

بیماری سلیاک در زنان مبتلا به ناباروری با علت نامشخص

بیمارستان شریعتی، ۸۱-۱۳۸۰

دکتر اشرف آل یاسین*، دکتر میترا فروتن*، دکتر مژگان فروتن**، دکتر محمدرضا اکبری**، دکتر مرضیه آقاحسینی*، دکتر مسعود ستوده**، دکتر رضا ملک‌زاده*

* گروه زنان، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

** گروه گوارش، بیمارستان شریعتی، دانشگاه تهران

چکیده

مقدمه: ناباروری در کشور ما یکی از معضلات مهم بخش بهداشت و درمان است. از بین زنان نابارور در ده الی پانزده درصد موارد علت مشخصی پیدا نمی‌شود. شیوع بیماری سلیاک در کشور ایران $\frac{1}{166}$ می‌باشد این بیماری طیف وسیعی از علائم بالینی را شامل می‌شود که در قسمتی از این طیف سقط‌های مکرر و نازایی در زنان قرار می‌گیرد. در مطالعات انجام شده با درمان این بیماری باروری ایجاد شده است ما در این مطالعه به بررسی شیوع سلیاک در زنان با ناباروری نامشخص در زنان ایرانی پرداخته‌ایم.

مواد و روشها: در این مطالعه مورد شامدی (Case - Control) ۱۲۵ بیمار با ناباروری اولیه و با علت نامشخص که در یک دوره زمانی یک ساله به درمانگاه نازایی بیمارستان شریعتی تهران مراجعه کرده و معیارهای لازم را داشته‌اند وارد مطالعه شده‌اند و تحت بررسی از نظر Total - IgA و IgA-TTG (Bio System - Spain) قرار گرفته‌اند. در صورت مثبت بودن TTG برای تأیید تشخیص بیوپسی از قسمت دیستال دوازدهه به عمل آمده است. به عنوان گروه کنترل ۱۲۵ زن بارور که دو یا بیشتر از دو فرزند داشته‌اند و از نظر مشخصات مشابه گروه نابارور بوده‌اند وارد مطالعه شده‌اند.

یافته‌ها: در چهار زن نابارور با علت نامشخص (۳٪) TTG مثبت شد در سه نفر از آنها (۲/۴٪) بیوپسی روده باریک مطابق با بیماری سلیاک بود. هیچ کدام از زنان گروه کنترل TTG مثبت نداشتند (P=0.08).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: به نظر می‌رسد که تعدادی از بیماران نابارور ایرانی با علت نامشخص (unexplained infertility) از بیماری سلیاک رنج می‌برند. ولی با توجه به P=0/08 نسبت به گروه شاهد به نظر می‌رسد که پیشنهاد غربالگری (Screening) سلیاک به عنوان علتی برای نازایی با علت نامشخص در کشور ایران نیاز به مطالعات بزرگتر با حجم نمونه بیشتر می‌باشد.

مقدمه

در کشور ما هر سال تعدادی زیادی از زنان به علت ناباروری به مراکز تشخیصی درمانی نازایی مراجعه می‌کنند و امکانات، بودجه و وقت زیادی در این زمینه صرف می‌گردد. شیوع کلی نازایی ده الی پانزده درصد می‌باشد (۱)(۲) که از بین این زنان نابارور در ده الی پانزده درصد موارد علی‌رغم بررسی کامل به تشخیص خاصی نمی‌رسیم. (unexplained infertility) (۲) در میان ناباروری یکی از عللی که خصوصاً در دهه اخیر در دنیا به خصوص کشور ما مورد توجه قرار گرفته است بیماری سلیاک است (۱،۲). شیوع این بیماری در ایران در بین بیماران بدون علامت مراجعه کننده به سازمان انتقال خون $\frac{1}{166}$ برآورد شده است (۳) بیماری سلیاک یا اتروپاتی ناشی از گلوتن بیماری است که طیف وسیعی از علائم بالینی از جمله علائم تبیک سندرم سوء جذب تا آنمی فقر آهن بدون علامت و ایجاد سقط‌های مکرر و نازایی ۱۵ و ۱۶ را در زنان شامل می‌شود (۴،۵). در مطالعه‌ای که P.Collin و همکاران در کشور فنلاند انجام دادند شیوع سلیاک در زنان نابارور با علت نامشخص ۲/۷ درصد (p=0/02) (۶) و در مطالعه دیگر که Meloni و همکاران در کشور ایتالیا انجام داده‌اند شیوع آن ۳/۰۳ گزارش شده است. (۷) در مطالعه‌ای که توسط mccaan و همکاران در سال ۱۹۸۸ انجام شد و در ژورنال medical ulster چاپ شده است شیوع Unexplained inftrility ۴ تا ۸ درصد گزارش شده است (۸) با توجه به شیوع سلیاک در ایران و با توجه به ایجاد باروری پس از رژیم فاقد گلوتن به نظر می‌رسد که بررسی سلیاک در مبتلایان به ناباروری با علت نامشخص از اهمیت ویژه‌ای برخوردار باشد که در این مطالعه به بررسی آن پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه موردی شاهدی (case control) ۱۲۵ بیمار مبتلا به ناباروری با علت نامشخص در یک دوره زمانی یکساله از سراسر کشور که به درمانگاه نازایی بیمارستان شریعتی تهران مراجعه کرده‌اند وارد مطالعه شده‌اند.

