

گزارش تازه‌ترین دستاورد تشخیص مولکولی و بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی اوره‌آ پلاسما اوره آلپتیکوم و نیسریا گونوره‌آی جدا شده از ترشحات سرویکس زنان نابارور مراجعه کننده به درمانگاه زنان مرکز آموزشی - درمانی شهدای تجریش تهران

دکتر مهدی گودرزی^۱، دکتر معصومه نویدی‌نیا^{۲*}، دکتر مریم افراخته^۳، دکتر احمدرضا باغستانی^۴

۱. دانشیار گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار باکتری‌شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات سلامت مردان و بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت مردان و بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. دانشیار گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات فیزیوتراپی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۳

خلاصه

مقدمه: نیسریاها و اوره‌آ پلاسماها، از مهم‌ترین باکتری‌های عامل عفونت ژنیتال و ناباروری محسوب می‌شوند. مطالعه حاضر با هدف جستجوی این دو پاتوژن در ترشحات سرویکس زنان نابارور با تأکید بر روش‌های مولکولی و تعیین ژن‌های مقاومت دارویی مرتبط با آزیترومایسین و سیپروفلوکساسین انجام شد.

روش کار: در این مطالعه توصیفی، نمونه‌های اندوسرویکال حاصل از ترشحات سرویکس ۱۳۵ زن نابارور و ۱۳۵ زن سالم مراجعه کننده به بیمارستان شهدای تجریش از مهر ۱۳۹۷ لغایت شهریور ۱۳۹۸ مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) انجام شد. جهت بررسی رابطه بین عفونت و ناباروری در افراد از آزمون کای دو استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میزان شیوع نیسریا گونوره‌آ و اوره‌آ پلاسما اوره آلپتیکوم در گروه مورد در مقایسه با گروه کنترل قابل توجه و معنی‌دار بود ($p \leq 0/05$). بر اساس آزمون کای دو، بین عفونت و ناباروری در افراد ارتباط معنی‌داری مشاهده شد ($p \leq 0/05$). شیوع مقاومت به آزیترومایسین اوره‌آ پلاسما اوره آلپتیکوم و نیسریا گونوره‌آ به ترتیب ۳۵ مورد (۴۸/۶٪) و ۷ مورد (۵۸/۳٪) بود. مقاومت در برابر سیپروفلوکساسین در نیسریا گونوره‌آ ۳ مورد (۲۵٪) و در اوره‌آ پلاسما اوره آلپتیکوم ۶۴ مورد (۶۸/۸٪) گزارش شد. بالاترین میزان شیوع ژن‌های مقاومت در هر دو باکتری مربوط به $gyrA$ و $mtrR$ بود. **نتیجه‌گیری:** مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌های مورد مطالعه نشان‌دهنده مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها، گسترش ساختارهای ژنی مقاومت به آنتی‌بیوتیک و انتقال ژنتیکی در بین جمعیت‌ها است. جهت درمان قطعی و عدم بروز مقاومت در سویه‌های پاتوژن، تعیین الگوی مقاومت باکتری‌ها جهت پیگیری روند مقاومت ضروری است.

کلمات کلیدی: اوره‌آ پلاسما اوره آلپتیکوم، زنان نابارور، عوامل ناباروری، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، نیسریا گونوره‌آ

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر معصومه نویدی‌نیا؛ مرکز تحقیقات سلامت مردان و بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن:

