

ارتباط میکروارگانیزم‌های پرئوپاتوژنیک در جفت زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی

دکتر بهاره اربابی^۱، دکتر فاطمه مستأجران^۲

چکیده

مقدمه: پره‌اکلامپسی یک اختلال فشار خون مرتبط با حاملگی است که شیوع آن ۱۰-۷ می‌باشد و دومین علت مرگ و میر مادران بعد از آمبولی است. برخی مطالعات نقش عفونت‌های مزمن از جمله پاتوژن‌های دهانی در تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک و بروز این اختلال نشان داده شده است. مطالعه‌ی حاضر جهت بررسی این رابطه و نیز اقدامات لازم جهت کاهش هر چه بیشتر شیوع پره‌اکلامپسی انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه، یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود. نمونه‌های جفتی بیماران مورد مطالعه، بلافاصله بعد از سزارین در اتاق عمل جمع‌آوری شد. سپس از ۴ مکان جفت از مرکز و محیط در سطح مادری (۲ نمونه) و در سطح جنینی (۲ نمونه)، نمونه تهیه و کدبندی شد. آزمایشگاه نسبت به منشأ و محتوای نمونه‌ها در طول مطالعه کور بود. تجزیه و تحلیل آماری با آزمون Student-t و Fisher's exact با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سن، تعداد بارداری و تعداد زایمان در دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت. بین دو گروه از نظر وجود ۵ میکروب مورد بررسی اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P = ۰/۳۳$).

نتیجه‌گیری: با وجود این که در این مطالعه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین وجود میکروب در دو گروه یافت نشد، ولی به نظر می‌رسد بررسی زنان باردار در اوایل حاملگی از نظر وجود میکروب‌های پرئوپاتوژن ضروری است.

واژگان کلیدی: پره‌اکلامپسی، میکروارگانیزم‌های پرئوپاتوژنیک، جفت، زنان باردار

مقدمه

بطن چپ و خروج خون به داخل فضای خارج سلولی به ویژه در ریه‌ها، عدم افزوده شدن حجم کافی خون در ۳ ماهه‌ی آخر بارداری و اختلال عملکرد اندوتلیوم و افزایش نفوذپذیری عروقی، کاهش تعداد پلاکت‌ها، افزایش آنزیم‌های کبدی و همولیز، افزایش غلظت اسید اوریک پلاسما و کاهش دفع ادراری کلسیم، سردرد و علائم بینایی را نام برد. همچنین زایمان پره‌ترم، محدودیت رشد جنین، دکولمان جفت و افزایش میزان زایمان را به روش سزارین در نوزادان به همراه دارد (۲).

پره‌اکلامپسی نوعی سندرم اختصاصی حاملگی قلمداد می‌شود که طی آن به علت اسپاسم عروقی و فعال شدن اندوتلیوم، خون‌رسانی اعضا کاهش می‌یابد. ادم غیر معمول دست‌ها و پاها و صورت همچنین می‌تواند به عنوان علامت پره‌اکلامپسی باشد. شیوع این بیماری ۱۰-۷ درصد است (۱).

پره‌اکلامپسی می‌تواند عوارض و پیامدهای جدی برای مادر و نوزاد داشته باشد. از جمله پیامدهای آن در مادران می‌توان افزایش پس‌بار قلب، افزایش توده‌ی

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیاری به شماره‌ی ۳۹۰۰۵۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دستیار، گروه زنان و مامایی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ استاد، گروه زنان و مامایی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر بهاره اربابی

روش‌ها

در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی که در بیمارستان‌های شهید بهشتی و الزهرا (س) اصفهان از تیر تا بهمن سال ۱۳۹۰ انجام شد، زنان ۴۵-۱۸ ساله با حاملگی تک قلو و سن بارداری ۴۰-۲۵ هفته که مامبران سالم داشتند و تحت عمل سزارین قرار گرفتند، واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. در گروه مورد، ۲۳ مورد سزارین به علت پره‌اکلامپسی و در گروه شاهد ۲۳ مورد سزارین با اندیکاسیون‌های متنوع به جز پره‌اکلامپسی بررسی شدند. حجم نمونه با خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان آزمون ۸۰ درصد محاسبه شد. تمام بیماران از نظر دموگرافیک و حالات بالینی شامل سن، پاریتی، سن بارداری موقع زایمان، فاز Labour در زمان زایمان و وضعیت مایع آمنیون تا حد امکان مشابه انتخاب شدند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت از ابتلا به دیابت ملیتوس، دریافت آنتی‌بیوتیک در ۵ ماه اخیر، استفاده از بلوک کننده‌های کانال کلسیم، فنی‌توین و سیکلوسپورین A به صورت مزمن (بیشتر از ۳ ماه)، عفونت ادراری، پارگی کیسه‌ی آب، فشار خون مزمن و بیماری‌های طبی بودند.

