

هلیکوباکتری پیلوری در زنان بارور و نابارور

نسرین همتی^۱، ماندانا کرمی^۲، علی وحیدی دوست^{۳*}

۱- دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پرستاری و مامایی، شیراز، ایران.

۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، تهران، ایران.

چکیده

مقدمه: علت‌های بسیاری می‌تواند در بروز ناباروری در زنان نقش داشته باشد. با توجه به این که در برخی پژوهش‌ها به احتمال نقش داشتن هلیکوباکتری پیلوری در ناباروری زنان اشاره شده است، این پژوهش با هدف مقایسه تیتراژ آنتی بادی ضد هلیکوباکتری پیلوری در دو گروه زنان بارور و نابارور انجام گرفت. **مواد و روش‌ها:** گروه نمونه این پژوهش متشکل از ۶۵ زن نابارور مراجعه کننده به مرکز درمان ناباروری رویان تهران و ۶۵ زن بارور بود که به صورت در دسترس انتخاب شدند. از هر کدام از افراد شرکت کننده در پژوهش ۵ میلی لیتر خود گرفته شد و سرم آن‌ها جدا گردید. در مرحله بعد تیتراژ آنتی بادی IgG در کلیه سرم‌ها توسط تست الیزا اندازه گیری شد. **یافته‌ها:** ۶۶/۹ درصد از گروه نمونه دارای تیتراژ مثبت آنتی بادی هلیکوباکتری پیلوری بودند و تفاوت معنی داری میان زنان نابارور و بارور در این زمینه مشاهده نشد ($\chi^2=0.87$, $p=0.351$). همچنین تفاوت معنی داری در مثبت یا منفی بودن تیتراژ آنتی بادی هلیکوباکتری پیلوری در گروه‌های سنی مختلف و علت‌های ناباروری متفاوت به دست نیامد. **بحث و نتیجه-گیری:** با توجه به این که در بیشتر پژوهش‌ها هلیکوباکتری پیلوری در زنان نابارور بیشتر از زنان بارور گزارش شده است، انجام اقدامات درمانی و پیشگیرانه در این زمینه ضروری است. البته پژوهش‌های آینده باید تناقض موجود درباره میزان اثر هلیکوباکتری پیلوری در ناباروری زنان را روشن تر سازند.

واژگان کلیدی: هلیکوباکتری پیلوری، زنان نابارور، باکتری

مقدمه

ناباروری را می‌توان از بیماری‌های شایع در دنیا دانست که پیامدهای بسیاری را به دنبال دارد. میزان شیوع ۱۲ ماهه ناباروری در جهان ۹ درصد و میزان شیوع طول عمر آن ۶/۶ درصد تا ۲۶/۴ درصد است (۱). برخی پژوهش این میزان تا ۲۰ درصد نیز گزارش شده است (۲). شیوع ناباروری اولیه طول عمر در ایران نیز ۲۶/۱ درصد گزارش شده است (۳). تاکنون علت‌های بسیاری در بروز ناباروری موثر دانسته شده‌اند. برای مثال در پژوهش‌های گذشته عوامل همچون مصرف سیگار (۴)، عوامل ژنتیکی (۵، ۶)، سن بالا (۷)، وزن زیاد (۸) و عوامل بسیار دیگری در بروز ناباروری زنان و مردان موثر دانسته شده‌اند. همچنین علت‌های زیستی بسیاری نیز برای ناباروری کشف شده است. از جمله مشخص شده است که چندین گونه باکتریایی در ایجاد نازایی در زنان نقش دارند. برای مثال پژوهش‌ها نشان داده‌اند که کلامیدیا تراکوماتیس^۱ (۹، ۱۰)، نایسریا گونوره^۲ (۱۱) و اشرشیا کلی^۳ (۱۲) بر ناباروری زنان اثرگذار هستند. اما یکی از ارگانیسم‌هایی که در سال‌های اخیر احتمال دخالت آن در ناباروری زنان مطرح شده است هلیکوباکتر پیلوری است.

