

عوامل عفونی در سقط مکرر

دکتر محمد علی کریم زاده میبدی - دانشیار و مدیر گروه زنان ، زایمان و نازایی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دکتر ربابه طاهری پناه - استاد یار زنان ، زایمان و نازایی ، مدیر گروه پژوهشی غدد تولید مثل پژوهشکده ابن سینا

چکیده

سقط یکی از شایعترین عوارض حاملگی است و به مواردی اطلاق میگردد که تا قبل از هفته ۲۰ حاملگی بدلائل مختلف مادری و جنینی، حاملگی خاتمه می یابد. اگر این مسأله ۳ بار متوالی در یک بیمار اتفاق افتد، تحت عنوان سقط مکرر نامیده میشود. یکی از علل سقط عفونتها میباشد که در سقط خودبخودی اهمیت بیشتری پیدا میکند، در حالیکه فقط ۵٪ از علل سقط مکرر را به خود اختصاص میدهد. عوامل عفونی متعددی را در ایجاد سقط دخیل میدانند که اغلب آنها فقط در سقط خودبخودی مؤثر بوده و نقش آنها در سقط مکرر هنوز به اثبات نرسیده است بطوریکه در منابع علمی اخیر اهمیت چندانی به آن نمیدهند.

سندرم TORCH یکی از مهمترین عفونتهای دوران حاملگی است که منجر به سقط خودبخودی میگردد. علیرغم عدم تکرار این سندرم در حاملگی های بعدی متأسفانه در بسیاری از موارد دیده میشود که اولین آزمایشی که در بررسی سقط مکرر درخواست میگردد، آزمایشات سندرم TORCH است.

امروزه تحقیقات گسترده ای در این زمینه انجام پذیرفته است که در اغلب موارد نقش میکوپلازما هومینیس، اوروپلازما اورولیتیکوم، کلامیدیا تراکوماتیس، لیستریوز، پاروویروس و در موارد کمتر سیفیلیس را دخیل میدانند. بررسی های انجام گرفته مؤید آن است که ویروس CMV در بدن باقی مانده و از ادرار، بزاق و دیگر مایعات میتوان آن را جدا نمود و از آنجائی که درمان خاصی ندارد، در حاملگی های بعدی فعال شده و با تأثیرات تراژون خود میتواند منجر به سقط مجدد گردد.

روشهای تشخیصی مختلف شامل کشت میکروارگانسیم، آزمایشات سرولوژی به روش ELISA ، PCR و ... میباشد که به نظر میرسد PCR با اندازه گیری آنتی ژن از دقت بیشتری برخوردار باشد. پس از تشخیص علت عفونت میبایستی بیمار قبل از حاملگی مجدد بطور کامل درمان شود.

لازم به ذکر است که اغلب میکروارگانسیمها به درمان طبی پاسخ میدهند و تنها عفونتهای ویروسی به علت در دسترس نبودن درمان مناسب بهبودی کامل پیدا نمیکند.

واژه های کلیدی : عفونت ، سقط مکرر

آدرس مکاتبه : یزد - بیمارستان تخصصی زنان و زایمان مادر

اتیولوژی	(%)
ژنتیک	۵
آناتومیک	۱۰
اندوکراین	۱۷
عفونت	۵
ایمونولوژیک	۶۰
علل متفرقه	۳

مقدمه

منظور از سقط، دفع محصولات حاملگی قبل از هفته بیستم حاملگی است (۱). البته تعاریف مختلفی در مکاتب دیگر از سقط مطرح شده است. یکی از این موارد Pregnancy Loss است، که زمان دفع جنین را تا هفته ۲۴ و حتی ۲۸ حاملگی هم اطلاق می کنند و با چنین توجیهی عنوان Pregnancy Loss صحیح بنظرخواهد رسید و دیگر Abortion صادق نخواهد بود (۲). لازم بذکر است که گرچه رخداد سقط خود می تواند یک پدیده مفید در جلوگیری از تولد نوزادان ناهنجار و مشکلات دیگر بوده و بالقوه مفید باشد، اما اگر بیش از ۲ یا ۳ بار متوالی تکرار گردد جنبه پاتولوژیک پیدا نموده و تحت عنوان سقط مکرر Recurrent Pregnancy loss (PRL) نامیده می شود و نیازمند بررسی و درمان مناسب خواهد بود.

سقط مکرر یکی از مشکلات عمده بیماران است و حدود ۱-۳٪ درصد از زنان حامله را به خود اختصاص می دهد (۳).

بررسی و پیگیری علت سقط را معمولاً پس از ۳ بار سقط آغاز می نمایند ولی در برخی شرایط از جمله بیماریهای زمینه ای، عفونتهای مزمن، سن بالای زن و... لازم است حتی پس از ۲ بار سقط اقدامات تشخیصی را شروع نمود (۳).

اتیولوژی سقط مکرر

اتیولوژی های مختلفی برای سقط مکرر مطرح گردیده است. همچنان که در جدول شماره ۱ مشاهده می گردد، در منابع علمی قبلی زنان و زایمان حدود ۵٪ از موارد را به علل عفونی اختصاص می داد، در حالیکه با پیشرفت تکنولوژی و تحقیقات گسترده مشخص گردید که گرچه

جدول شماره ۱- شیوع علل احتمالی سقط مکرر

(Ref: Kistner's gynecology. Principles and practice 6th Edition 1

عوامل عفونی می توانند نقشی در بروز سقط منفرد خودبخودی ایفا نمایند، ولی دیگر سهمی را برای آن در بیان علل سقط مکرر قائل نشده اند (جدول شماره ۲). بهر حال، در بررسی یک بیمار مبتلا به سقط مکرر می بایستی تمام بیماری های احتمالی را در نظر گرفته و با انجام تست های تشخیصی آنها را به تأیید رسانیده و راهکارهای مفید را در درمان آن بکار گرفت.