معیارهایی ورود به مطالعه گروه نازا:

بیماران مبتلا به نازایی که تشخیص ناباروری اولیه برای آنها داده شده است و دارای شرایط زیر می‌باشند:

۱. سن زیر ۳۵ سال
۲. عادت ماهیانه منظم
۳. کنار گذاشتن تمام علت مشخص نازایی (طبیعی بودن آزمایشات هورمونی، هیستروسالپنوگرافی، آنالیز اسپرم، تست بعد از نزدیکی pct)
۴. عدم سابقه جراحی شکم و لگن
۵. عدم وجود بیماری سیستمیک
۶. معاینه سیستمیک طبیعی
۷. طول مدت نازایی بیش سه سال

معیارهای ورود به مطالعه گروه کنترل:

زنانی که از نظر مشخصات کلی مشابه گروه بیمار بوده‌اند و بیش از دو فرزند داشته و دو فرزند آنها ماحصل حاملگی خود به خود بوده است.

پس از پر کردن پرسشنامه حضوری از بیمار ۶ سی سی خون گرفته شد و تحت بررسی از نظر Total IgA, IgA TTG به روش ELISA قرار گرفته‌اند (Bois system-) (span) (TTG TTG <6/9 Negative ≥, 7Positive) در صورت مثبت بودن TTG برای قطعی نمودن تشخیص آندوسکوپی و بیوپسی از قسمت دیستال دوازده به عمل آمده و به مدت شش ماه تحت رژیم فاقد گلوتن قرار می‌گیرد و از نظر قدرت باروری پیگیری می‌شود. (شیوع کمبود IgA در بیماران سلیاک حدود ۲-۱ درصد گزارش شده است.

ملاحظات اخلاقی:

در این پژوهش هدف و سودمندی طرح برای بیماران توصیف گردیده شرکت آنها در طرح اجباری نبود، اطلاعات گرفته شده از بیمار محرمانه بود و از بیمار رضایت شفاهی گرفته شد. آزمایشات اضافی که جزء پروتکل‌های معمول نازایی نبود به طور رایگان انجام می‌شد.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:

پس از جمع آوری با استفاده از نرم افزار Spss ver11 آنالیز داده‌ها صورت گرفت و برای بررسی p_value از تست‌های Chi-square, Ttest, Fisher exact استفاده شد.

مشکلات و محدودیت‌ها:

۱. کم بودن بیماران در دسترس جهت ورود به مطالعه
۲. پذیرش گروه شاهد برای شرکت در مطالعه
۳. Patient drop out

یافته‌ها

۳ نفر (۲/۴٪) از ۱۲۵ زن با Unexplained Infertility بیماری سلیاک داشتند (TTG مثبت و بیوپسی مطابق با بیماری سلیاک) هیچکدام از زنان گروه کنترل بیماری سلیاک نداشتند (P=0/08 آزمون Chi-Square) (جدول شماره ۱). هر ۳ نفر از مبتلایان به سلیاک بدون علامت بودند (جدول شماره ۲). در تمام گروه کنترل و مورد Total IgA, نرمال بود.

۴ نفر (۳٪) از ۱۲۵ بیمار IgA TTG مثبت داشتند. ۳ نفر از آنها بیوپسی دئونوم مطابق با بیماری سلیاک بود که بر اساس Modified marsh classification ۲ نفر از آنها در Stage I و یک نفر در Stage II طبقه بندی شد.

هر سه بیمار روی رژیم فاقد گلوتن قرار گرفته‌اند در حال حاضر در حال Follow up می‌باشند.

اختلاف سن شروع قاعدگی (منارک) بین گروه شاهد و مورد معنی‌دار بود (P<0/001).

متوسط سن منارک در گروه مورد ۱۲/۸۶ سال

متوسط سن منارک در گروه شاهد ۱۲/۱۴ سال

میانگین سن منارک در گروه unexplained infertility با بیماری سلیاک بیشتر از unexplained infertility بدون بیماری سلیاک بود. هر چند که P Value

معنی داری نداشته است. (p=0/06)

متوسط سن منارک در گروه unexplained infertility

با بیماری سلیاک ۱۴/۳۳ و در بیماران unexplained

infertility بدون بیماری سلیاک ۱۲/۸۳ سال بود.

بحث

بیماری سلیاک (انتروپاتی ناشی از حساسیت به گلوتن) یک بیماری اتوایمن است که با ضایعات التهابی مخاط روده باریک ثانویه به تماس با گلوتن ایجاد می‌شود.