هلیکوباکتر پیلوری برای اولین بار در سال ۱۹۸۴ توسط مارشال و همکاران^۴ توصیف شد. شواهدی مبنی بر ایجاد بدخیمی معده، آنمی فقر آهن، سوء تغذیه و کوتاهی قد توسط این باکتری گزارش شده است (۱۳). عفونت هلیکوباکتریا حداقل ۵۰ درصد از مردم جهان را آلوده می‌کند و بسیاری از افرادی که با این باکتری آلوده می‌شوند هیچ‌گونه علائمی از یک بیماری را نشان نمی‌دهند (۱۴). محققان معدودی گزارش نموده‌اند که گونه هلیکوباکتری پیلوری ممکن است به دلیل وجه تشابه بین معده و واژن و همچنین سلول‌های موجود در سیستم تناسلی زن لانه‌گزینی نموده و به مرور زمان این دستگاه را دچار عفونت بدون علائم نمایند (۱۲). در رابطه با اثر هلیکوباکتر پیلوری بر ناباروری زنان چند مطالعه گزارش شده است. برای مثال در دو پژوهش در ایتالیا مشخص شد که عفونت هلیکوباکتریایی^۵ می‌تواند خطر به وجود آمدن اختلالات تولید مثلی را فراهم کند (۱۵، ۱۶). اما

1 Chlamydia trachomatis

2 Neisseria gonorrhoeae

3 Escherichia coli

4 Marshall et al

5 Helicobacter pylori infection

در پژوهش‌های دیگری که در ایران انجام گرفت، نتایج نشان داد که اگرچه هلیکوباکتریلوری در زنان نابارور بیشتر از زنان بارور است اما این میزان از نظر آماری معنادار نیست (۱۲، ۱۷).
با توجه به اهمیتی که این موضوع می‌تواند در شناسایی یکی از علل ناباروری داشته باشد و تناقض در تحقیقات موجود، این پژوهش به منظور مقایسه تیتراژ آنتی بادی ضد هلیکوباکتریلوری در دو گروه زنان بارور و نابارور انجام گرفت.

مواد و روش کار

در این پژوهش تعداد ۶۵ زن نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری رویان تهران و ۶۵ زن بارور حضور داشتند. برای انتخاب زنان نابارور ابتدا پرونده آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت و زنانی که علت ناباروری در آن‌ها مربوط به عوامل زنانه بود انتخاب و اگر ناباروری مربوط به علل مردانه بود از مطالعه حذف شدند. در نهایت ۶۵ زن نابارور واجد حضور در پژوهش تشخیص داده شدند. پس از آن ۶۵ زن سالم دارای فرزند نیز که از نظر سن و سن همسر با زنان نابارور هم‌تا بودند انتخاب شدند. در مرحله بعد با دعوت هر دو گروه به مرکز ناباروری، از هر کدام از آن‌ها ۵ میلی لیتر خود گرفته شد و پس از جدا کردن سرم آن‌ها، در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. سپس تیتراژ آنتی بادی IgG در کلیه سرم‌ها توسط تست الیزا طبق پروتکل سازنده کیت (Trinity Biotech) اندازه گیری شد. در پایان داده‌ها کدگذاری شده و در نرم افزار مربوطه وارد شدند.

برای تحلیل داده‌ها در پژوهش حاضر از روش‌های آمار توصیفی همانند میانگین، انحراف استاندارد، فراوانی و درصد استفاده شد. همچنین از روش‌های آمار استنباطی همانند آزمون کولموگروف-اسمیرنوف برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌های کمی، آزمون خی دو برای مقایسه فراوانی در گروه‌ها و از آزمون t مستقل برای مقایسه داده‌های کمی در گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین سنی زنان بارور در پژوهش حاضر ۳۲/۸۰ با انحراف استاندارد ۵/۵۹ و میانگین سنی زنان نابارور ۳۱/۸۳ با انحراف استاندارد ۵/۴۱ بود. در این زمینه تفاوت معناداری میان دو گروه مشاهده نشد ($t=1.10$, $p=0.317$). همچنین میانگین سنی شوهران زنان بارور ۳۹/۵۵ با انحراف استاندارد ۶/۱۶ و میانگین سنی

