

نتایج ۱۱۱ مورد حاملگی در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک*

چکیده

لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) یک بیماری بافت همبند است که اغلب زنان در سنین باروری را مبتلا می‌کند. لوپوس و حاملگی متقابلاً یکدیگر را تحت تاثیر قرار می‌دهند و در این زمینه گزارشات متفاوتی وجود دارد. هدف از این مقاله گزارش نتایج ۱۱۱ مورد حاملگی در ۴۸ بیمار لوپوسی و مقایسه فرجام حاملگی‌های قبل و بعد از تشخیص بیماری در این افراد است.

پرونده یکصد بیمار مبتلا به لوپوس به روش گذشته نگر مورد بررسی قرار گرفت که در بین این بیماران ۵۶ بیمار مونث متاهل وجود داشت. پرونده ۴۸ بیمار حاوی اطلاعات کافی بود که به شرح زیر گزارش می‌شود:

در ۲۸ بیمار ۷۴ حاملگی قبل از تشخیص بیماری به وقوع پیوسته که منجر به ۶۷ زایمان طبیعی (۹۰ درصد) شده است، ۳ سقط عمدی و ۴ سقط خودبخودی در این گروه وجود داشته است. در ۲۱ بیمار، ۳۷ حاملگی بعد از تشخیص بیماری به وقوع پیوسته که تنها در ۱۱ مورد (۳۰ درصد) به زایمان طبیعی انجامیده است ($p < 0.0001$) و در ۱۳ مورد سقط خودبخودی ($p < 0.0005$) و ۴ مورد سقط عمدی ($p > 0.05$)، ۴ مورد مرده‌زایی ($p < 0.001$)، رخ داده و در ۵ مورد زایمان قبل از ترم انجام شده است. ($p < 0.0005$) نتیجه آنکه لوپوس بر نتیجه حاملگی در این سری بیماران اثر منفی گذاشته و تعداد سقط خودبخودی، مرده‌زایی و زایمان قبل از ترم در این بیماران نسبت به قبل از بروز بیماری افزایش یافته است، اما تعداد سقط عمدی قبل و بعد از تشخیص بیماری از نظر آماری تفاوتی نداشته است.

کلید واژه‌ها: ۱- لوپوس ۲- حاملگی ۳- سقط

دکتر محمد رضا شکیبی^۱
دکتر معصومه کرفی^۲
دکتر رویا ابهری^۳
دکتر عبدالرسول اکبریان^۴
دکتر جعفر فرقانی زاده^۵

* این مقاله در پنجمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران در اردیبهشت ماه ۱۳۷۳ به شکل سخنرانی ارائه شده است.

۱- استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمان، فلوی روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

۲- متخصص زنان و زایمان

۳- استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، فلوی روماتولوژی

۴- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، متخصص زنان و زایمان

۵- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، فوق تخصص روماتولوژی

مقدمه

لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) بیشتر زنان جوان را که در سنین باروری هستند، مبتلا می‌کند. اثرات متقابل بیماری و حاملگی و همچنین حاملگی بر جنین در مطالعات مختلفی به صورت گذشته نگر و معدودی مطالعات آینده نگر مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته است. (جدول ۴)

رخداد حاملگی و ختم آن می‌تواند سبب تجدید فعالیت یا آشکار شدن بیماری نهفته شود. فرجام (Outcome) حاملگی در بیماری لوپوس چندان خوشایند نیست، بطوریکه افزایش میزان سقط و زایمان زودرس حاصل تاثیر بیماری بر سیر بارداری بوده و مرده‌زایی، کمبود رشد داخل رحمی و لوپوس نوزادی حاصل تاثیر بیماری بر جنین است. آنچه مسلم است بیماری بر میزان باروری (Fertility) تاثیری ندارد. خطر مرگ و میر حاملگی برای مادر لوپوسی که قبلاً قابل ملاحظه بوده است با توجه به درمانهای اخیر بسیار کم و قابل چشم‌پوشی است. (۱،۲،۴،۵،۶)

