari Hospital, Urmia, Iran, from October 2012 to March 2013. Fifty women with first miscarriage as cases and 50 women with previous normal delivery as controls were studied. A 2-cc blood sample was taken from each patient to evaluate the specific IgG titer by ELISA method. All results of samples with positive H. pylori IgG, were assayed for anti-CagA, IgG antibodies. A questionnaire was filled for each subject. The associations between CagA positive cases with odds of spontaneous abortion incidence were analyzed by using SPSS software, ver. 19 (Chicago, IL, USA).

**Results:** Mean ( $\pm$ SD) of age were 21.0 $\pm$ 5.78 and 30.78 $\pm$ 5.10 years for cases and controls group respectively. There was no significant difference in mean of age ( $P=0.25$ ), and parity ( $P=1$ ) between two groups. H. pylori IgG antibodies were positive among 23 and 24 (46% vs. 48%) in women with aborted and normal pregnancy respectively. Relationship between IgG status and miscarriage was not significant ( $OR=0.92$ ,  $CI_{95\%}: 0.39-2.17$ ,  $P=0.84$ ). In particular anti-CagA antibodies were positive among 18 and 13 (78.3% vs. 54.2%) in women with aborted and normal pregnancy respectively. Among women with CagA positive strains had higher odds of miscarriage ( $OR=3.05$ ,  $CI_{95\%}: 0.73-13.76$ ,  $P=0.08$ ), but it wasn't significant.

**Conclusion:** According to the result of this study there was not any association between HP infection and miscarriage. We recommend more studies with larger sample size for determining the effect of CagA positive strains on miscarriage.

**Keywords:** abortion, CagA, cross-sectional studies, helicobacter pylori, infertility.