۰۲۱-۲۲۷۲۱۱۵۱؛ پست الکترونیک: dr.navidinia@sbm.ac.ir

مقدمه

از جمله مسائل چندبُعدی و پیچیده جوامع انسانی، جمعیت و مسائل مربوط به آن است که تحت تأثیر عوامل اقتصادی، اجتماعی، فرهنگی و سیاسی قرار می‌گیرد، زیرا یکی از اجزای اصلی رشد جمعیت باروری است که تحقیقات گسترده و دامنه‌داری در زمینه شناخت عوامل مؤثر بر آن در ایران و خارج از ایران صورت گرفته است. در واقع پدیده باروری به‌عنوان مهم‌ترین پدیده تعیین‌کننده نوسانات جمعیتی باعث شده که مطالعات مربوط به آن نسبت به سایر پدیده‌های جمعیتی از اهمیت قابل توجهی برخوردار باشد. اندازه‌گیری و شناخت سطح باروری و عوامل مؤثر در ناباروری در پیش‌بینی‌های جمعیتی که اساس و زیربنای توسعه اقتصادی - اجتماعی و از شاخص‌های کلان و مهم در برنامه‌ریزی به‌شمار می‌آید، نقش دارد (۱).

یکی از مسائلی که همیشه باعث نگرانی می‌شود، ناباروری یا عدم توانایی زن یا مرد در فرزندآوری است. طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت (WHO)، به عدم وقوع بارداری با وجود ۱۲ ماه مقاربت صحیح و بدون استفاده از روش‌های جلوگیری، ناباروری اطلاق می‌شود. در حقیقت نازایی نشان‌دهنده عدم توانایی زوجین در باروری است. در این حالت است که زوجین باید نزد متخصص ناباروری بروند تا وضعیت خود را بررسی کنند. پیشگیری و درمان مناسب ناباروری از ارکان بهداشت باروری محسوب می‌شود. آثار و عواقب روانی و اجتماعی متعددی به‌دنبال ناباروری روی می‌دهد. بحرانی که شایستگی، کفایت و توانایی زوجین را مورد سؤال قرار می‌دهد (۲-۴). تحقیقات متعدد نشان داده‌اند که عفونت‌های باکتریایی ناشی از اوره آپلازما، اوره آلیتیکوم و نیسریا گونوره آ از عوامل ایجاد ناباروری محسوب می‌شوند (۴).

گزارش‌ها و آمارهای متفاوتی در مورد میزان شیوع اوره آپلازماهای تناسلی وجود دارد؛ به‌طوری‌که در مقالات مختلف شیوع اوره آپلازما اوره آلیتیکوم از ۴۱-۲٪ در نمونه‌های مایع منی مردان نابارور ذکر شده است (۵-۸). علت اصلی این محدوده وسیع، تفاوت در استفاده از روش‌ها و تست‌های تشخیصی است که جهت بررسی

جمعیت‌های مختلف مورد مطالعه به‌کار رفته است (۹). از آنجایی که گونه‌هایی از اوره آپلازما به‌طور طبیعی در مجرای ادراری تناسلی کلونیزه می‌شوند، تعیین نقش اصلی این ارگانیزم در بروز بیماری در افراد دشوار است؛ اما نقش اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در ایجاد پیلونفریت، عفونت ادراری غیرگونوککی، سقط خودبه‌خودی یا تولد زودرس به اثبات رسیده است (۱۰). همچنین این باکتری حتی در عدم حضور لوکوسیتواسپرمی با تولید انواعی از گونه‌های واکنشگر اکسیژن مرتبط است (۱۱). اوره آپلازما اوره آلیتیکوم مانع از مرحله لانه‌گزینی بلاستوسیت با تولید نورآمینیداز شده و باعث مسمومیت تخمک می‌گردد. این باکتری با ایجاد تغییراتی در pH ناحیه واژن موجب بروز اختلال در خصوصیات فیزیولوژیک مایع واژن، سقط جنین، کاهش تعداد، کارایی اسپرم و نیز نفوذپذیری اسپرم می‌شود. همچنین با تولید O_2 و H_2O_2 باعث آسیب غشای سلولی می‌شود و به‌واسطه رهایی آنزیم اوره آز موجب تولید آمونیاک و نابودی اسپرم‌ها می‌گردد. از این رو اوره آپلازما اوره آلیتیکوم می‌تواند از عوامل ناباروری محسوب شود (۷). عوارض ناشی از عفونت‌های گونوککی نیز ممکن است ناباروری را به‌دنبال داشته باشد. نیسریا گونوره آ موجب تغییر در کیفیت اسپرم شده و عفونت مزمن ناشی از آن می‌تواند باعث انسداد لوله‌های منی بر و یا وزیکول‌های مایع منی گردد (۱۲). در دو دهه گذشته عفونت ناشی از این باکتری کاهش یافته و جای خود را به عفونت با باکتری‌های خطرناک‌تر داده است، ولی هنوز هم به‌عنوان یک بیماری آمیزشی مهم با عوارض متعدد در زنان محسوب می‌گردد. گونوکک از طریق پیلی به پروتئین اسپرم متصل شده و از طریق اسپرم می‌تواند به زنان منتقل شود. علاوه بر این می‌تواند موجب بروز عفونت مجرای ادراری شود و در صورت عدم درمان به سایر نقاط دستگاه تناسلی سرایت می‌کند. نیسریا گونوره آ می‌تواند در زنان باعث بیماری التهابی لگن، انسداد لوله‌ها و در نتیجه نازایی شود. گونوکک در مردان سبب ایجاد سوزش ادرار و ترشح چرکی از مجرای ادراری می‌شود که متعاقباً عفونت حاد اپی‌دیدیم و پروستات را نیز به‌همراه دارد. در موارد درمان نشده انسداد اپی‌دیدیم روی