از دست دادن جنین می‌تواند بدلیل مکانیسم‌های دیگری بجز فعالیت بیماری لوپوس، مانند وجود آنتی‌بادیهای آنتی فسفولیپیدی باشد، بطوریکه ارتباط وجود این آنتی‌بادیها با افزایش میزان مرگ و میر جنین در بیماران لوپوسی و غیر لوپوسی نشان داده شده است. (۵) از طرفی اندازه جفت در این بیماران کاهش یافته و تغییرات جفت شامل انفارکتوس جفت، هماتوم‌های داخل جفت، رسوب ایمونوگلوبولین و کمپلمان و افزایش ضخامت غشاء پایه تروفوبلاست ممکن است ایجاد شود، که همگی بر سلامت و زنده ماندن جنین تاثیر می‌گذارد. (۲)

هدف از این مقاله بررسی اثر بیماری بر فرجام حاملگی و گزارش نتایج ۱۱۱ حاملگی در ۴۸ بیمار لوپوسی و مقایسه حاملگی‌های قبل و بعد از تشخیص لوپوس نزد این افراد است.

روش بررسی

در این بررسی گذشته نگر پرونده ۱۰۰ بیمار که براساس

معیارهای ۱۹۸۳ انجمن روماتیسم آمریکا مبتلا به لوپوس بودند بررسی شد. این بیماران بین سالهای ۱۳۷۲-۱۳۶۵ به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان‌های شهید دکتر رهنمون و حضرت رسول اکرم (ص) و مطب شخصی (ج.ف.) مراجعه داشتند که از این تعداد ۵ نفر مذکر، ۳۹ نفر مونث مجرد و ۵۶ نفر مونث متأهل بودند. ۴۸ پرونده حاوی اطلاعات کافی از نظر وضعیت حاملگی بوده که این اطلاعات با تماس تلفنی یا مصاحبه حضوری با بیماران توسط (م.ک.) تأیید و تکمیل شد. زمان بروز علائم بالینی و مثبت شدن تست ANA (Antinuclear antibody) منبای شروع بیماری در نظر گرفته شد و حاملگی‌های قبل و بعد از آغاز بیماری مشخص گردید. در این مطالعه متغیرهای مورد بررسی شامل سن بیماران در زمان تشخیص، علائم بالینی و آزمایشگاهی و نتایج حاملگی قبل و بعد از تشخیص بیماری بود. تعاریف واژه‌های مورد استفاده در این مقاله عبارتند از:

- سقط خود بخودی (Spontaneous abortion): ختم

خود بخود حاملگی قبل از هفته بیستم حاملگی (۲)

- مرده زایی (Stillbirth): تولد نوزاد بعد از هفته بیستم حاملگی، بدون وجود علائم حیات در زمان تولد و بعد از آن (۲)

- زایمان زودرس (Preterm labour): تولد نوزاد زنده قبل از هفته ۳۷ حاملگی (۲)

- زایمان ترم (Term labour): تولد نوزاد زنده بین هفته‌های ۳۷-۴۳ حاملگی (۲)

- حاملگی از دست رفته (Pregnancy loss): مجموعه سقط‌ها و مرده زایی

- سقط عمدی (Induced abortion): موارد سقط جنایی و درمانی

نتایج

متوسط سن بیماران در زمان تشخیص $28/6 \pm 9/2$ سال بود. علائم مفصلی و جلدی شایع‌ترین تظاهرات بیماری بوده و گرفتاری کلیوی و خونی از نظر شیوع

در مراحل بعدی قرار داشتند. (جدول ۱)

علیرغم تشدید علائم بالینی، فشارخون بالا و پره اکلامپسی در نزد تعدادی از ۳۷ حاملگی پس از تشخیص بیماری خوشبختانه موردی از مرگ و میر مادر اتفاق نیفتاده است. در ۳۷ مورد حاملگی بعد از تشخیص بیماری، ۲ مورد پره اکلامپسی رخ داده است.

