

ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری با نازایی در زنان مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری یزد

چکیده

محمد باقر خلیلی^۱محمد کاظم شریفی یزدی^{*۲}مریم ساده^۳

۱. گروه پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۲. گروه پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳. دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی

زمینه و هدف: نظریات معدودی اعلام داشته‌اند که هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند با مکانیسم‌های ناشناخته، موجب ناباروری شود. دخالت هلیکوباکتر پیلوری در زنان ممکن است نتیجه انتقال مستقیم باکتری به واژن یا واکنش آنتی بادی صادره با بافتهای دستگاه تناسلی باشد.

روش بررسی: در مطالعه توصیفی حاضر تیتراژ آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر از ۱۸۰ زن شامل ۹۰ زن نازا و ۹۰ زن بارور (شاهد) به روش الیزا اندازه‌گیری و ثبت گردید.

یافته‌ها: ۶۵٪ نمونه‌ها دارای تیتراژ مثبت IgG بودند که ۶۳/۳٪ مربوط به زنان بارور و ۶۶/۷٪ زنان نابارور بوده است. بیشترین تیتراژ آنتی‌بادی در محدوده سنی ۳۴-۲۵ سال و کمترین آن در ۴۲-۳۵ سال بوده است. بیشترین میزان شیوع عفونت هلیکوباکتر با مدت زمان ازدواج در هر دو گروه بالای پنج سال مشاهده شد. بیشترین تیتراژ آنتی‌بادی در گروه نازا با فاکتور لوله فالوپ و کمترین تیتراژ، با علل نازایی پلی سیستمیک تخمدان بود.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که شیوع تیتراژ آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر در افراد نازا بیشتر از افراد شاهد بوده اما این تفاوت معنی‌دار نبوده است ($P=0/6$). بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که احتمالاً "عفونت هلیکوباکتر پیلوری در نازایی آنها دخیل باشد. بعلاوه از آنجاکه میزان تیتراژ آنتی‌بادی در افراد نازا با فاکتور لوله‌ای بطور معنی‌دار بیشتر بوده است ($P=0/05$). پس احتمال دارد که هلیکوباکتر پیلوری موجب التهاب سیستم پلوئیک شده و شاید در ناباروری زن نقش داشته است.

کلمات کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، ناباروری، سرواپیدمیولوژی.

نویسنده مسئول: دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران. تلفن: ۸۹۶۴۰۹
email: mksharifi@tums.ac.ir

مقدمه

گزارشات از سال ۱۹۷۵ تا به حال بیانگر این است که عفونتهای دستگاه تناسلی همانند عفونتهای لگنی که معمولاً از بیماری مقاربتی (STD) سرچشمه می‌گیرد می‌تواند زن را دچار نازایی نماید.^۱ امروزه نقش چند باکتری از جمله کلامیدیا تراکوماتیس، نایسریا گنوره، اشرشیا کلی و احتمالاً اوروپلازما اورولیتییکم در ایجاد اختلال در

گزارشات نشان می‌دهد که از هر پنج زوج یک زوج نابارور می‌باشند که یک سوم آن علت مردانه و یک سوم زنانه و بقیه دارای علت مشترک هستند.^۱ عوامل دخیل در ناباروری انسان عبارتند از عفونت میکروبی (۲۵٪)، عوامل هورمونی، ژنتیکی و محیطی (۵۰٪) و عوامل نامشخص (۲۵٪).^۲

و مشخصات دیگر (بیوگرافی) با گروه مورد همخوانی داشتند به عنوان شاهد انتخاب شدند. از کلیه افراد اعم از مورد و شاهد پنج میلی لیتر خون گرفته و سرم آنها جدا و در فریزر ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. سپس در کلیه سرمها توسط تست الیزا طبق پروتوکل سازنده کیت (Trinity Biotech) تیترا آنتی بادی IgG اندازه گیری شد. پس از اتمام آزمایشات و ثبت تیترا آنتی بادی مربوط به هر فرد همراه با اطلاعات بیوگرافی آن با استفاده از نرم افزار SPSS ویراست یازده و نیم و آزمونهای آماری Chi-square و t-test نسبت به تجزیه و تحلیل دادهها اقدام گردید.