نفر دارای باکتری اوره آپلازما اوره آلیتیکوم بودند و در گروه کنترل از ۱۰ نفر، تنها ۳ نفر دارای باکتری مذکور بودند، با استفاده فرمول حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت و با در نظر گرفتن سطح $\alpha=0/05$ و $\beta=0/1$ ، حجم نمونه ۱۲۱ نفر به دست آمد که با در نظر گرفتن ۲۰٪ ریزش احتمالی، ۱۵۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفت که تنها ۱۳۵ مورد واجد شرایط مطالعه بودند.

نمونه‌گیری و انجام کشت

از هر فرد ۲ نمونه سواب (سواب داکرون) اندوسرویکال به منظور بررسی از نظر آلودگی با نیسریا گونوره آ و اوره آپلازما اوره آلیتیکوم توسط پرسنل آموزش دیده مامایی یا پرستاری جمع‌آوری شد و مشخصات بیماران، علائم بالینی، طول مدت ناباروری و سابقه سقط جنین ثبت گردید. نمونه‌ها در محیط ترانسپورت به آزمایشگاه منتقل شدند. یک سواب جهت کشت و انجام آزمایش‌های میکروبیولوژی و دیگری جهت انجام تست‌های مولکولی در نظر گرفته شد. نمونه‌ها در ظرف‌های دربیچ‌دار حاوی سالیین فسفات بافر (PBS)^۱ قرار گرفته و پس از انتقال به آزمایشگاه تا زمان انجام تست‌های مولکولی در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره گردید. یک سواب جهت کشت در محیط ترانسپورت تایوگلیکولات برات^۲ قرار داده شد و در کوتاه‌ترین زمان ممکن به آزمایشگاه انتقال یافت. سواب تهیه شده از اندوسرویکس به منظور کشت روی محیط‌های تایر مارتین^۳ اصلاح شده و شکلات آگار^۴ کشت داده شد و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در حضور ۱۰-۵٪ دی اکسیدکربن در داخل کندل جار انکوبه گردید. پس از ۴۸-۲۴ ساعت انکوباسیون، محیط‌های کشت از نظر وجود کلنی مورد بررسی قرار گرفت. باکتری نیسریا گونوره آ به کمک تست‌های آزمایشگاهی استاندارد شامل مورفولوژی کلنی (کلنی‌های برآمده ۱-۰/۵ میلی‌متر قطر، شفاف و شبیه قطره شبنم)، رنگ‌آمیزی گرم (مشاهده دیپلوکوک‌های گرم منفی

می‌دهد و اگر دوطرفه باشد، تعداد اسپرم مرد به صفر می‌رسد که اصطلاحاً آن را آزواسپرمی می‌گویند. بسته به محل عفونت، عوارض ناشی از آن می‌تواند متفاوت باشد. مهم‌ترین مسأله در رابطه با عفونت‌های گونوککی، وجود حاملین بدون علامت است؛ به طوری که در حدود ۱۶٪ از مردان آلوده و ۸۶٪ از زنان آلوده، بدون علامت هستند (۱۳، ۱۴).