میزان بروز سقط خود بخودی بعد از تشخیص بیماری به نحو قابل ملاحظه‌ای نسبت به قبل از تشخیص لوپوس افزایش یافته است، بطوریکه از ۳۷ حاملگی بعد از تشخیص لوپوس ۱۳ مورد (۳۷ درصد) منجر به سقط خود بخودی شده است در حالیکه از ۷۴ حاملگی قبل از تشخیص لوپوس فقط ۴ مورد (۵ درصد) سقط خود بخودی رخ داده است ($p < 0.0005$). مرده‌زایی و زایمان قبل از ترم فقط در حاملگی بعد از تشخیص لوپوس مشاهده شده است. (جدول ۲)

در مجموع فرجام حاملگی در این مطالعه به وضوح تحت تاثیر بروز بیماری بوده است، بطوریکه از ۷۴ مورد حاملگی قبل از بیماری ۶۷ مورد (۹۰ درصد) به زایمان ترم رسیده اما از ۳۷ مورد حاملگی بعد از تشخیص بیماری تنها ۱۶ مورد (۴۳ درصد) به زایمان ترم رسیده است. (جدول ۳)

علائم بالینی	درصد	علائم آزمایشگاهی	درصد
آرتريت	۹۸	ANA	۱۰۰
بثورات پوستی	۴۴	anti DNA	۵۸
نفروپاتی	۳۳		
حساسیت به نور	۱۵	LE cell	۲۱
آنمی	۱۰		
زخم دهانی	۸	VDRL	۵
پریکاردیت	۶		
درگیری سیستم	۴		
عصبی مرکزی			

جدول ۱: درصد فراوانی علائم بالینی و آزمایشگاهی ۴۸ بیمار مبتلا به SLE در زمان تشخیص

در بیماران مورد بررسی تعداد حاملگی‌ها بعد از تشخیص بیماری نسبت به قبل آن کاهش یافته که احتمالاً بدلیل تعداد کافی فرزندان قبل از شروع بیماری و یا به توصیه پزشک معالج بوده است.

p Value	بعد از تشخیص لوپوس		قبل از تشخیص لوپوس		متغیر مورد بررسی
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
		۳۷		۷۴	تعداد حاملگی‌ها
<0.0005	۳۵	۱۳	۵	۴	سقط خود بخود
$>0.05^*$	۱۱	۴	۴	۳	سقط عمدی
<0.001	۱۱	۴		-	مرده‌زایی
<0.0005	۱۳	۵		-	زایمان زودرس
<0.0001	۳۰	۱۱	۹۰	۶۷	زایمان ترم

* Nonsignificant

جدول ۲- فرجام (outcome) حاملگی‌های قبل و بعد از تشخیص لوپوس

p Value	حاملگی بعد از تشخیص لوپوس (۳۷ مورد)		حاملگی قبل از تشخیص لوپوس (۷۴ مورد)		نتیجه حاملگی
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
<0.0001	۴۳	۱۶	۹۰	۶۷	زایمان ترم
<0.0001	۴۷	۲۱	۱۰	۷	از دست رفتن جنین

جدول ۳- مقایسه نوزاد زنده و حاملگی های از دست رفته
قبل و بعد از تشخیص بیماری لوپوس

بحث و نتیجه گیری

از آنجا که قربانیان بیماری لوپوس اکثراً "زنان جوان و در سنین باروری هستند، اثرات بیماری بر مادر، جنین و سیر حاملگی همیشه مورد سؤال بیماران و مورد علاقه پزشکان معالج بوده است. براساس آمارها و گزارشات موجود این بیماری هیچگونه تأثیری بر قدرت باروری زنان مبتلا ندارد و حتی در دوره های فعالیت بیماری نیز ممکن است حاملگی اتفاق بیفتد. در این مطالعه نیز موردی از ناباروری (Infertility) مشاهده نشده است.

بدلیل درمان های جدید، مرگ و میر لوپوس بدنبال حاملگی از حدود ۱۷ درصد در دهه ۱۹۵۰ به حدود ۱ درصد در دهه

۱۹۸۰ تقلیل یافته است و خوشبختانه در این مطالعه حاملگی منجر به فوت مادر نشدیم.