شوهران زنان نابارور ۴۰/۳۲ با انحراف استاندارد ۶/۹۹ بود و در این متغیر نیز بین دو گروه تفاوت معناداری به دست نیامد ($t=0/66, p=0/507$). میانگین طول مدت ناباروری زنان نابارور نیز ۵۷/۰۳ ماه با انحراف استاندارد ۴۹/۵۹ ماه بود.

در مجموع از ۱۳۰ نمونه گرفته شده از بیماران ۸۷ مورد (۶۶/۹) درصد دارای تیتتر مثبت آنتی بادی هلیکوباکتریپیلوری و ۴۳ مورد (۳۳/۱) دارای تیتتر منفی بودند. تعداد موارد مثبت در زنان بارور ۴۱ مورد (۶۳/۱) درصد و تعداد موارد منفی ۲۴ (۳۶/۹) درصد بود. در زنان بارور نیز ۴۶ مورد (۷۰/۸) درصد دارای نتیجه مثبت و ۱۹ مورد (۲۹/۲) درصد دارای نتیجه منفی بودند. تفاوت این دو گروه در تعداد نتیجه مثبت با استفاده از آزمون خی دو معنی دار نبود ($\chi^2=0.87, p=0.351$).

از دیگر نتایج به دست آمده در پژوهش حاضر این بود که در زنان زیر ۳۰ سال ۲۶ مورد (۷۴/۲۸) درصد دارای تیتتر مثبت آنتی بادی هلیکوباکتریپیلوری و ۹ مورد (۲۵/۷۲) درصد دارای نتیجه منفی بودند. همچنین در زنان بالای ۳۰ سال تعداد ۶۱ مورد (۶۴/۲۱) درصد دارای نتیجه مثبت و ۳۴ مورد (۳۵/۷۹) درصد دارای نتیجه منفی بودند. تفاوت در این دو گروه سنی از نظر آماری معنادار نبود ($\chi^2=1.73, p=0.278$).

در نهایت مشخص شد که وقتی علت ناباروری Ovarian Factor است تعداد موارد مثبت بیشتر از سایر طبقات است (۸۰/۹۵ درصد). همچنین وقتی علت Poly Cystic Ovari است تعداد موارد مثبت کمتر از سایر طبقات است (۴۲/۸۶ درصد). اما در کل تفاوت معناداری میان این چهار گروه به دست نیامد (جدول ۱).

جدول ۱: تعداد تیتتر مثبت و منفی آنتی بادی هلیکوباکتریپیلوری بر حسب علت ناباروری در زنان

متغیر	مثبت N (%)	منفی N (%)	χ^2	p
علت ناباروری	15 (78.95)	4 (21.05)	6.96	0.073
	17 (80.95)	4 (19.05)		
	6 (42.86)	8 (57.14)		
	8 (72.72)	3 (27.28)		
	Tubal Factor			
	Ovarian Factor			
	Poly Cystic Ovari			
	Unknown			

بحث

ناباروری را می‌توان یک بیماری چند علتی دانست. با توجه به این که در پژوهش‌های مختلف بر نقش عوامل باکتریایی در بروز ناباروری تاکید شده است، این پژوهش به منظور مقایسه تیتراژ آنتی بادی ضد هلیکوباکتریلوری در دو گروه زنان بارور و نابارور انجام گرفت.