با توجه به نقش این دو پاتوژن در عفونت‌های تناسلی زنان و بالا بردن احتمال ناباروری در آنها، مطالعه حاضر با هدف جستجوی این دو پاتوژن در ترشحات سرویکس زنان نابارور در مقایسه با گروه کنترل انجام شد. همچنین زن‌های مقاومت دارویی مرتبط با آزیترومایسین و سیپروفلوکسازین در اوره آپلازما اوره آلیتیکوم و نیسریا گونوره‌ای جدا شده از ترشحات سرویکس زنان نابارور تعیین گردید.

روش کار

در این مطالعه توصیفی، نمونه‌های حاصل از ترشحات سرویکس ۱۳۵ زن نابارور (گروه مورد) و ۱۳۵ زن سالم (گروه کنترل) مراجعه کننده به بیمارستان شهدای تجریش در یک بازه زمانی یک‌ساله (مهر ۱۳۹۷ لغایت شهریور ۱۳۹۸) پس از نمونه‌گیری در فریزر ۷۰- تا زمان انجام آزمایش نگهداری شدند. معیار ورود افراد طبق نظر یک متخصص زنان و زایمان بر مبنای عملکرد کلی جنسی و معیار درجه‌بندی افسردگی هامیلتون صورت گرفت. مهم‌ترین معیارهای ورود به پژوهش شامل: سپری شدن حداقل یک‌سال از ازدواج (طبق تعریف علمی ناباروری به عدم باروری بدون استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری یک زوج بعد از یک‌سال تماس جنسی منظم اطلاق می‌شود) و مسجل شدن سابقه عفونت بود. قبل از انجام مصاحبه در مورد اهمیت و هدف از انجام پژوهش به شرکت‌کنندگان توضیح داده شده و پس از جلب اطمینان و اعتماد آنان در محرمانه بودن مصاحبه و آزاد بودن برای خروج از مطالعه در هر زمان و رعایت نکات اخلاقی، مصاحبه در محیطی آرام و خصوصی و با سؤالات باز انجام شد.

به منظور تعیین حجم نمونه، با توجه به اینکه در نمونه کمکی (پایلوت) در گروه مورد (افراد نابارور) از ۱۰ نفر، ۵

¹ Phosphate-Buffered Saline Powder .PH=7/4, 72776-500ML

² Thioglycolate Broth Granulado 500 g MERCK - 1081900500

³ MTM-Thayer Martin Agar Base 500 g MERCK-1107280500

⁴ Granulado -500 g MERCK (Base) Blood Agar - 1108860500

با کاهش خطر آلودگی همراه است. از دیگر مزیت‌های عمده روش‌های مولکولی، کوچک‌سازی، استانداردسازی و قابل حمل بودن دستگاه‌ها است (۱۷). حتی تشخیص عوامل بیماری‌زا می‌تواند در محل بستری بیمار انجام شود. از این رو از روش‌های مولکولی در این مطالعه برای شناسایی دقیق باکتری‌های مورد نظر و الگوی مقاومت ژنی آنها استفاده شد.

آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه در این پژوهش، داروهایی بودند که به صورت روتین در درمانگاه زنان بیمارستان شهدای تجریش مورد استفاده قرار می‌گرفت و به علت گزارش چند مورد شوک آنافیلاکسی در سطح کشور ناشی از مصرف سفتریاکسون، تصمیم بر این شد که مقاومت دارویی آنتی‌بیوتیک‌هایی که به طور متداول و معمولاً با شرایط دارویی کشور برای بیماران در درمانگاه زنان و ناباروری بیمارستان شهدای تجریش تجویز می‌شد، بررسی گردد. به دلیل دقت و حساسیت بالای روش مولکولی نسبت به محیط کشت (همانطوری که در بالا ذکر گردید)، جهت ارزیابی میزان مقاومت باکتری‌ها از روش PCR استفاده گردید.

استخراج DNA و انجام PCR

روش استخراج ژنوم باکتری با استفاده از کیت استخراج^۸، بر طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گردید. سپس با روش PCR، شناسایی ژن‌های اختصاصی هر ارگانسیم صورت گرفت. توالی پرایمرها با اطلاعات توالی نوکلئوتیدی موجود در ژن بانک بلاست چک گردید. محصولات PCR را بر روی ژل آگاروز^۹ ۱٪ با بفر (TBE) یا تریس بورات ای دی تی آ الکتروفورز شده و سپس ژل با رد سیف رنگ شد. پس از پایان الکتروفورز، با دستگاه ژل داک^{۱۰} و در طول موج ۲۸۰ نانومتر از نظر وجود باندهای هدف در کنار مارکر مولکولی و کنترل مثبت و منفی مورد بررسی قرار گرفت. شرایط واکنش PCR در دستگاه ترموسایکلر^{۱۱} به قرار زیر بود:

درون سلولی یا خارج سلولی در اسمیر مستقیم از سرویکس و کشت مستقیم، تست اکسیداز مثبت^۱، تست سوپراکسول مثبت^۲ و تست تجزیه کربوهیدرات مصرف گلوکز^۳ و عدم مصرف مالتوز^۴ تأیید نهایی شد. برای جدا کردن اوره‌آپلازما اوره آلیتیکوم نمونه‌ها پس از عبور از فیلترهای ۰/۴۵ میکرون در محیط‌های اختصاصی کشت داده شدند. از محیط کشت آبگوشت اوره^۵ و اوره آگار^۶ استفاده شد. در محیط کشت آبگوشت اوره^۷ حاوی پپتون، سرم اسب، پنی‌سیلین و لینکومیسین، نمک، فنل رد به‌عنوان اندیکاتور، اوره، آب مقطر، بافر) باکتری رشد کرده و باعث تغییر رنگ محیط از قرمز به زرد گردید که ناشی از هیدرولیز اوره توسط باکتری و اسیدی شدن محیط بوده که برای این باکتری تست تشخیصی بود. پس از بررسی و حصول نتایج کشت نمونه‌های گروه مورد و گروه کنترل، برای تأیید دقیق‌تر رشد باکتری از محیط اوره آگار استفاده گردید. رؤیت کلنی‌های بسیار کوچک اوره پس از ۴-۵ روز با کمک میکروسکوپ به‌عنوان کلنی‌های اوره‌آ پلازما اوره آلیتیکوم در نظر گرفته شد (۱۵-۱۲). روش‌های تشخیصی سنتی مانند روش‌های فنوتیپیک، شیمیایی و ویژگی‌های سرولوژیکی هنوز برای تشخیص بسیاری از بیماری‌های عفونی استفاده می‌شود. روش‌های مختلف مولکولی می‌توانند عوامل بیماری‌زایی و ژن مقاومت ضد میکروبی را با سرعت و دقت بالاتر تشخیص دهند و با کاهش طول مدت بستری بیماران به‌دنبال درمان مؤثر در بیمارستان، هزینه‌های درمانی و میزان مرگ‌ومیر آنها کاهش می‌یابد. روش‌های مولکولی از حساسیت بالایی در تشخیص باکتری‌های غیرقابل کشت و یا سخت رشد مانند نیسریاها و اوره‌آ پلازما برخوردار می‌باشند. آزمایش‌های مولکولی با حجم و مقادیر بسیار کم نمونه قابل انجام است که این امر حساسیت و توان انجام آزمایش را بهبود می‌بخشد. از طرفی سادگی انتقال نمونه

¹ Oxidase Discs DD018, HIMEDIA

² The Superoxol test, Merck & Co., Inc., Rahway, N.J.