تشخیص	زنان سالم (%)	سقط مکرر (%)
ژنتیک	۰/۲	۲-۵
اندوکراین	۳-۸	۵-۲۹
آناتومیک	۵-۱۵	۱-۲۸
ایمونولوژیک	۱-۳	۶-۶۵
ایدیوپاتیک	—	۱۵-۵۰

جدول شماره ۲- تشخیص علل احتمالی زنان نرمال و

مبتلا به سقط مکرر

Ref: williams obstetric: 20th Edition 1997

با توجه به آمار ارائه شده حدود ۵٪ از علل سقط را عوامل عفونی به خود اختصاص می دهد. نتایج موجود دخالت ارگانسیم های غیرویروسی را در ایجاد سقط های مکرر بعلت ایجاد عفونت مزمن یا راجعه دستگاه تولیدمثل مادر تأیید می کند. بهر حال به اعتقاد دانشمندان دو دلیل عمده در تأیید برخی از میکروارگانسیم ها در این موضوع دخالت دارد که عبارتند از رشد همان

۳- ارگانیسیم باید بافت‌های حاملگی مانند (دسیدوا، تروفوبلاست، جنین) را درگیر کند و یا به احتمال دیگر باید اثرات سیستمیک زیادی داشته باشد تا بتواند بطور مستقیم بر روی رحم و بافت‌های حاملگی تأثیر بگذارد. از آنجایی که هیچیک از عوامل عفونی هر سه معیار فوق را ندارند، هیچکدام از آنها نمی‌توانند علت ثابت شده RPL باشند. بنابراین در شرایط عادی و در بررسی‌های ابتدایی لزومی به انجام آزمایشات تشخیصی عفونت وجود ندارد و تنها بایستی آن را به عنوان یک عامل همیشه در نظر داشته و با توجه به احتمال بروز خطر در بیماران این اقدامات برای آنها انجام گیرد. به‌رحال گزارشات مختلف در مورد بیماری و شواهد محیطی نشان می‌دهد که چندعامل عفونی مختلف نقش مهمتری را در بروز RPL دارند.

فیزیوپاتولوژی سقطهای عفونی

سقط عفونی بدلائل مختلف زیر ایجاد می‌شود (۳):

تولید مواد توکسیک: وجود باکتری ناشی از عفونت و همچنین تولید اندوتوکسین و آگزوتوکسین میکروارگانیسیمها موجب تأثیر سوء روی جنین و جفت شده منجر به مرگ و سقط جنین می‌شود.

سیتوکینها: فعال شدن سلول‌های ایمنی و التهابی موجب ترشح سیتوکین‌هایی با قابلیت توکسیک فراوان شده و منجر به آزاد شدن پروستاگلاندینها گردیده و بر روی اندومتر و واحد جفتی - جنینی مؤثر است. در این زمینه Soluble Immune Factors مثل سیتوکین‌های التهابی از جمله اینترلوکین ۱- بتا، اینترلوکین - ۶ و TNF- α در سلول‌های تروفوبلاست جفت خانم‌هایی که سقط می‌کنند افزایش می‌یابد (۸).

تولید مواد متابولیک: میکروارگانیسیمها برخی آمین‌ها و پروتئازها را تولید می‌کنند که با تأثیر بر روی آمینون و جفت‌ایجاد آمینونیت و التهاب نموده و در نتیجه منجر به پارگی زودرس کیسه آب می‌شوند.

میکروارگانیسیم از محصولات حاملگی بدست آمده از سقط و دیگری بهبود پیش‌آگهی حاملگی بدنبال درمان خاص آن عفونت است (۴). علیرغم در دسترس بودن اطلاعات فوق، هنوز هم می‌بایستی مطالعات گسترده‌تر و دوسوکور (Double blind) با گروه کنترل در این زمینه انجام گیرد تا یافته‌های فوق تأیید شود.

همانگونه که ذکر گردید عفونت یکی از علل مؤثر در سقط خودبخودی (Spontaneous Abortion) است. طبق آمار ارائه شده، سقط مکرر ناشی از عفونت از شیوع کمتری برخوردار است و این مسئله که عوامل عفونی می‌تواند یکی از علل RPL باشد مورد بحث است (۵). مشاهدات مختلف مؤید آن است که فاکتورهای عفونی و مادری توأم موجب بروز سقط راجعه می‌شوند. حساسیت سیستم ایمنی مادر به عفونت‌های مزمن نقش مهمی را در بیماران ایفا می‌نماید.

فاکتورهای حساس کننده که اجازه بروز عفونت‌های شدید را می‌دهد از جمله اختلال سیستم ایمنی از شیوع کمی در جمعیت عادی زنان حامله برخوردار است. فاکتورهای دخیل در بروز سقط (۶) عبارت است از:

- ۱- تماس اولیه با میکروارگانیسیم در ابتدای حاملگی.
- ۲- توانایی میکروارگانیسیم در ایجاد عفونت جفت.
- ۳- ایجاد یک حالت ناقل بنحوی که عامل عفونی از جفت عبور و به جنین منتقل گردد.