یافته‌ها

از جمع نمونه‌ها ۱۱۷ نفر (۶۵٪) دارای تیترا مثبت آنتی بادی هلیکوباکتر پیلوری و بقیه منفی بودند که از این تعداد ۶۳/۳ درصد از افراد بارور و ۶۷/۷ درصد از افراد نازا دارای تیترا مثبت آنتی بادی بودند که تفاوت با استفاده از آزمون آماری معنی داری نبوده است ($P=0/6$). زمانی که میزان تیترا مثبت آنتی بادی برحسب سن افراد در هر دو گروه بارور و نابارور مقایسه شد (نمودار شماره ۱) نشان داد که بیشترین میزان در گروه بارور در سنین ۳۴-۲۵ سال (۶۲٪) افراد بارور) و کمترین در گروه سنی ۴۲-۳۵ سال (۶۰٪) افراد بارور) بود و در گروه نازا هم بیشترین و کمترین تیترا آنتی بادی مثبت در همین رده سنی بوده است.

آنالیز دادهها نشان داد که میزان تیترا مثبت آنتی بادی در گروه نابارور با پنج سال سابقه ازدواج از گروه شاهد به طور معنی داری بیشتر بوده است ($P=0/03$). جدول شماره ۱ توزیع فراوانی آنتی بادی هلیکوباکتر پیلوری برحسب علت نازایی در افراد نابارور را نشان می‌دهد که شیوع آلودگی هلیکوباکتر در افراد نازا با فاکتور نازایی لوله‌ای فاکتور تخمدان و فاکتورهای ناشناخته بیشترین موارد و در افراد با علت نازایی پلی سیستمیک تخمدان کمترین بوده است. تست آماری نشان داد که این ارتباط با ($P=0/05$) معنی دار بوده است. در گروه نابارور تیترا آنتی بادی رده سنی بالای ۲۵ سال بطور معنی دار از دو گروه سنی دیگر بیشتر است. (آزمون x^2 , $P=0/037$) ولی در گروه دیگر این ارتباط معنی دار نیست ($P=0/842$). تیترا آنتی بادی افراد نازا با فاکتورهای TF و OF بطور معنی داری از PCO بیشتر بوده است ($P=0/05$).

سیستم تناسلی و نهایتاً نازایی به اثبات رسیده است.^{۴-۷} محققان معدودی گزارش نموده‌اند که گونه هلیکوباکتر پیلوری ممکن است به دلیل وجه تشابه بین معده و واژن و همچنین سلولهای موجود در سیستم تناسلی زن لانه گزینی نموده و به مرور زمان این دستگاه را دچار عفونت بدون علائم نماید.^{۸،۹} Elsick و همکاران^{۱۰} توانستند ثابت کنند که انتقال باکتری مزبور از راه Oral-genital صورت می‌گیرد. همزمان مطالعاتی نتایج محقق مزبور را با ایزوله نمودن هلیکوباکتر پیلوری از دهان و واژن بیماران خود تایید نمودند.^{۱۱-۱۴} هر چند محققان فوق‌الذکر سعی کردند که نازایی زنان مورد مطالعه خود را به التهاب دستگاه تناسلی آنها ارتباط دهند اما Figura و همکاران^{۱۵} اعلام داشتند که علت نازایی ممکن است نتیجه بیماری ایمنی باشد که بر اثر تولید کمپلکس Ag-Ab و یا همولوژی خطی بین پروتئین اصلی هلیکوباکتر پیلوری (به عنوان Ag) با پروتئینهای توپولین انسان می‌باشد. وی نظریه خود را بر روی ۱۶۷ زن نابارور با تعیین تیترا آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری در مقابل گروه کنترل به اثبات رساند. چرا که تیترا آنتی بادی در بیماران به طور معنی دار بیشتر از شاهدان مشاهده گردید.

با توجه به اهمیت موضوع و محدودیت در تحقیقات انجام پذیرفته، مطالعه حاضر که همانا بررسی و تعیین تیترا آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری در دو گروه مورد و شاهد انجام و ارتباط آن با مشکل نازایی تعیین شده است. بعلاوه این مطالعه سعی نموده است که میزان تیترا مثبت آنتی بادی را با مدت زمان ازدواج در زوج نابارور و عامل نازایی همچون فاکتورهای لوله‌ای و پلی سیستمیک تخمدانی مورد بررسی قرار داده و ارتباط آن را بسنجد.

روش بررسی

در مطالعه حاضر ۹۰ زن نابارور که به مرکز تحقیقات ناباروری دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه زنان طبق تشخیص پزشک متخصص زنان به یکی از فاکتورهای نازایی از قبیل: Tubal Factor (TF)، Ovarian Factor (OF)، Unknown Factor (UF)، Polycystic Factor (PF) دچار بودند. همزمان کلیه مشخصات بیمار از قبیل سن، مدت زمان ازدواج و علت نازایی در یک فرم ویژه که از پیش تعیین شده بود ثبت گردید. متعاقب آن ۹۰ زن سالم که دارای فرزند یکساله بودند و از نظر سن

بالینی ۵۹/۸٪ ذکر شد که این میزان با افزایش سن در افراد عادی رابطه مستقیم داشت.