³ Glucose Broth, HIMEDIA M860

⁴ Phenol Red Maltose Broth, HIMEDIA M276

⁵ UREA BROTH -500 g MERCK -1084830500

⁶ Urea agar - 500 g MERCK (base 1084920500)

⁷ Urea Broth -500 g 1084830500

⁸ Merion DNA Bacteria Kit (100) Cat. No. / ID: 69525

⁹ UltraPure™ Agarose 500g-16500500

¹⁰ Gel doc UVP MultiDoc- It™ Gel Imaging System with Side Doors, UV Transilluminator

¹¹ Mastercycler® nexus - Cyclers, PCR - Eppendorf Internationa

دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، آنیلینگ در دمای متغیر (۵۸-۵۰ درجه سانتی‌گراد) برحسب ژن ۳۰ ثانیه و سنتز در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۱ دقیقه) و در نهایت سنتز نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه انجام گردید (۱۷-۱۴).

حجم نهایی واکنش ۵۰ میکرولیتر بود که حاوی ۱۰۰ نانوگرم DNA الگو، ۰/۴ میلی‌مولار (دزوکسی نوکلئوتید تری فسفات)، بافر^۱ PCR x ۱، ۲ میلی‌مولار MgCl₂، ۰/۱ میکرومولار از هر پرایمر (جدول ۱) و ۲/۵ واحد تک پلیماز آماده گردید. ابتدا دناتوراسیون در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۵ دقیقه، ۳۰ سیکل (دوب در

جدول ۱- توالی‌های پرایمر ژن‌های مرتبط با مقاومت در اوره آپلازما اوره آلیتیکوم و نیسریا گونوره آ جدا شده از ترشحات سرویکس زنان نابارور

اندازه (جفت باز)	دمای آنیلینگ	توالی	نام پرایمر	
۸۹۸	۵۸	TACCCTTAAGTTGGGGATAA ACTATATTTCTATAGCGTCGCA	16S	اوره آپلازما اوره آلیتیکوم
۶۹۴	۵۸	GCC TCG CGG CTT GGC TA GGCGCAGACGGTTACTTAAGCAGGA	16S	نیسریا گونوره آ
۳۸۰	۵۲	GCCAATCAACAGGCATTCTTA GTTGGAACAACGCGTCAAAC	mtrR	
۶۴۵	۵۰	CTTCGATAGTTTATTAATATTAGT TCTAAAAAGCATGTAAGAGAA	ermA	
۶۳۹	۵۵	AGTAACGGTACTTAAATTGTTTAC GAAAAGGTACTCAACCAAATA	ermB	آزیترومایسین
۶۴۲	۵۲	GCTAATATTGTTTAAATCGTCAAT TCAAAACATAATATAGATAAA	ermC	
۴۶۶	۵۵	CGGGTCAGCACTTTACTATTG GGACCTACCTCATAGACAAG	ermF	
۳۳۶	۵۵	TTGCTGCTTTCGAAAACGG CTGATGGTAAAACACTTGG	gyrA	
۳۰۹	۵۵	CCTGGTAAATTAGCTGACTG TTCGAATATGACTGCCATC	gyrB	
۳۱۰	۵۵	ACGCAATGAGTGAATTAGG CACTATCATCAAAGTTTGGAC	parC	سیپروفلوکساسین
۳۱۳	۵۵	ATGGGCGGAAAATTAACGC CTTGGATGTGACTACCATCG	parE	

یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۷ نفر (۵/۲٪) از گروه مورد با هر دو باکتری ذکر شده آلودگی داشتند. در گروه مورد ۳۹ نفر (۲۸/۹٪) و در گروه شاهد ۱۲۴ نفر (۹۱/۸۵٪) آلوده نبودند. مشخصات دموگرافیک زنان نابارور (گروه مورد) و گروه کنترل در جدول ۲ گزارش شده است.