۴- اختلال در سیستم ایمنی در اثر استفاده از داروهای ایمونوساپرسیو، شیمی‌درمانی، کورتیکوستروئید یا بیماری ایدز. یک عامل عفونی برای اینکه بتواند موجب چندین بار سقط گردد باید معیارهای زیر را داشته باشد (۷):

- ۱- این ارگانیسیمها بایستی برای حداقل یک تا چند سال در بدن وجود داشته باشند، به عبارت دیگر عفونت باید مزمن باشد.
- ۲- کولونیزاسیون میکروب نباید بقدری شدید باشد که مانع تخمک‌گذاری و فعالیت جنسی گردد.

بخصوص در کشور ما آنقدر کم است که حتی شاید نیازی به انجام آزمایش‌های تشخیصی سیفلیس نباشد. درمان سیفلیس استفاده از پنی‌سیلین و اریترومايسين است.

باکتریال واژینوزیس (Bacterial Vaginosis):

عفونت‌های باکتریال واژن با تحریک موضعی و تولید آمینها و پروستاگلاندینها دسیدوا را تحریک نموده و موجب بروز عوارضی مثل سقط دیررس، پارگی زودرس کیسه آب، کوریوآمینونیت، اندومتريت پس از زایمان و زایمان زودرس می‌گردند. براحتی می‌توان با انجام کشت‌های میکروبی بیماری را شناسایی و درمان نمود تا از بروز و عوارض آن جلوگیری شود (۹). در یک بررسی در بین ۵۰۰ بیمار مبتلا به سقط راجعه و در افرادی که حداقل یک سقط دیررس داشته اند شیوع باکتریال واژینوزیس نسبت به افرادی که سقط زودرس داشته اند، دو برابر بوده است (۱۰). با در نظر گرفتن این مسئله که باکتریال واژینوزیس یک بیماری غیر التهابی است، مطالعات نشان داده است که آنتی بیوتیک موضعی و واژینال نسبت به مصرف دارو از طریق خوراکی تاثیر کمتری داشته و مؤید آن است که واژینوز باکتریال فقط نشانه ای از عفونت واضح دستگاه تولید مثل بوده و محدوده ابتلا آن بیش از تاثیر آنتی بیوتیک موضعی است، بعدی که حتی گزارش شده است که آنتی فسفولیپید آنتی بادیها در حضور عفونت‌ها مثل میکوپلازما افزایش می‌یابد که می‌تواند خود موجب سقط راجعه شود (۱۱).

کلامیدیا تراکوماتیس (Chlamydia Trachomatis):

عفونت مجاری دستگاه تناسلی مؤنث با کلامیدیا تراکوماتیس شایع‌ترین عفونت باکتریال بیماری‌های جنسی در ایالات متحده را تشکیل می‌دهد. از آنجایی که این ارگانيسم باعث عفونت مزمن می‌گردد می‌تواند در بروز RPL نقش داشته باشد (۱۲). انجام آزمایشات سرولوژیکی می‌تواند از این نظریه حمایت کند. در یک

ایمونولوژیک: آنتی‌بادی‌های ایجاد شده بر علیه میکروارگانيسم‌ها با بافت جنین و جفت واکنش متقاطع داشته و با اتصال به آن در روند طبیعی حاملگی تداخل ایجاد می‌کنند.

عفونت جفت: موجب اختلال در واحد جفتی -

جنینی و عدم خونرسانی خوب به پلاستتا شده و در نهایت منجر به مرگ جنین (fetal death) می‌شود.

اندومتريت: ناشی از عفونت یا ترشح سیتوکینها،

تولید محصولات اصلی از اندومتر را مهار نموده و پروتئین‌های لازم جهت لانه‌گزینی مناسب مثل PP14 کاهش می‌یابد. همچنین موجب کاهش بروز رسپتورهای پروژسترون در سطح اندومتر می‌گردد (۷).

متأسفانه هنوز هم مشاهده می‌شود که بسیاری از همکاران با مواجه شدن با موارد سقط راجعه آزمایشات عفونی را در صدر آزمایشات درخواستی خود قرار می‌دهند، در صورتیکه فقط در برخی شرایط خاص مثل عفونت سیتومگالوویروس است که می‌تواند در سه ماهه اول حاملگی فعال شده و با توجه به تراژدی‌نستی بالای خود موجب سقط راجعه شود.

علل میکروبی سقط مکرر

سیفلیس (Syphilis):

تریپونما پالیدوم عامل بیماری سیفلیس است که توانسته‌اند آن را از بافتهای جنینی و جفتی سقطهای سه ماهه اول جدا کنند ولی چون شیوع خود بیماری سیفلیس زیاد نیست، بنظر نمی‌رسد که از علل RPL باشد. شواهد زیادی در دست است که نشان می‌دهد اسپیروکت تریپونما تا هفته ۱۸ حاملگی قادر به عبور از سد جفتی نیست (۱). بعلاوه سیستم ایمنی نوزاد از هفته ۲۰ حاملگی تکمیل می‌شود و قبل از آن سیستم ایمنی آنقدر قدرت ندارد که پاسخ التهابی شدیدی را ایجاد نماید. در موارد ابتلا به سیفلیس پس از هفته ۲۰ حاملگی عامل عفونی باعث مرگ جنین می‌شود (۶). از طرف دیگر شیوع سیفلیس