جدول ۱: توزیع فراوانی آنتی بادی هلیکوباکتر پیلوری بر حسب علت نازایی

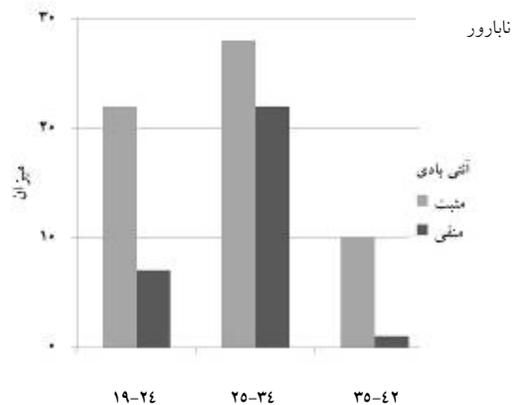
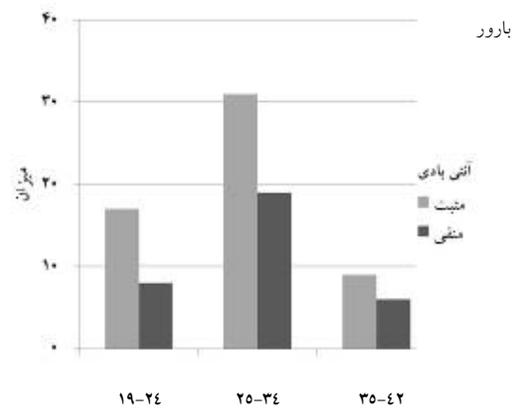
جمع	آنتی بادی		تعداد	TF	علت نازایی
	مثبت	منفی			
۲۱	۵	۱۶	تعداد	TF	علت نازایی
٪۱۰۰/۰	٪۲۳/۸	٪۷۶/۲	درصد		
۲۵	۷	۱۸	تعداد	OF	
٪۱۰۰/۰	٪۲۸/۰	٪۷۲/۰	درصد		
۲۳	۱۳	۱۰	تعداد	PCO	
٪۱۰۰/۰	٪۵۶/۵	٪۴۳/۵	درصد		
۲۱	۵	۱۶	تعداد	UN known	
٪۱۰۰/۰	٪۲۳/۸	٪۷۶/۲	درصد		

TF = Tubal Factor

OF = Ovarian Factor

PCO = Poly Cystic Ovari

مطالعه دیگری^{۱۱} که در هند انجام گرفته تیتر آنتی‌بادی در ۵۳٪ از افراد مثبت شده است. اما به نظر می‌رسد که این میزان مثبت آنتی‌بادی نسبت به کشورهای صنعتی پیشرفته بیشتر است. در یک بررسی که بر روی ۵۵۴ مورد در آمریکا انجام گرفت نشان داد که میزان شیوع ۱۷/۳٪ بوده است.^{۲۰} موارد مشابه در اروپا بیانگر این واقعیت است که با توجه به بهداشت جامعه و فرد در این جوامع میزان شیوع عفونت پائین می‌باشد. در بررسی حاضر ۶۳/۳٪ از افراد بارور و ۶۶/۷٪ از ناباروران دارای آنتی‌بادی در مقابل هلیکوباکتر بودند. هرچند این تفاوت معنی‌دار نبود (P=۰/۶) اما نشان‌دهنده آن است که افراد نازا دارای تیتر آنتی‌بادی بیشتر در مقایسه با افراد بارور بودند. در یک بررسی که توسط Figura^۴ در استرالیا انجام پذیرفته ۴۹/۱٪ از افراد نازا و ۳۳/۵٪ از شاهدان دارای تیتر آنتی‌بادی مثبت بودند. با توجه به معنی‌دار بودن نتایج، محقق نتیجه می‌گیرد که هلیکو باکتر پیلوری می‌تواند یکی از عوامل باکتریایی در ایجاد نازایی باشد. به نظر می‌رسد که تضاد در یافته‌های این بررسی با محقق مذکور در تعداد نمونه‌های مورد آزمایش باشد زیرا که وی از ۱۶۷ نمونه مورد و ۸۳۷ نمونه شاهد استفاده نموده است. در بررسی مشابه دیگری که توسط همین محقق انجام گرفت^۹ نشان داده شد که بیماران نازا آلوده به هلیکوباکتر پیلوری دارای آنتی‌بادی ضد این باکتری در سرم، اسپرم، ترشحات