این پژوهش بر اساس مجوز کد اخلاق به شماره IR.SBMU.RETECH.REC.1395.660 انجام گرفته است. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

¹ Invitrogen™, Carlsbad, CA.

جدول ۲- ویژگی‌های دموگرافیک زنان نابارور (گروه مورد) و گروه کنترل مراجعه کننده به درمانگاه مرکز آموزشی- درمانی شهدای تجریش تهران

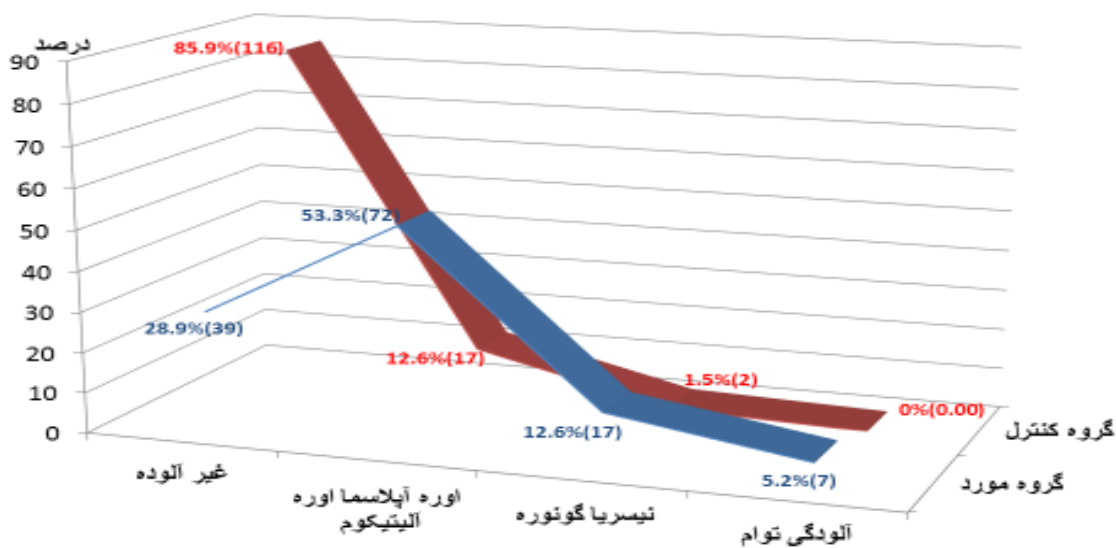
ویژگی‌های دموگرافیک	گروه مورد	گروه کنترل	جمع	سطح معنی‌داری
سن	۱۸-۲۴	۳ (۲/۲)	۸ (۳)	
	۲۵-۳۴	۴۶ (۳۴/۱)	۹۰ (۳۳/۳)	
	۳۵-۴۴	۴۲ (۳۱/۱)	۸۱ (۳۰/۰)	۰/۸۷۹
	۴۵-۵۴	۲۹ (۲۱/۵)	۶۳ (۲۳/۳)	
	۵۵-۶۴	۱۳ (۹/۶)	۲۵ (۹/۳)	
	بیش از ۶۵	۲ (۱/۵)	۱ (۰/۷)	۳ (۱/۱)
میزان تحصیلات	زیر دیپلم	۱۱ (۸/۱)	۲۶ (۹/۶)	
	دیپلم	۴۲ (۳۱/۱)	۸۷ (۳۲/۲)	
	کاردان	۷ (۵/۲)	۸ (۵/۹)	۱۵ (۵/۶)
	کارشناس	۴۴ (۳۲/۶)	۳۹ (۲۸/۹)	۸۳ (۳۰/۷)
	فوق لیسانس	۲۸ (۲۰/۷)	۲۷ (۲۰/۰)	۵۵ (۲۰/۴)
	دکتر	۳ (۲/۲)	۱ (۰/۷)	۴ (۱/۵)
بیماری	بدون بیماری	۷۵ (۵۵/۶)	۱۲۴ (۹۱/۹)	۱۹۹ (۷۳/۷)
	قلبی - عروقی	۸ (۵/۹)	۲ (۱/۵)	۱۰ (۳/۷)
	دیابت	۵ (۳/۷)	۱ (۰/۷)	۶ (۲/۲)
	سرطان	۱ (۰/۷)	۱ (۰/۷)	۲ (۰/۷)
	کلیه	۱ (۰/۷)	۱ (۰/۷)	۲ (۰/۷)
	بیماری خونی	۲ (۱/۵)	۲ (۱/۵)	۴ (۱/۵)
	آلرژی	۱۳ (۹/۶)	۱ (۰/۷)	۱۴ (۵/۲)