بررسی نمونه ادرار زنان قبل از هفته ۲۲ حاملگی بوسیله DNA, PCR (Polymerase Chain Reaction) مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شد که میزان کلامیدیا مثبت در افراد دچار سقط ۸/۳٪ و در گروه کنترل ۵/۸٪ بوده است که تفاوت چندانی با هم نداشته است (۱۲). در حالیکه در چند بررسی دیگر که کلامیدیا را توانسته‌اند با روش PCR مشخص کنند، شیوع کلامیدیا در ۲/۴۲٪ گروه سقط کننده مثبت بوده که نسبت به گروه کنترل با اختلاف $p < 0.01$ معنی‌دار است (۱۳). همچنین در بررسی دیگری بر روی ۳۶۵ بیمار که دارای سابقه بد حاملگی بوده‌اند در مقایسه با افراد گروه کنترل که حاملگی ترم داشته‌اند مشخص گردید که میزان آنتی‌ژن مثبت کلامیدیا که با روش PCR اندازه‌گیری گردیده است ۲/۲۸٪ و با $p < 0.001$ معنی‌دار است (۱۴). پس بنظر می‌رسد کلامیدیا می‌تواند نقش مهمی در این زمینه داشته باشد. در صورتیکه بررسی آزمایشگاهی قابل اطمینان بوده و نتایج منفی کاذب کمتر باشد، شیوع سقطهای ناشی از کلامیدیا افزایش نشان خواهد داد.

یکی دیگر از مکانیسم‌هایی که در پاتوژنز سقط در کلامیدیا مطرح می‌گردد اندومتریت ناشی از آن است که باعث کاهش تعداد رسپتورهای پروژسترون شده و در نتیجه از کفایت اثر آن می‌کاهد و موجب سقط می‌گردد. درمان کلامیدیا به کمک استفاده از اریترومايسين و یا داکسی‌سیکلین است. مصرف داکسی‌سیکلین در طی حاملگی ممنوع بوده و می‌بایست قبل از حاملگی مصرف شود.

میکوپلازما هومینیس (Mycoplasma Hominis):
 دو نوع از میکوپلازماها یعنی میکوپلازما هومینیس و اوروپلازما اورولیتیکوم را می‌توان از مجاری تناسلی افراد بالغی که از نظر جنسی فعال هستند جدا نمود. با وجود اینکه واژن و اندوسرویکس از محل‌های شایع کولونیزاسیون این ارگانیزم می‌باشد، کولونیزاسیون

عامل عفونی در قسمت‌های فوقانی دستگاه تناسلی هم به تأیید رسیده است (۱۵). در مطالعه دیگری نشان داده شده که تقریباً یک سوم از ۱۰۴ خانمی که دچار سقط سه ماهه دوم حاملگی شده‌اند از نظر میکوپلازما مثبت بوده‌اند. Sary - Pedersen و همکارانش اولین افرادی بوده‌اند که ارتباط میکوپلازما با RPL را با مشاهده ۲۸٪ کولونیزاسیون اوروپلازما اورولیتیکوم در اندومتر زنان مبتلا به PRL در مقابل ۷٪ کولونیزاسیون مثبت در افراد گروه کنترل نشان دادند ($p < 0.01$) (۱۶). این در حالیست که میزان کولونیزاسیون اندوسرویکس در هر دو گروه تقریباً یکسان بوده و تفاوت محسوسی نداشته است. آمار ارائه شده نشان می‌دهد که گرچه کولونیزاسیون میکوپلازما در اندوسرویکس زنان مبتلا به سقط خودبخودی ۶۷٪، تهدید به سقط ۷۵٪ و حاملگی طبیعی ۶۷٪ است و تفاوت چندانی ندارد، با اینحال سقط راجعه در مواردی اتفاق می‌افتد که اندومتر بیمار درگیر شده باشد (۱۷). افراد با سابقه بد حاملگی از جمله سقط تحت پیگیری به کمک آزمایشات سرولوژی قرار گرفتند. در ۲۷٪ از موارد IgG به روش ELISA مثبت بوده است که با $p < 0.001$ نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بوده است (۱۸). بررسی‌های مختلفی در مورد اثرات در زنان آنتی‌بیوتیکی بر روی پیش‌آگهی حاملگی بعدی زنان دارای کشت مثبت میکوپلازما انجام گرفته است (۱۹). رژیم درمانی داکسی‌سیکلین قبل از حاملگی میزان سقط را از ۹۶٪ به ۴۷٪ می‌رساند، در حالیکه اگر درمان فقط در زنان حاملگی و با اریترومايسين انجام شود سقط را تا ۲۰٪ کاهش می‌دهد. درمان توأم قبل و حین زایمان هم شیوع سقط را به ۲۰٪ می‌رساند. پس می‌توان گفت که درمان در حین حاملگی از ارزش بالاتری برخوردار است. در بررسی که توسط Ren انجام گرفته است میزان شیوع اوروپلازما اورولیتیکوم به روش PCR در حدود ۳/۳۳٪ بوده که نسبت به گروه کنترل با اختلاف ۰/۲۵٪ معنی‌دار خواهد بود (۲۰). یکی از پیشنهادات

بررسی نمونه ادرار زنان قبل از هفته ۲۲ حاملگی بوسیله DNA, PCR (Polymerase Chain Reaction) مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شد که میزان کلامیدیا مثبت در افراد دچار سقط ۸/۳٪ و در گروه کنترل ۵/۸٪ بوده است که تفاوت چندانی با هم نداشته است (۱۲). در حالیکه در چند بررسی دیگر که کلامیدیا را توانسته‌اند با روش PCR مشخص کنند، شیوع کلامیدیا در ۲/۴۲٪ گروه سقط کننده مثبت بوده که نسبت به گروه کنترل با اختلاف $p < 0.01$ معنی‌دار است (۱۳). همچنین در بررسی دیگری بر روی ۳۶۵ بیمار که دارای سابقه بد حاملگی بوده‌اند در مقایسه با افراد گروه کنترل که حاملگی ترم داشته‌اند مشخص گردید که میزان آنتی‌ژن مثبت کلامیدیا که با روش PCR اندازه‌گیری گردیده است ۲/۲۸٪ و با $p < 0.001$ معنی‌دار است (۱۴). پس بنظر می‌رسد کلامیدیا می‌تواند نقش مهمی در این زمینه داشته باشد. در صورتیکه بررسی آزمایشگاهی قابل اطمینان بوده و نتایج منفی کاذب کمتر باشد، شیوع سقطهای ناشی از کلامیدیا افزایش نشان خواهد داد.