پس از کسب رضایت آگاهانه‌ی بیماران واجد شرایط، کلیه‌ی متغیرهای مورد نیاز بیماران ثبت و نمونه‌های جفتی بلافاصله بعد از سزارین توسط یک پزشک با روش استریل در اتاق عمل جمع‌آوری شد. سپس با برشی از ۴ مکان جفت از مرکز و محیط، ۲ نمونه در سطح مادری و ۲ نمونه در سطح جنینی تهیه و کدگذاری شدند. سپس نمونه‌ها جهت PCR (Polymerase chain reaction) برای ارزیابی به آزمایشگاه ارسال گردید و از نظر ۵ نوع پاتوژن

پره‌اکلامپسی با شیوع بالاتری در زنان Nullipara دیده می‌شود. تعداد زایمان‌ها (Parity)، چند قلویی، سن بالای ۳۵ سال مادر، چاقی، نژاد آفریقایی-آمریکایی، سابقه‌ی ابتلا به بیماری کلیوی، دیابت، فشار خون مزمن و عوامل محیطی با پره‌اکلامپسی در ارتباط هستند (۳).

التهاب نقش کلیدی در پره‌اکلامپسی دارد. برخی عوامل سیستمیک التهابی حتی در طی بارداری طبیعی نیز افزایش می‌یابند؛ بنابراین بیماری‌های التهابی از جمله عفونت‌های دهانی می‌توانند در پاسخ‌های التهابی سیستمیک مؤثر باشند. تغییر نوع پاسخ سیتوکین در مادر مانند افزایش $TNF-\alpha$ (Tumor necrotizing factor) و اینترلوکین ۱۰ و ۵ احتمال آسیب عروقی و فشار خون حاملگی را افزایش می‌دهد. این مسأله نقش عفونت‌های مزمن را در اتیولوژی و پاتوژنز فشار خون حاملگی برجسته می‌سازد. علاوه بر این، عفونت مزمن با آغاز آترواسکلروز رابطه دارد و پاتوژن‌های دهانی هم در پلاک‌های آترواسکلروتیک یافت شده‌اند که می‌توانند در تکامل و پیشرفت آترواسکلروز دخیل باشند. شواهد بسیاری دال بر افزایش خطر پره‌اکلامپسی در بیماری‌های پریدنتال مادر وجود دارد (۴).

با توجه به این که حدود ۴۰ درصد زنان حامله مشکلات پریدنتال دارند، بررسی رابطه‌ی پره‌اکلامپسی با بیماری‌های پریدنتال از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در صورت وجود چنین رابطه‌ای می‌توان با تقویت سلامت دهان و دندان و تعیین استراتژی‌های پیشگیری در مراقبت‌های قبل از بارداری، غربالگری زنان در معرض خطر و درمان آن‌ها برای کاهش بیماری‌های پریدنتال در حاملگی اقدام نمود.

۲/۶ ± ۲۸/۳ سال و در گروه مورد ۱/۵۱ ± ۲۹/۲۰ سال بود (P = ۰/۱۵۲). میانگین تعداد پاریتی در گروه شاهد ۰/۷۳ ± ۰/۹۱ و در گروه مورد ۰/۵۲ ± ۰/۵۹ بود. میانگین گراویدیتی در گروه شاهد ۰/۷۳ ± ۱/۹۱ و در گروه مورد ۰/۵۹ ± ۱/۵۲ بود. ۶۵/۲ درصد زنان در گروه شاهد و ۳۹/۱ درصد زنان در گروه مورد، سابقه‌ی سزارین قبلی داشتند. در هر دو گروه، ۱۰۰ درصد موارد دارای فاز Labour نهفته بودند. همچنین مامبران‌ها در ۱۰۰ درصد موارد در دو گروه سالم بودند. جدول ۱ مشخصات دو گروه را نشان داده است.