نمودار ۱: توزیع فراوانی آنتی‌بادی هلیکوباکتر پیلوری بر حسب گروه‌های سنی در زنان بارور و نابارور

بحث

اخیراً گزارشات معدودی ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری با مشکل نازایی در هر دو جنس مرد و زن را بیان نموده اند.^۸ در بررسی حاضر نقش این‌گونه که خود عامل مستقیم گاستریت و اولسر اثنی عشر می‌باشد در ناباروری مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه ۱۸۰ نمونه سرم که از ۹۰ زن نابارور و ۹۰ زن بارور تهیه شده بود مورد بررسی قرار گرفت. همانگونه که نتایج نشان می‌دهند از جمع ۱۸۰ نمونه ۱۱۷ نفر (۶۵٪) دارای تیتر آنتی‌بادی بودند که این میزان با بسیاری از نتایج دیگران که در ایران و دیگر کشورهای آسیایی انجام گرفته همخوانی دارد.^{۲۶، ۲۵، ۲۱، ۱۹} در یک بررسی که در یزد انجام گرفت^{۱۹} میزان شیوع عفونت در افراد بدون هیچ علائم

معنی داری بین وجود آنتی‌بادی‌ها و سن افراد وجود نداشت اما این مغایر با مطالعه‌ای است که در هندوستان انجام پذیرفته است.^{۲۶} نتایج تیتراژ آنتی‌بادی با مدت زمان ازدواج افراد نشان می‌دهد که هر چه مدت زمان ازدواج در افراد بالاتر رود شانس کسب عفونت نیز بیشتر می‌شود و بیانگر این است که زمان ارتباط بین زوجها می‌تواند در افزایش ریسک انتقال عفونت در افراد مؤثر باشد البته ارتباط فوق را می‌توان توسط تحقیقات دیگران نیز توجیه نمود.^{۲۳،۲۷} در چندین بررسی نتیجه‌گیری شده است که عفونت هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند در بین زوجها منتقل شود و طرق انتقال را از راههای مختلفی ذکر کرده‌اند و بیان می‌کنند که فرد آلوده به هلیکوباکتر پیلوری، می‌تواند این عفونت را به شریک جنسی خود منتقل کند.^{۲۰،۲۳،۲۷} در این مطالعه توزیع آنتی‌بادی هلیکوباکتر پیلوری بر حسب علت نازایی در افراد نازا نشان می‌دهد که بالاترین درصد تیتراژ مثبت آنتی‌بادی به ترتیب در افراد با علت نازایی Unknown-TF-OF و کمترین درصد در افراد با فاکتور نازایی PCO بودند (جدول شماره ۱). همانطور که نتایج نشان می‌دهد به نظر می‌رسد که این باکتری دارای آنتی‌ژنهای قوی بوده، می‌تواند فاگوسیتوز را تشدید نموده و موجب جذب فاگوسیتها به منطقه شود که نتیجه آن ایجاد التهاب شدید در سطح رحم یا لوله‌های فالوپ و به دنبال آن بسته شدن لوله‌ها رخ می‌دهد.^{۲۸} نظریه دیگر واکنش متقابل آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری با سلولهای موجود در پلوئیک می‌باشد که منجر به بسته شدن لوله‌های فالوپ خواهد شد.^{۲۹}

نتیجه‌گیری:

با توجه به بالا بودن میزان تیتراژ آنتی‌بادی در گروه نازا، هر چند غیر معنی‌دار و نتایج دیگران در حمایت از موضوع مذکور، ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد ناباروری پذیرفتنی و غیرقابل انکار است. بنابراین برای رسیدن به یک نتیجه قطعی لازم است ضمن افزایش تعداد مورد و شاهد از ترشحات سیستم تناسلی نمونه‌برداری و جهت تشخیص باکتری فوق با استفاده از تکنیک‌های مولکولی اقدام گردد.