یکی دیگر از مکانیسم‌هایی که در پاتوژنز سقط در کلامیدیا مطرح می‌گردد اندومتریت ناشی از آن است که باعث کاهش تعداد رسپتورهای پروژسترون شده و در نتیجه از کفایت اثر آن می‌کاهد و موجب سقط می‌گردد. درمان کلامیدیا به کمک استفاده از اریترومايسين و یا داکسی‌سیکلین است. مصرف داکسی‌سیکلین در طی حاملگی ممنوع بوده و می‌بایست قبل از حاملگی مصرف شود.

میکوپلازما هومینیس (Mycoplasma Hominis):

دو نوع از میکوپلازماها یعنی میکوپلازما هومینیس و اوروپلازما اورولیتیکوم را می‌توان از مجاری تناسلی افراد بالغی که از نظر جنسی فعال هستند جدا نمود. با وجود اینکه واژن و اندوسرویکس از محل‌های شایع کولونیزاسیون این ارگانیزم می‌باشد، کولونیزاسیون

عفونت‌های ویروسی (Viral Infection):

از عفونت‌های ویروسی می‌توان به سیتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس و ویروسی که جدیداً تحقیقات زیادی روی آن انجام گرفته یعنی پاروویروس B19 اشاره نمود. از آنجائی که درمان خاصی برای عفونت‌های ویروسی وجود ندارد مشکلات بیشتری را بدنبال خواهد داشت.

ویروس هرپس سیمپلکس (HSV):

شواهد نشان می‌دهد که هرپس سیمپلکس می‌تواند موجب بروز سقط گردد. در دو مطالعه مختلف نقش HSV به اثبات رسیده است (۲۴). یکی اینکه در یک بررسی گذشته‌نگر علائم عفونت HSV در زنانی که سابقه سقط قبلی داشته‌اند، خیلی بیشتر از افرادی بوده که سابقه سقط نداشته‌اند. در بررسی دوم رنگ‌آمیزی مثبت ایمنونوهیستوشیمیایی اندومتر یا پرزهای جفتی زنان مبتلا به RPL از نظر HSV تفاوت آماری مشخصی را نشان نداده است (۲۵). از آنجایی که اندومتر فازلوتتال نسبت به فازفولیکولار در موارد بیشتری از نظر HSV مثبت بوده است، نشان می‌دهد HSV تحت کنترل هورمون‌های بدن فعال می‌شود. در حضور HSV در فازلوتتال، اندومتر کفایت لازم جهت لانه‌گزینی جنین را کسب نخواهد کرد (۷). پس بایستی به منظور کشف ارتباط بین عفونت‌های ویروسی و RPL تحقیقات گسترده‌تر طراحی و بیشتر بر روی کشت متمرکز گردد زیرا Ab ضد ویروس‌های CMV و HSV در بسیاری از زنان مثبت است.

سیتومگالوویروس (Cytomegalovirus):

CMV یکی از عفونت‌های ویروسی است و این ویروس شایع‌ترین عامل مرگ داخل رحمی جنین می‌باشد و ویروس‌رامی‌توان درادرار و CSF کشت‌داد. سرولوژی هم می‌تواند وجود آنتی‌بادی‌ها را نشان دهد. پاسخ ایمنی‌هومورال و سلولی به CMV در زنان مبتلا به

این‌است که درمان تتراسیکلین قبل از حاملگی و اریترومایسین حین حاملگی انجام شود. توصیه دیگر اینکه مقداری از نمونه خارج شده در کورتاژ - آندومتر (D&C) به منظور بررسی تشخیص نارسائی فازلوتتال بهتر است جهت کشت میکوپلاسما ارسال نمود.

لیستریامنوسیتوزن (Listeria monocytogen):

باکتری گرم مثبت و استوانه‌ای شکل لیستریامنوسیتوزن یکی از علل شناخته شده ولی ناشایع در سقط زودرس انسان می‌باشد (۲۱). این ارگانسیم تمایل خاص به جفت و جنین دارد و موجب سپتی‌سمی، پنومونی و مننژیت درنوزادان می‌گردد. مشخص‌ترین تابلوی بالینی آن کوریوآمنیونیت خفیف می‌باشد که موجب زایمان زودرس می‌گردد. این بیماری که معمولاً به شکل اپیدمی وجود دارد در بین بالغین کارگر غیرکشاورز و از طریق محصولات لبنیاتی منتقل می‌گردد. ارگانسیم از طریق انتقال جنسی منتشر شده و به اندوسرویکس و واژن منتقل می‌گردد. به اعتقاد عده‌ای از پزشکان زنان حامله حساسیت خاصی به عفونت لیستریوز دارند که بیشتر در سقط‌های منفرد دیده می‌شود (۲۲). مواردی از لیستریا که باعث سقط خودبخودی سه ماهه اول و دوم شده است، نشان دهنده نقش احتمالی لیستریا در ایجاد RPL می‌باشد. محققین لیستریا را از سرویکس ۲۵ مورد از ۳۴ زنی که دچار RPL شده بودند جدا کردند ولی درهیچیک از ۸۷ بیمار گروه کنترل نتوانستند ارگانسیم را جدا نمایند (۲۳).