توزیع فراوانی باکتری‌های مورد بررسی در دو گروه مورد و شاهد مقایسه شد و فراوانی هیچ یک از باکتری‌ها در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۲).

پریودنتال (Actinomycetem comitans)، Porphyromonas gingivalis، Prevotella intermedia (Tannerella forsythensis، Treponema denticula) بررسی شد. کارشناسان آزمایشگاه به طور کامل نسبت به منشأ و محتوای نمونه‌ها در طول مطالعه کور بودند. پس از جمع‌آوری داده‌ها، دو گروه مورد و شاهد با استفاده از آزمون‌های Student-t و Fisher's exact و به وسیله‌ی نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها

میانگین سن زنان مورد مطالعه در گروه شاهد

جدول ۱. متغیرهای جمعیتی در گروه‌های مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد (درصد) تعداد	گروه شاهد (درصد) تعداد	مقدار P
پاریتی	۰	۱۲ (۵۲/۲)	۰/۲۳۱
	۱	۱۰ (۴۳/۵)	
	۲	۱ (۴/۳)	
گراویدی	۱	۱۲ (۵۲/۲)	۰/۱۳۳
	۲	۱۰ (۴۳/۵)	
	۳	۱ (۴/۳)	
سن حاملگی	۳۸	۰ (۰/۰)	۰/۱۰۹
	۳۹	۲۰ (۸۷/۰)	
	۴۰	۳ (۱۳/۰)	
	۴۱	۳ (۱۳/۰)	
اندیکاسیون سزارین	تنگی لگن	۳ (۱۳/۰)	۰/۲۶۱
	سزارین قبلی	۹ (۳۹/۱)	۰/۶۵۲
	بریج	۱ (۴/۳)	۰/۸۷۷
پره‌اکلامپسی شدید	۱۰ (۴۳/۵)	۰ (۰/۰)	۰/۰۰۰

جدول ۲. توزیع فراوانی باکتری‌های مشاهده شده در گروه‌های مورد و شاهد

مقدار P	گروه شاهد (درصد) تعداد	گروه مورد (درصد) تعداد	نوع باکتری
۱/۰۰۰	۲۲ (۹۵/۷)	۲۲ (۹۵/۷)	Treponema denticula
۰/۶۰۸	۲۰ (۸۷/۰)	۲۲ (۹۵/۷)	Tannerella forsythensis
۱/۰۰۰	۱۷ (۷۳/۹)	۱۸ (۷۸/۳)	Intermedia prevotella
۱/۰۰۰	۲۰ (۸۷/۰)	۲۰ (۸۷/۰)	Porphyromonas gingivalis
۰/۱۲۰	۱۲ (۵۲/۲)	۱۸ (۷۸/۳)	Comitans actinomycetem
۰/۳۳۷	۱۸ (۷۸/۳)	۱۴ (۶۰/۹)	وجود حداقل یک باکتری

بحث

در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین وجود میکروارگانسیم‌های پریودونتال و پره‌اکلامپسی یافت نشد. در یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی که روی ۳۰ بیمار انجام شد، با این که تمام این میکروب‌ها در گروه مورد یافت شدند، ولی فقط ۳ میکروب در گروه شاهد یافت شد (۵).

در متآنالیز انجام شده توسط Conde-Agudelo و همکاران افزایش عفونت‌های پریودونتال مشاهده شد، در حالی که سایر عفونت‌ها همچون کلامیدیا پنومونیه، هلیکوباکتر پیلوری، سیتومگالوویروس و HIV درمان شده یا نشده و مالاریا با بروز پره‌اکلامپسی ارتباطی نداشتند (۶).

در مطالعه‌ی هم‌گروهی انجام شده توسط Boggess و همکاران روی ۱۱۱۵ خانم حامله مشخص شد که بیماران مبتلا به بیماری پریودونتال شدید و یا بیمارانی که بیماری پریودونتال آن‌ها در طی بارداری پیشرفت می‌کرد، در معرض خطر بالایی برای ابتلا به پره‌اکلامپسی بودند. به عبارتی بعد از کنترل سایر عوامل خطر، مادرانی که بیماری فعال پریودونتال داشتند در معرض افزایش خطر پیشرفت به سوی پره‌اکلامپسی بودند (۷).

در یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی روی ۴۱ زن با فشار خون طبیعی و ۴۱ زن دچار پره‌اکلامپسی مشخص شد که با توجه به این که ماهیت بیماری پریودونتال و پره‌اکلامپسی چند عاملی است، جوانب احتیاط برای اثر بیماری‌های پریودونتال در پره‌اکلامپسی باید رعایت گردد (۸). در مطالعه‌ی Horton که به صورت آینده‌نگر بر روی ۸۰۵ خانم انجام شد، مشخص گردید که زنانی که بیماری پریودونتال متوسط تا شدید داشتند، نسبت به گروه خفیف در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به پره‌اکلامپسی بودند (۹)؛ در حالی که در مطالعه‌ی Srinivas و همکاران در فیلادلفیا که به صورت هم‌گروهی بر روی ۳۱۱ بیمار دچار بیماری لته و ۴۷۵ بیمار بدون بیماری لته انجام شد، وجود رابطه بین عفونت پریودونتال و پره‌اکلامپسی رد شد (۱۰).

در مطالعه‌ی Lohsoonthorn و همکاران در تایلند که بر روی ۱۵۰ زن مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۱۵۰ زن سالم انجام شد، بعد از حذف عوامل مخدوش‌کننده هیچ رابطه‌ی بالینی معنی‌داری بین التهاب پریودونتال و پره‌اکلامپسی یافت نشد (۱۱). در مطالعه‌ی Khader و همکاران در کشور اردن بر روی دو گروه از زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی و سالم بدون فشار خون بالا، ارتباط

با وجود این که در این مطالعه تفاوت معنی‌داری از نظر وجود میکروب در دو گروه یافت نشد، ولی با توجه به اختلاف واضح بین دو گروه از نظر تعداد میکروب‌ها، اگر به علت هزینه‌ی فراوان تعداد محدودیت نداشت، به نظر می‌رسد که اگر تعداد آزمایشات افزایش می‌یافت تفاوت بین دو گروه معنی‌دار می‌شد. به هر شکل با توجه به تفاوت دیده شده، منطقی است که خانم‌های باردار در اوایل حاملگی از نظر وجود میکروب‌های پریوپاتوژن بررسی شوند و در جهت پیشگیری از بروز فشار خون حاملگی اقدامات پیشگیرانه‌ی لازم برای آن‌ها به عمل آید.

تشکر و قدردانی

از جناب آقای دکتر مهاجری مسؤول محترم آزمایشگاه تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی به دلیل تأمین هزینه‌های پایان‌نامه قدردانی می‌گردد.

معنی‌داری بین دو مورد فوق یافت نشد (۱۲). در چند مطالعه‌ی مشابه دیگر نیز موضوع بررسی شد. در بعضی از مطالعات ارتباط بین دو بیماری معنی‌دار بود و در بعضی از آن‌ها این ارتباط معنی‌دار نبود (۲۰-۱۳).

نتیجه‌گیری

مراقبت از زنان در سنین تولید مانند مراقبت از دندان‌ها ممکن است از عوارض دوران حاملگی پیشگیری کند. بنابراین مراقبت قبل از بارداری به عنوان استاندارد در مراقبت برای خانم‌های سنین باروری توصیه می‌شود. آموزش به مادران باردار در مورد اثر عفونت‌های لته و دهان در پیامدهای بارداری می‌تواند یک جزء مهم و حیاتی در ویزیت‌های قبل از بارداری باشد. همچنین درمان‌های پریدنتال باید در صورت لزوم در طی بارداری انجام شود. بنابراین تسهیل کردن شرایط جهت دسترسی ساده و آسان مادران باردار به امکانات دندانپزشکی ضروری به نظر می‌رسد.