بطور کلی میزان از دست رفتن حاملگی (pregnancy loss) در بیماران مبتلا به لوپوس قبل و بعد از تشخیص بیماری بیشتر از افراد عادی است و در اکثر مطالعات این میزان بعد از تشخیص بیماری به مراتب بیشتر از میزان قبل از بروز بیماری بوده است.

تأثیر لوپوس بر فرجام حاملگی در یک بررسی کامل از نشریات پزشکی اخیراً مورد مطالعه قرار گرفته است و نتایج آنها در مطالعات آینده نگر، گذشته نگر و گروه های کنترل مقایسه شده است. (جدول ۴)

Study	Relation to SLE Diagnosis	No of Pregnancies	Fetal Wastage %	Preterm Birth %	Therap. Abortion %	No of Control P.
<i>A. Prospective</i>						
Devoe, 1979	After	13	15	23	23	0
Lockshin, 1984	After	33	24	33	24	0
Mintz, 1986	After	102	16	49	0	123
Lockshin, 1989	After	80	24	-	-	0
Nossent, 1990	Before	24	21	17	-	0
	After	39	15	19	-	
Wong, 1991	After	19	11	47	-	0
Petri, 1993	Before	324	18	6	6	
	After	157	27	24	13	566
<i>B. Retrospective</i>						
Mund, 1963	Before	81	14	-	-	0
	After	30	43	-	-	
Estes, 1965	Before	25	16	0	4	0
	After	79	28	6	4	
Moiee, 1970	After	11	27	36	9	0
Fraga, 1974	Before	183	23	-	-	228
	After	42	41	-	-	
Grifor, 1977	Before	73	25	-	-	0
	After	64	39	23	11	
Zurier, 1978	After	33	33	0	7	0
Tozman, 1980	After	24	8	-	25	0
Hayslet, 1980	After	56	18	4	18	0
Houser, 1980	After	18	17	17	6	0
Zulman, 1980	After	34	9	-	29	0
Fine, 1981	After	58	22	24	22	0
Jungers, 1982	Before	69	14	6	6	0
	After	26	12	12	12	
Varner, 1983	After	38	8	-	11	0
Imbascia, 1984	After	26	31	38	8	
Gimovsky, 1984	Before	31	26	0	29	0
	After	77	39	57	16	
Bobrie, 1987	Before	146	11	3	4	0
	After	53	9	9	28	
Menxhan, 1987	After	22	14	-	18	0
Simpouiou, 1988	Before	81	10	5	-	267
	After	14	14	7	-	
McHugh, 1989	Before	84	10	-	-	100
	After	47	34	-	-	
Shakibi, 1994	Before	74	10		4	0
et al	After	37	47	13	11	

جدول شماره ۴- بررسی فرجام حاملگی در بیماری لوپوس براساس گزارشات مختلف منتشر شده در این زمینه (۴) و مقایسه نتایج بدست آمده از مطالعه اخیر با منابع مذکور