امروزه بر روی درمان‌هایی از قبیل استفاده از پنی‌سیلین بادوزبالا و یا تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول تأکید شده است. درمان‌های جایگزین دیگر آمپی‌سیلین به همراه جنتامایسین است.

نمی‌کند. ایمونوبلاتینگ به کمک روش ELISA در عفونت اولیه ۵/۲ هفته و در عفونت‌های راجعه یک هفته قبل از بروز علائم، بیماری را تشخیص می‌دهد. فعال شدن مجدد بیماری در طی حاملگی باعث افزایش IgG شده و در نوزاد موجب عفونت جنینی می‌شود. فعال شدن مجدد بیماری در حاملگی بعدی با اثرات تراژیک خود موجب بروز سقط می‌گردد و شانس سقط در اینها ۳ برابر افزایش می‌یابد.

ویروس پاروویروس B19 (Parvovirus B19):

پاروویروس B19 همانند CMV است که بررسی‌های مختلف افزایش سقط را با آن نشان داده است (۵). شیوع بیماری تقریباً ۱٪ است (۳۲). نکته قابل ذکر در این بیماری افزایش آنتی‌بادی IgM بر علیه HPB19 با افزایش سن مادر است. در یک بررسی ۲۶٪ افرادی که سقط داشته‌اند در دهه دوم عمر و ۴۴٪ در دهه سوم آنتی‌بادی مثبت داشته‌اند تأثیر این ویروس بر روی جنین بروز بیماری هیدروپس فتالیس غیرایمنی و آنمی است. این ویروس عامل بیماری Erythma Infectiosum است. در سال‌های ۱۸۸۷-۱۹۸۶ پس از افزایش شیوع ناگهانی Erythma Infectiosum، IgG در ۱۷-۲۶٪ از زنان ۱۵-۳۴ ساله مثبت بوده است و در ده سال آینده هم احتمال ابتلاء بیشتر شده و ۸۰٪ زنان حامله در معرض خطر قرار خواهند داشت (۳۴ و ۳۵).

روش‌های مختلفی برای اندازه‌گیری آنتی‌بادی وجود دارد. IgM به روش Capture ELISA (۳۶) در ۴/۱٪ از سرم‌زنان حامله مثبت گزارش شده است در حالیکه با روش In situ Hybridization در هیچ یک از آنها نتیجه مثبت گزارش نشده است. در بررسی دیگری به کمک روش PCR آنتی‌ژن ویروس اندازه‌گیری گردید که در ۵/۲۴٪ از گروه بیمار و ۵٪ از کنترل مثبت بوده و با اختلاف $p < 0.005$ معنی‌دار است. حتی به کمک روش PCR ثابت شده که آنتی‌ژن ویروس در بافت جفت هم

سقط راجعه مورد بررسی قرار گرفته است. میزان Anti CMV-Anti bodies در زنان مبتلا به RPL بطور وضوح نسبت به شوهران خود با زنان گروه کنترل همسن بسیار کمتر است (۲۶). کاهش میزان آنتی‌بادی بر علیه CMV ناشی از ضعف پاسخ Proliferative Lymphocyte response به CMV در افراد سرپوزیتو (Seropositive) مبتلا به RSA می‌باشد که نسبت به گروه کنترل بدون سابقه سقط و سرپوزیتو بسیار ضعیف است و علت آن هنوز روشن نشده است (۲۷). این مسئله از اهمیت بسزائی در افرادی که می‌خواهند تحت عمل لکوسیت‌ترانسفیوژن ایمونوتراپی قرار بگیرند دارد، زیرا موجب فعال شدن مجدد (Reactivation) ویروس می‌گردد. البته نکته قابل اهمیت دیگر این است که آنتی‌ژن‌های CMV بدو دسته تقسیم می‌شوند. یکی از آنها که نقش مهمتری را ایفا می‌کند Late antigen است. که از نیمه دوم حاملگی به بعد تظاهر پیدا می‌کند و به همین علت ممکن است علیرغم ابتلای بیمار تست‌های سرولوژیکی و تعیین آنتی‌ژن در نیمه اول حاملگی منفی باشد (۲۸). این آنتی‌بادی که از نوع IgM بوده و بروش ELISA بررسی می‌گردد در دوران حاملگی از ۴/۶۴٪ به ۹۲٪ در حین حاملگی می‌رسد (۲۹). IgM در حین حاملگی افزایش می‌یابد و تا حدود ۶-۹ ماه پس از حاملگی هم بالا خواهد بود و نمی‌توان اختلافی بین عود بیماری از عفونت اولیه قائل شد (۳۰ و ۳۱).

برخی از شرایط بیمار را مستعد عفونت CMV می‌کند. حاملگی در سن ۲۲ سال یا کمتر، سن بالای ۲۹ سال یا بیشتر وضعیت اقتصادی، سابقه سقط، شغل که بعنوان مثال IgM در پرستارها و تکنیسین‌های آزمایشگاه بالاتر است. از روش‌های مختلف آزمایشگاهی برای تشخیص آنتی‌بادی استفاده می‌کنند. گرچه قابلیت عفونت‌زائی این آنتی‌بادی‌ها تحت تأثیر مواد دترژنت و انجماد کاهش می‌یابد ولی قدرت آنتی‌ژنی آنها تفاوت

مختلف نتوانسته ارتباط دقیقی بین آنها نشان دهد ولی با این وجود هنوز بسیاری از همکاران در برخورد با یک خانم مبتلا به سقط راجعه TORCH را درخواست می‌کنند و علاوه بر هزینه سنگین، مسائل روانی متعددی را بر بیمار تحمیل می‌کنند. بدین منظور بیماران را براساس میزان خطرات نسبی عفونت به گروه‌های مختلفی دسته‌بندی کرده‌اند که در جدول شماره ۳ آمده است (۶).