References

- Gary F, Leveno K, Bloom S, Dwight J, Spong C. Williams Obstetrics. 23th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009. p. 761-8.
- Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. J Pregnancy 2011; 2011: 214365.
- Gerasimovska-Kitanovska B, Zafirovska K, Bogdanovska S, Lozance L. Risk factors and outcome of Preeclampsia. Prilozi 2010; 31(2): 17-25.
- Ruma M, Boggess K, Moss K, Jared H, Murtha A, Beck J, et al. Maternal periodontal disease, systemic inflammation, and risk for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2008; 198(4): 389-5.
- Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, Sprecher H, Ohel G. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. J Periodontol 2007; 78(4): 670-6.
- Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2008; 198(1): 7-22.
- Boggess KA, Lief S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. Obstet Gynecol 2003; 101(2): 227-31.
- Canakci V, Canakci CF, Canakci H, Canakci E, Cicek Y, Incec M, et al. Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: a case control study. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004; 44(6): 568-73.
- Horton AL, Boggess KA, Moss KL, Jared HL, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease early in pregnancy is associated with maternal systemic inflammation among African American women. J Periodontol 2008; 79(7): 1127-32.
- Srinivas SK, Sammel MD, Stamilio DM, Clothier B, Jeffcoat MK, Parry S, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: is there an association? Am J Obstet Gynecol 2009; 200(5): 497-8.
- Lohsoonthorn V, Kungsadelpipob K,

- Chanchareonsook P, Limpongsanurak S, Vanichjakvong O, Sutdhibhisal S, et al. Maternal periodontal disease and risk of preeclampsia: a case-control study. *Am J Hypertens* 2009; 22(4): 457-63.
12. Khader YS, Jibreal M, Al-Omiri M, Amarin Z. Lack of association between periodontal parameters and preeclampsia. *J Periodontol* 2006; 77(10): 1681-7.
13. Canakci V, Canakci CF, Yildirim A, Ingec M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol* 2007; 34(8): 639-45.
14. Siqueira FM, Cota LO, Costa JE, Haddad JP, Lana AM, Costa FO. Maternal periodontitis as a potential risk variable for preeclampsia: a case-control study. *J Periodontol* 2008; 79(2): 207-15.
15. Kunnen A, Blaauw J, van Doormaal JJ, van Pampus MG, van der Schans CP, Aarnoudse JG, et al. Women with a recent history of early-onset pre-eclampsia have a worse periodontal condition. *J Clin Periodontol* 2007; 34(3): 202-7.
16. Castaldi JL, Bertin MS, Gimenez F, Lede R. Periodontal disease: Is it a risk factor for premature labor, low birth weight or preeclampsia?. *Rev Panam Salud Publica* 2006; 19(4): 253-8. [In Spanish]
17. Oettinger-Barak O, Barak S, Ohel G, Oettinger M, Kreutzer H, Peled M, et al. Severe pregnancy complication (preeclampsia) is associated with greater periodontal destruction. *J Periodontol* 2005; 76(1): 134-7.
18. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Yu SM. Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(9): 605-15.
19. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1885-94.
20. Goldenberg RL, Culhane JF. Preterm birth and periodontal disease. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1925-7.

Relationship between Periopathogenic Microorganisms in the Placenta of Pregnant Women and Preeclampsia

Bahareh Arbabi MD¹, Fatemeh Mostajeran MD²

Abstract

Background: Preeclampsia is a pregnancy related hypertensive disorder with 7-10% prevalence which occurs after 20 weeks' gestation. Regarding the fact that preeclampsia is the second leading cause of maternal mortality after embolism, its prevention and treatment during prenatal care is of a high priority. According to the suggested association between infection and preeclampsia, periodontal infection, which is one of the most common chronic infectious disorders in humans, might be linked to preeclampsia. Thereby, the necessity of this study to confirm this relationship to reduce the preeclampsia prevalence is felt.

Methods: In this case-control study, the placental samples of 46 selected patients were collected immediately after cesarean section with a sterilized technique. From each individual, 4 placental samples were taken from the periphery and the center of both maternal and fetal sides. To make the study blind, a code was assigned to each sample. Afterwards, the samples were sent to the laboratory to be evaluated by qualitative polymerase chain reaction for the presence of five periopathogenic bacteria (actinomyces comitans, prevotella intermedia, porphyromonas gingivalis, treponema denticula, and tannerella forsythensis).

Findings: There was no significant difference in mean age, parity, and gravidity between two groups. There was no significant difference in five microorganisms between the two groups.

Conclusion: This study did not show any significant difference between preeclamptic and non-preeclamptic women with normal pregnancy regarding the periopathogenic bacterial profile of the placenta.

Keywords: Pre-eclampsia, Periodontal diseases, Placenta, Pregnant women

* This paper is derived from a specialty thesis No. 390058 in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Bahareh Arbabi MD, Email: bahareharb@yahoo.com