REFERENCES

- 1- Dafna D. Gladman - murray B. urowitz; systemic lupus erythematosus: clinical features in: primer on the rheumatic diseases, 10th ed., Edited by Schumacher R., Arthritis Found 1993 pp: 1930
 - 2- Gary F., Cunningham et al, Connective tissue disorders in: Williams obstetrics 19th ed., Appleton and Lange, 1993, pp: 1229 - 36
 - 3- Hans C., Nossent and Tom J.G., Swaak; Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy J. Rheumatol. 1990; 17: 771 - 6
 - 4- Michelle petri and Jill allbriton; Fetal outcome of lupus pregnancy: a retrospective case - control study of the Hopkins lupus cohort; J Rheumatol 1993; 20: 650 - 6
 - 5- Neil J. Mchugh, Pual A. Reilly, and Linda A. Mchugh; Pregnancy outcome and Autoantibodies in connective tissue disease; J Rheumatol. 1989; 16: 42 - 46
 - 6- Peter H. Schur. Clinical features of SLE in : Textbook of Rheumatology; 4th. ed.; Edited by william N. Kelly; W.B. Saunders 1993, pp: 1034
- در مطالعه اخیر Hopkins شیوع از دست رفتن حاملگی ۱۹ درصد قبل از تشخیص، ۲۷ درصد بعد از تشخیص بیماری و ۸ درصد در گروه کنترل بوده است.^(۴) ($p < 0.00001$) سقط خود بخودی و مرده زایی مهمترین علل از دست رفتن حاملگی هستند. یافته‌های مطالعه با اطلاعات سایر محققین همسوئی دارد. در مطالعات مختلف در مقایسه با گروه کنترل زایمان قبل از ترم در بیماران لوپوسی قبل و بعد از تشخیص بیماری به مراتب بیشتر از قبل از شروع لوپوس است. در مطالعه Hopkins زایمان قبل از ترم پیش از تشخیص لوپوس ۶ درصد و بعد از تشخیص ۲۴ درصد بوده است. ($p < 0.0001$) در حالیکه این میزان در گروه کنترل ۴ درصد بوده است. ($p < 0.0001$)^(۴)
- بجز فعالیت بیماری که ممکن است در ازدست رفتن حاملگی نقش داشته باشد وجود نفريت لوپوسی و حضور آنتی بادی‌های ضد فسفولیپیدی از مهمترین عوامل موثر بر فرجام حاملگی می باشند.^(۲،۳،۴،۵) که بدلیل عدم دسترسی به امکانات، وجود این آنتی بادی‌ها در بیماران ما بررسی نشده است. همچنین اثرات حاملگی بر روند بیماری لوپوس و عوارض نوزادی در این مطالعه مد نظر نبوده است.
- بطور خلاصه، در این بررسی گذشته نگر بیماری لوپوس بر فرجام حاملگی اثر منفی داشته و در این گروه از بیماران لوپوسی، سقط خود بخودی، مرده زایی و زایمان زودرس بیشتر از حاملگی‌های قبل از تشخیص بیماری بوده است.

OUTCOME OF 111 PREGNANCIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

M.R. Shakibi ,M.D.¹ M. Korfi ,M.D.² R. Abhari ,M.D.³

A.R. Akbarian ,M.D.⁴ J. Forghanizadeh ,M.D.⁵

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a disease which affects young females in reproductive ages. This disease and pregnancy have adverse effects on each other. In this regard there are different reports in literatures.

The objective of this article is to report the outcome of 111 pregnancies in 48 patients with SLE and comparison of the outcome before and after diagnosis of the disease.

The medical records of 100 consecutive patients with diagnosis of SLE were reviewed. 56 patients were married females. In 48 patients we had enough informations from medical records or could contact them to obtain the necessary informations.

In 28 patients 74 pregnancies had been occurred before diagnosis of SLE with 67 (90%) full term deliveries. In 21 patients 37 pregnancies had been occurred after diagnosis of SLE with only 11 (30%) full term deliveries ($p<0.0001$). There were 4 spontaneous and 3 induced abortions in pregnancies before diagnosis and 13 spontaneous ($p<0.0005$) and 4 induced abortions after diagnosis of SLE ($p>0.05$). After diagnosis of SLE there were 4 stillbirth ($p<0.001$) and 5 premature deliveries($p<0.0005$).

In conclusion, SLE has had adverse effects on pregnancy outcomes in this series of patients and the number of spontaneous abortions, stillbirths and premature deliveries have been more common after diagnosis of SLE than before diagnosis.

Key words : 1- Lupus 2-Pregnancy 3- Abortion

1- Assistant Professor of Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Fellow of Rheumatology - Iran University of Services Medical and Health Services

2- Obstetrician & Gynecologist

3- Assistant Professor of Iran University of Medical Sciences and Health Services, Fellow of Rheumatology

4- Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Iran University of Medical Sciences and Health Services

5- Associate Professor of Rheumatology, Iran University of Medical Sciences and Health Services