تستی نیاز ندارد	گروه I زنان سالم معاینه طبیعی بدون سابقه STDS
سرولوژی جهت سیفلیس و کشت کلامیدیا و گنوره	گروه II سالم سابقه STDS
کشت واژن جهت CMV.HSV و لیستریوز جفت برای توکسوپلاسموز	گروه III اختلال ایمنی

جدول شماره ۳: راهنمای ارزیابی بیماران مبتلا به

سقط مکرر

(References: Clinical Obstetric & gynecology .Paul,R.1994,vol 137.724)

با توجه به این جدول افرادی که از سلامت کامل برخوردار می‌باشند و معاینه فیزیکی آنها مشکل خاصی ندارد و سابقه بیماری مقاربتی ندارند، نیازی به هیچ تست تشخیصی ندارند. گروه دوم افرادی هستند که سالم بوده ولی سابقه‌ای از بیماری‌های مقاربتی را ذکر می‌کنند. در این افراد بررسی کلامیدیا، گنوره و سیفیلیس ضروری است. گروه سوم افراد دچار اختلال ایمنی (Immuno compromised) هستند که حتماً بایستی کشت

وجود دارد (۳۲ و ۳۷). در یک بررسی دیگر در ۸۱٪ از بیماران آنتی‌بادی علیه پاروویروس یافت شده‌است. این عارضه موجب عفونت بدون علامت نوزادان می‌شود. در این نوزادان IgM ابتدا مثبت است و سپس منفی می‌شود (۳۸).

ویروس HIV

یکی از پاتولوژی‌های مهمی که نقش کمی را در عفونت نشان می‌دهد HIV (ایدز) است (۳۹). افرادی که دچار AIDS و HIV هستند، ۳ برابر افراد عادی شانس سقط راجعه دارند. مسائل ایمنولوژیک در این مسئله دخیل بوده و بنظر می‌رسد، اختلال در نسبت فاکتورهای ایمنی باعث تشخیص HLA جنین سمی آلورژیک شده و علیرغم وجود فاکتورهای ایمنی فعال مادر باعث دفع جنین می‌شود. بررسی بسیاری از موارد سقط در HIV ثابت کرده که عدم تعادل بین فاکتورهای ایمنی باعث از دست رفتن جنین می‌شود. Soluble Immune Factor. مثل سیتوکینها از عوامل مؤثر در سقط مکرر است. سیتوکین‌های التهابی (Inflammatory Cytokine) مثل اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و $TNF-\alpha$ را در سلول‌های تروفوبلاست جفت زنان مبتلا به HIV و سالم اندازه‌گیری کردند. این سیتوکین‌های التهابی و m RNA آنها در افراد مبتلا بسیار بالاتر بوده و مؤید همان مطلب فوق است که عدم تعادل فاکتورهای ایمنی موجب دفع ایمنی جنین می‌شود. همچنین افزایش سیتوکین‌های التهابی به جنین منتقل و باعث فعال شدن ژن HIV و همچنین باعث فقدان Immune selection تیموس جنین شده، وی را مستعد ابتلا به عفونت بسیار شدید می‌کند.

نتیجه‌گیری

علل میکروبی زیادی را در مسئله سقط دخیل می‌دانند ولی از آنجائی که هیچیک به تأیید نرسیده الگوریتم خاصی جهت تشخیص نمی‌توان ارائه نمود. بررسی‌های

ترشحات واژن به منظور کشف HSV، لیستریا منوسیتوژن و احتمالاً CMV انجام شود. همچنین اگر بیمار از نظر توکسوپلاسموز سروپوزیتیو باشد، لازم است محصولات حاملگی از نظر وجود کیست توکسوپلاسمما مورد بررسی قرار گیرد.

در نهایت با توجه به پیشنهاد Joseph Hill در یکی از کتب منابع علمی، بهتر است بطور تجربی بیماران مبتلا به سقط راجعه که احتمال عوامل عفونی برای آنها مطرح می‌گردد تحت یک دوره درمان تجربی به کمک داکسی‌سیکلین قبل از حاملگی و اریترومایسین به محض حاملگی قرار گیرند (۳ و ۴۰).