اولین یافته حاصل از پژوهش حاضر این بود که ۶۶/۹ درصد از زنان شرکت کننده در این پژوهش دارای تیتراژ مثبت آنتی بادی هلیکوباکتریلوری بودند. همچنین مشخص شد که این میزان در زنان نابارور بیشتر از زنان بارور است اما تفاوت در دو گروه معنی دار نبود. در دو پژوهشی که در ایران انجام گرفت، میزان مثبت بودن تیتراژ آنتی بادی هلیکوباکتریلوری به ترتیب ۶۵ درصد و ۶۳/۲ درصد به دست آمد. همچنین در هر دو پژوهش تفاوت معناداری میان زنان بارور و نابارور مشاهده نشد (۱۲، ۱۷). در پژوهش دیگری که در ایتالیا انجام گرفت میزان موارد مثبت در زنان نابارور ۴۹/۱ درصد و در زنان بارور ۳۳/۵ درصد به دست آمد و این تفاوت در بین دو گروه معنی دار بود (۱۶). بنابراین می‌توان چنین نتیجه گرفت که در تمام پژوهش‌ها هلیکوباکتریلوری در زنان نابارور بیشتر از زنان بارور بوده است اما فقط در برخی از این پژوهش‌ها تفاوت معنی دار بوده است. با توجه به اینکه محیط واژن از نظر PH و شرایط اکولوژیکی بسیار شبیه به معده است، این باکتری می‌تواند در چنین شرایطی در سیستم تناسلی زن لانه‌گزینی نموده و به مرور زمان این دستگاه را دچار عفونت بدون علائم نمایند (۱۲)، و همین عامل ممکن است منجر به ناباروری در برخی از زنان گردد.

یافته دیگری که از این پژوهش به دست آمد این بود که در زنان زیر ۳۰ سال تیتراژ مثبت آنتی بادی هلیکوباکتریلوری بیشتر از زنان بالای ۳۰ سال بود. در پژوهشی که مشابه پژوهش حاضر بود نتایج نشان داد که میزان موارد مثبت در زنان بین ۲۵ تا ۳۴ سال بیشتر از گروه‌های سنی بالاتر و پایین‌تر بود (۱۲) که این یافته تقریباً مشابه یافته‌های پژوهش حاضر است. با توجه به اینکه تعداد افراد زیر ۲۵ سال در این پژوهش کم بود این گروه با گروه ۲۵ تا ۳۰ سال ادغام شد و امکان تفکیک نتایج این دو گروه سنی فراهم نشد. این احتمال وجود دارد که در صورت بیشتر بودن تعداد نمونه و تفکیک کردن این گروه‌های سنی نتایج دیگری حاصل شود.

همچنین تحلیل داده‌ها نشان داد که اگرچه در زنان دارای علت ناباروری Ovarian Factor میزان تیتراژ مثبت آنتی بادی هلیکوباکتریلوری بیشتر از سایر گروه‌ها بود و پس از آن Tubal Factor قرار داشت، اما در

این مورد نیز تفاوت معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد. در یک پژوهش مشابه مشخص شد که تیتراژ آنتی بادی افراد نابارور دارای علل Tubal Factor و Ovarian Factor بیشتر از Poly Cystic Ovari است. این یافته تقریباً مشابه یافته‌های پژوهش حاضر است. بنابراین به نظر می‌رسد که در زنان دارای این دو علت ناباروری بیشتر از گروه‌های دیگر است.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج پژوهش حاضر مشخص شد که میزان تیتراژ مثبت آنتی بادی هلیکوباکتریلوری در زنان نابارور بیشتر از زنان بارور است. اگر چه این میزان از نظر آماری معنادار نبود اما با توجه به اینکه در تمام پژوهش‌های مشابه این میزان در زنان نابارور بیشتر از زنان بارور بوده است بنابراین توجه جدی در این زمینه نیاز است. لازم است که پژوهش‌های دیگری با نمونه‌های بیشتر و همچنین ابزارهای متفاوت انجام گیرد تا به رفع تناقض موجود در این زمینه کمک کند. در صورتی که در پژوهش‌های آینده بالا بودن هلیکوباکتریلوری در زنان نابارور اثبات شود، باید اقدامات درمانی و پیشگیرانه در این زمینه انجام گیرد.