واژن و مایع فولیکولی بودند. وی اثبات می‌کند که نمونه‌های مایع فولیکولی دارای آنتی‌بادی می‌تواند موجب اختلال در کیفیت سلولهای جنسی انسان شود. بنابراین از نتایج مختلف که توسط محقق فوق در دو بررسی جداگانه صورت پذیرفته می‌توان این فرضیه را بیان نمود که هلیکوباکتر پیلوری ممکن است عامل مستقیم یا غیرمستقیم در ایجاد نازایی در هر دو جنس مرد و زن باشد. هلیکوباکتر پیلوری گونه‌ای گرم منفی، متحرک و دارای آنزیم اوره‌آز است که جایگاه اصلی فعالیت این گونه همانا معده و اثنی‌عشر می‌باشد. این سؤال مطرح است که چگونه گونه مزبور که فعالیت عمده آن در دستگاه گوارشی بوده^{۳۲} و همچنین در بزاق نیز یافت می‌شود^{۱۶} می‌تواند اختلال در سیستم تناسلی را موجب شود. در پاسخ به این سؤال Gay و همکاران^{۱۱} ثابت کردند که هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند از راههای مختلفی مانند Oral-genital، Anal-genital و Oral-oral به افراد دیگر یا به شریک جنسی منتقل شود. محقق ذکر می‌کند که محیط واژن از نظر PH و شرایط اکولوژیکی بسیار شبیه به معده بوده و این باکتری می‌تواند در چنین شرایط میکروآتروفیلیک کلونیزه شود. البته پژوهش‌های دیگر نیز همین نظریه را حمایت می‌کنند^{۱۲،۲۳،۲۴} و چگونگی انتقال باکتری به دستگاه تناسلی را از طرق مختلف می‌دانند. بعضی پژوهشگران این انتقال را از طریق Oral-oral و Oral-genital می‌دانند و منبع عفونت را دهان، پلاکهای دندانی و بزاق ذکر می‌کنند.^{۱۰-۱۳} همانطوری که نمودار شماره ۱ نمایش می‌دهد میزان تیتراژ آنتی‌بادی در سنین مختلف در هر دو گروه تا محدوده سنی ۳۴-۲۵ سال افزایش یافته اما رفته رفته با افزایش سن یعنی محدوده ۴۲-۳۵ سال این تیتراژ کاهش می‌یابد. ارتباط سن با عفونت هلیکوباکتر هنوز به روشنی بیان نشده است. بسیاری از محققان بر این باورند که با پیشرفت سن میزان تیتراژ آنتی‌بادی بالا می‌رود^{۲۰} در حالیکه بعضی دیگر این ارتباط را بی‌اساس اعلام داشته‌اند. در یک مطالعه که در زابل انجام پذیرفت^{۲۵} ۲۴۰ نفر بطور تصادفی انتخاب و تیتراژ آنتی‌بادی آنها اندازه‌گیری شد ولی هیچ ارتباط

Correlation of *H. pylori* infection and infertility; a survey in Yazd infertility clinic

Khalili M B¹
Sharifi yazdi M K^{2*}
Sadeh M³

1- Research and clinical center for infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
2- Paramedical school, Tehran University of Medical Sciences
3- Department of Microbiology, Azad University

* Corresponding author: Poursina St., Ghods Ave., Tehran
Tel: +98-21-8896409
email: mksharifi@tums.ac.ir

Abstract

Background: Infertility is a worldwide problem. Many different factors may cause infertility. Among them, bacterial infection of the reproductive system is one of the main factors. Recently, some limited investigation has revealed that *H. pylori* is capable of causing genital inflammation that may lead to infertility. Although known to be a causative agent of gastritis and duodenal ulcers, this species may be transferred orally to the vagina and asymptomatic infection leads to inflammation of the system and finally manifestation of infertility. In addition, infertility may be due to antibodies synthesized against *H. pylori* cross-reacting with the genital tissue.

Methods: In the present study, 180 women consisting of 90 cases referred to IVF center of Yazd and 90 matched controls were enrolled. Serum was taken from all women for detection of IgG and IgM using the ELISA technique.

Results: A total of 117 (65%) serum samples were positive for Helicobacter, of which 63.3% were from fertile and 66.7% from infertile women. The serum positive population was found to be predominantly in the age range of 25-35, although some 35-42 year olds were also serum positive. When the prevalence of Helicobacter infection status was compared with marriage duration in both groups, it was found that antibody titer in subjects from marriages with durations of greater than five years was significantly higher than those of five-year marriages. In addition, higher antibody titers were found in infertile women with fallopian tube (FT) factor and lower titers in those with polycystic factors.

Conclusion: Although the results were not significant, they nevertheless indicate that the Helicobacter antibody titers in infertile women were higher than those of fertile women ($P=0.6$). Therefore, further studies are necessary to determine the role that Helicobacter infection plays with regard to infertility among women. Since the antibody titer in infertile cases with FT factor was higher than others, it may indicate that inflammation caused by *H. pylori* plays an indirect role in the induction of infertility.

Keywords: *H. pylori*, infertility, sero-epidemiology.