Archive of SID

References

1. Cunningham. Williams obstetrics. 1997; 20th Edition.
2. James R.scott, Philip J.Danforth's obstetrics and Gynecology.1990;6th Edition.
3. Kenneth J.R MD. kistner's Gynecology. Principles and practice.1990; 6th edition. 1995;330-365
4. Byrn Fw. Infectious causes of recurrent pregnancy loss. Clin Obstet Gynecol.1986; 29(4):925-40.
5. Simpson JL, Mills JL. Infectious abortions. Hum Reprod.1996;11(3):668-72
6. Paul R. Microbiology relevant to recurrent miscarriage. Clin Obstet & Gynecol.1994; 37 (3):722-729.
7. Key, chang. Infertility, evaluation and treatment First Edition.1995; 241-243
8. Shearer Wt, Reuben J. Role of placental cytokines and in Hammotion in vertical Transmission of HIVinfection. Acta Paediatr suppi.1997; 421:33-8
9. Woodrow N, Lamont RF. Bacterial vaginosis: its importance in obstetrics. Hospital Medicine.1998; 59(6): 747-50
10. Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C, Regan L, Taylor-Robinson D. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage.Hum Reprod. 1996; 11(7): 1575-8.
11. Viniker DA. Hypothesis on the role of sub-clinical bacteria of the endometrium (bacteria endometrialis) in gynaecological and obstetric enigmas. Hum Reprod Update. 1999;5(4):373-85
12. Sozio J, Ness RB. Chlamydial lower genital tracts infection and spontaneous abortion. InfectiousDiseases in Obstet & Gynesi.1998; 6(1): 8-12
13. Tayla - Robinson D.Tests for infection with chlamydia Trachomatis. Int STD AIDS. 1996;7(1): 19-25
14. Gogate A, Deodhar LP. Detection of chlamydia trachomatic antigen & toxoplasma gondii (IgM) &Mycoplasma hominis (IgG) antibodies by ELISA in women with bad obstetric history. Indian Journal Med Res .1994; 100: 19-22.
15. Harger JH, Etiology of recurrent pregnancy loss and outcome of subsequent pregnancies.Obstet & Gynecol.1983;62: 574-581.
16. Stray-Pedersen B. Uterine mycoplasma colonization in reproductive Failure. Am Journal Obstet Gynecol.1978; 307-332.
17. Munday PE. Spontangous abortion - an infectious aetiology? Br Journal Obstot Gynecol. 1984;91:1177-1180
18. Quinn PA, Shewchuk AB.Efficacy of antibiotic therapy in preventing spontaneous pregnancy lossamong couples colonized with genital mycoplasmas. Am Journal Obstet Gynecol.1983; 15: 145(2):239-44.
19. Ren P. Yan X. Detection of chlamydia trachomatis and Ureaplasma Urealyticum from abortedtissues by polymerase chain reaction technique.1997; 32(4):214-6.
20. Silver HM. Listeriosis during Pregnancy. (Review). Obstet & Gynecol survey.1998; 53(12): 737-40.
21. Mamganiello D, Yearke RR. A 10-years Prospective study of women with a history of recurrentfetal losses fails to identify listeria monocytogenes in the genital tract. Fertil steril.1991; 56(4):781-2.
22. Rappaport F. Genital Listeriosis in mother and Fetus during the first trimester of pregnanay. Casereport. Br Journal Obstet & Gynecol.1984; 91:85-102.
23. Bojko M.Herpes simplex virus infection in women with previous spontaneoos abortion. J Perinat Med .1988; 16:193-196.
24. Robb JA. Intrauterine latent herpes simplex virus infection. I. Spontanews abortion. Hum Rep.1986; 17: 1196-1203.

25. Radcliffe JJ, Mart CA. Immunity to cytomegaloviruses in women with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Am Journal Reprod Immunol Microbiol.* 1986; 12(4): 103-5
26. Sifakis S, Ergazaki M. Evaluation of Parvo B19, CMV and HPV viruses in human aborted material using the polymerase chain reaction technique. *Eur Journal Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 76 (2): 169-73.
27. Gartner L. Persistence of IgM antibodies to CMV- induced late antigen in pregnancy and postpartum. *Acta Virol.* 1983; 27(1): 86-8
28. Luerti M, Santini A. ELISA antibodies to cytomegalovirus in pregnant patients prevalence in and correlation with spontaneous abortion. *Biol Res Pregnancy Perinatal.* 1983; 4(4): 181-3.
29. Szkaradkiewicz A, Pieta P. The diagnostic value of anti-CMV and anti-HPV-B19 antiviral antibodies in studies on causes of recurrent abortions. *Ginekol Pol.* 1997; 68(4): 181-6.
30. Sukhikh GT. Diagnostic and prognostic value of specific immune response to Cytomegaloviruses in pregnant women with a history of habitual abortion. *Akush Ginekol (Mosk).* 1992; (3-7): 30-3.
31. Kinney JS, Anderson IJ. Risk of adverse outcomes of pregnancy after human parvovirus B19 infection. *Journal Infect Dis.* 1988; 157(H): 663-7.
32. Wang R. Relationship between human Parvovirus B19 infection and spontaneous abortion. *Chung Hua Fu Chan ko Tsa Chih.* 1997; 32(9): 541-3
33. Yaegashi N. Prevalence of anti-human Parvovirus antibody in pregnant women. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1990; 42(2): 162-6
34. Oka H. A study of epidemiology and fetal effects of human parvovirus B19. *Surg Gynecol Obstet.* 1988; 163(3): 243-50. infection. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1993; 45 (6): 533-9
35. Cohen BJ. Detection of Parvovirus B19 - specific IgM by antibody capture radio immunoassay. *Journal Virol Methods* 1997; 66(1): 1-4
36. Djuki S. Intra- amniotic chlamydia trachomatis infection. *Gynecol Obstet Invest.* 1996 42:2 109-12
37. Koch WC, Adler sp. Intrauterine parvovirus B19 infection may cause an asymptomatic or recurrent postnatal infection. *Pediat Infect Dis J.* 1993; 12(9): 747-50
38. Weisser M; Rudin C. Does pregnancy influence the course of HIV infection? Evidence from two large Swiss cohort studies. *Journal Acquir Immun Defic Synd. Hum Retrovirol.* 1998; 17 (5): 404-10
39. Toth A, Lesser ML. Outcome of subsequent pregnancies following antibiotic therapy after primary or multiple spontaneous abortions.