منابع

1. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1506-12.
2. Hassanin IMA, Abd-El-Raheem T, Shahin AY. Primary infertility and health-related quality of life in Upper Egypt. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2010;110(2):118-21.
3. Hosseini J, Emadedin M, Mokhtarpour H, Sorani M. [Prevalence of Primary and Secondary Infertility in Four Selected Provinces in Iran, 2010-2011 (persian)]. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2012;15(29):1-7.
4. Ghahremani F, Ghaem H. The effective factors on men infertility: a case – control study. *J Gorgan Uni Med Sci*. 2005;7(2):42-5.
5. Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol*. 2006;22(2):133-41.
6. O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil Steril*. 2010;93(1):1-12.
7. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol*. 2004;103(1):51-6.
8. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(6):482-7.
9. Brunham RC, Maclean IW, Binns B, Peeling RW. Chlamydia trachomatis: Its Role in Tubal Infertility. *Journal of Infectious Diseases*. 1985 December 1, 1985;152(6):1275-82.
10. Malik A, Jain S, Hakim S, Shukla I, Rizvi M. Chlamydia trachomatis infection & female infertility. *Indian J Med Res*. 2006;123(6):770-5.
11. Tjiam KH, Zeilmaker GH, Alberda AT, van Heijst BY, de Roo JC, Polak-Vogelzang AA, et al. Prevalence of antibodies to Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Mycoplasma hominis in infertile women. *Genitourinary Medicine*. 1985 June 1, 1985;61(3):175-8.
12. Khalili M, Sharifi yazdi M, Sadeh M. [Correlation of H. pylori infection and infertility; a survey in Yazd infertility clinic (persian)]. *Tehran University Medical Journal*. 2007;65(3):72-80.
13. Rafeey M, Aslanabadi S, Jamshidi M, Pour hossain D. [Helicobacter Pylori and Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis (persian)]. *Medical journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services*. 2011;33(1):29-33.
14. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. Helicobacter pylori Infection in Children: Recommendations for Diagnosis and Treatment. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000;31(5):490-7.

15. Ambrosini G, Andrisani A, Fiore C, Faggian D, D'Antona D, Ragazzi E, et al. Anti-*Helicobacter pylori* antibodies in cervical mucus: a new cause of infertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;155(2):157-60.
16. Figura N, Piomboni P, Ponzetto A, Gambera L, Lenzi C, Vaira D, et al. *Helicobacter pylori* infection and infertility. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(6):663-9.
17. Sadeh S, Khalili M, Falahzadeh H. [Correlation between *Helicobacter pylori* and women's infertility using both ELISA and PCR (persian)]. *Iranian J Med Microbiology*. 2009;3(2-3).

Helicobacter pylori in fertile and infertile women

Nasrin Hemmati¹, Mandana Karami², , Ali Vahidi Doost^{3*}

1 and 2- Shiraz University of Medical Sciences, Faculty of Nursing and Midwifery, Shiraz, Iran.

3- Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Tehran, Iran.

Abstract

Introduction: Many causes can contribute to infertility in women. Considering the fact that in some studies the possibility of involvement of Helicobacter pylori in female infertility is mentioned, this study was conducted to compare anti-Helicobacter pylori antibody titer in both fertile and infertile women. **Materials and Methods:** A sample group of 65 infertile women referred to Royan infertility treatment center of Tehran and 65 fertile women who were selected as available. From each of the participants in the study 5 ml was taken and their serum was separated. In the next step, the IgG antibody titer was measured in all sera by ELISA test. **Results:** 66.9% of the samples had positive Helicobacter pylori antibody titers, and no significant difference was observed between infertile and fertile women ($\chi^2 = 0.87$, $p = 0.351$). Also, there was no significant difference in the positive or negative of Helicobacter pylori antibody in different age groups and infertility causes. **Conclusion:** Considering that in most researches Helicobacter pylori in women with infertile women is more than fertile women, it is necessary to perform therapeutic and preventive measures in this regard. Of course, future research should clarify the contradiction between the effect of Helicobacter Pylori on women's infertility.

Key words: Helicobacter pylori, infertile women, bacteria

* Corresponding author: Alivahididoost2016@gmail.com