این بیماری طیف وسیعی از علائم بالینی را شامل می‌شود که در یک سر طیف سندرم تیپیک سوء جذب قرار دارد و در سر دیگر طیف ممکن است بیمار کاملاً بی علامت بوده و تنها با عوارض ناشی از بیماری شامل منارک زودرس، یائسگی زودرس، سقط مکرر و یا نازایی با علت نامشخص مراجعه نماید.

مکانیسم ایجاد نازایی در بیماری سلیاک نامشخص می‌باشد ولی ممکن است به علت سوء تغذیه (کمبود آهن، فولات، روی، سلنیوم، ویتامین‌های محلول در چربی که برای عملکرد تولید مثل لازم هستند) باشد.

در بعضی از مطالعات ارتباط بین نازایی با علت نامشخص و بیماری سلیاک مورد تایید قرار گرفته است (مطالعه فنلاند و ایتالیا ۶، ۷) و حتی در این مطالعات نشان داده شده است که پس از شش ماه رژیم فاقد گلوتن ناباروری برگشته است.

جدول شماره ۱- انسیدانس بیماری سلیاک در میان افراد مورد مطالعه

P value	بیماری سلیاک (درصد بیماران)	سن شروع قاعدگی (SD)	BMI (SD)	سن متوسط بیماران	تعداد بیماران	گروه مورد مطالعه
۰/۰۸	۳ (۲/۴)	۱۲/۸۶ (۱/۴)	۲۴/۶ (۳/۷)	۵/۱ ± ۲۸/۷۸	۱۲۵	نازایی با علت نامشخص
	٪۰	۱۲/۱۴ (۱/۳)	۲۶/۹ (۱۶/۲)	۴/۹ ± ۳۰/۳۲	۱۲۵	گروه کنترل

جدول شماره ۲- زنان نازا با علت نامشخص و بیماری سلیاک

Marsh classification	متوسط مدت نازایی	سن شروع قاعدگی	علائم سلیاک	سن	بیماران
۱	۹	۱۴	-	۳۰	۱
۱	۷	۱۶	-	۲۹	۲
۲	۵	۱۳	-	۲۸	۳

شیوع بیماری سلیاک در کشور ایران نسبت به کشور ایتالیا باشد.

علت دیگر این اختلاف می‌تواند به کم بودن حجم نمونه در مطالعه ما مربوط باشد اگر چه در مطالعاتی که در کشورهای مذکور هم انجام شده بود تعداد نمونه به همین اندازه بوده است.

تفاوت در حساسیت کیت‌های آزمایشگاهی ممکن است علت دیگر این اختلاف باشد لذا به نظر می‌رسد با توجه به شیوع سلیاک بی علامت در کشور ایران پیشنهاد غربالگری بیماری سلیاک به عنوان علتی برای نازایی با علت نامشخص نیاز به مطالعات بیشتر و با حجم مطالعه بیشتر باشد.

متأسفانه مطالعات بیشتری در این زمینه انجام نشده است در ایران هم تا به حال مطالعه‌ای در این مورد انجام نشده است ولی در مطالعه‌ای که ما بر روی ۱۲۵ فرد مبتلا به ناباروری با علت نامشخص انجام دادیم و آن را با ۱۲۵ فرد بارور مقایسه کردیم $P=0/08$ بدست آمد که اگر چه اختلاف معنی داری نسبت به گروه شاهد وجود نداشت ولی نشان داد که تعدادی از بیماران با نازایی با علت نامشخص در ایران از بیماری سلیاک رنج می‌برند (۲/۴ درصد).

اختلاف معنی دار در مطالعه فنلاند ($P < 0/03$) و مطالعه ایتالیا ($P=0/02$) و عدم وجود این اختلاف معنی دار در مطالعه ایران ($P=0/08$) ممکن است مربوط به

منابع

1. Jonathan S, Berek MD, Novak's Gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams thirteen editin, 2002; 1014-1016.
2. Leon Speroff, Robert H. Glass. Clinical gynecology endocrinology and infertility. Sixth edition 1999; 1035-1037.
3. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, et al. Celiac disease in asymptomatic Iranian blood donor. Presented in the world congress of Gastroenterology Sep 1998.
4. Mark Feldman, Lawrences, Friedman. Gastrointestinal and liver disease pathophysiology diagnosis/ Management. 7 th edition. Philadelphia Saunders 1999; 1563-1567.
5. Yamada T. Text book of gastroenterology, third edition Philadelphia: Lippincott 1999; 1660-1673.
6. Collin P, Vilska S, et al. In fertility and celiac disease. Gut 1996; 39: 382-384.
7. Meloni GF, et al. The prevalence of celiac disease in infertility. Hum Reprod 1999 Nov; 14(11): 2759-2761.
8. McCann JP, et al. Adult celiac disease presenting with infertility ulster Med J 1988; 57: 88-89.