	چند بیماری	۹ (۶/۷)	۱ (۰/۷)	۱۰ (۳/۷)
	سایر	۲۱ (۱۵/۶)	۲ (۱/۵)	۲۳ (۸/۵)
وضعیت اشتغال	بیکار	۱ (۰/۷)	۴ (۳/۰)	۵ (۱/۹)
	کارمند	۵۶ (۴۱/۲)	۴۷ (۳۴/۸)	۱۰۳ (۳۸/۱)
	دانش‌آموز	۲ (۱/۵)	۵ (۳/۷)	۷ (۲/۶)
	خانه‌دار	۷۴ (۵۴/۴)	۷۱ (۵۲/۶)	۱۴۷ (۵۴/۴)
	سایر	۳ (۲/۲)	۸ (۵/۹)	۱۱ (۳/۰)
مصرف سیگار	عدم مصرف	۱۱۸ (۸۷/۴)	۹۸ (۷۲/۶)	۲۱۶ (۸۰/۰)
	مصرف مداوم	۱۱ (۸/۱)	۳۲ (۲۳/۷)	۴۳ (۱۵/۹)
	مصرف غیرمداوم	۶ (۴/۴)	۵ (۳/۷)	۱۱ (۴/۱)
در معرض سیگار	بله	۳۶ (۲۶/۷)	۴۷ (۳۴/۸)	۸۳ (۳۰/۷)
	خیر	۹۹ (۷۳/۱)	۸۸ (۶۵/۲)	۱۸۷ (۶۹/۳)
دارای بارداری (گراوید)	بله	-	۱۲۵ (۹۲/۶)	۱۲۵ (۹۲/۶)
	خیر	-	۱۰ (۷/۴)	۱۰ (۷/۴)
تعداد فرزند زنده (پارا)	۴ فرزند	۳ (۲/۲)	۳ (۲/۲)	
	۳ فرزند	-	۵ (۳/۷)	
	۲ فرزند	-	۸۹ (۶۵/۹)	
	۱ فرزند	-	۳۸ (۲۸/۱)	
سال‌های ناباروری*	۱-۳ سال	۱۰۱ (۷۴/۸)	-	۱۰۱ (۷۴/۸)
	۴-۷ سال	۳۱ (۲۳/۰)	-	۳۱ (۲۳/۰)
	بالای ۷ سال	۳ (۲/۲)	-	۳ (۲/۲)

. / ۰۰۰	۱۵۷ (۵۸/۱)	۳۶ (۲۶/۷)	۱۲۱ (۸۹/۶)	بله	مبتلا به عفونت STD بوده است.
	۱۱۳ (۴۱/۹)	۹۹ (۷۳/۳)	۱۴ (۱۰/۴)	خیر	تعداد (درصد)
. / ۰۰۰	۱۶۷ (۶۱/۹)	۱۳۵ (۱۰۰)	۳۲ (۲۳/۷)	بله	پیگیری درمان بیماری‌های مقاربتی داشته است. تعداد (درصد)
	۱۰۳ (۳۸/۱)	۰	۱۰۳ (۷۶/۳)	خیر	

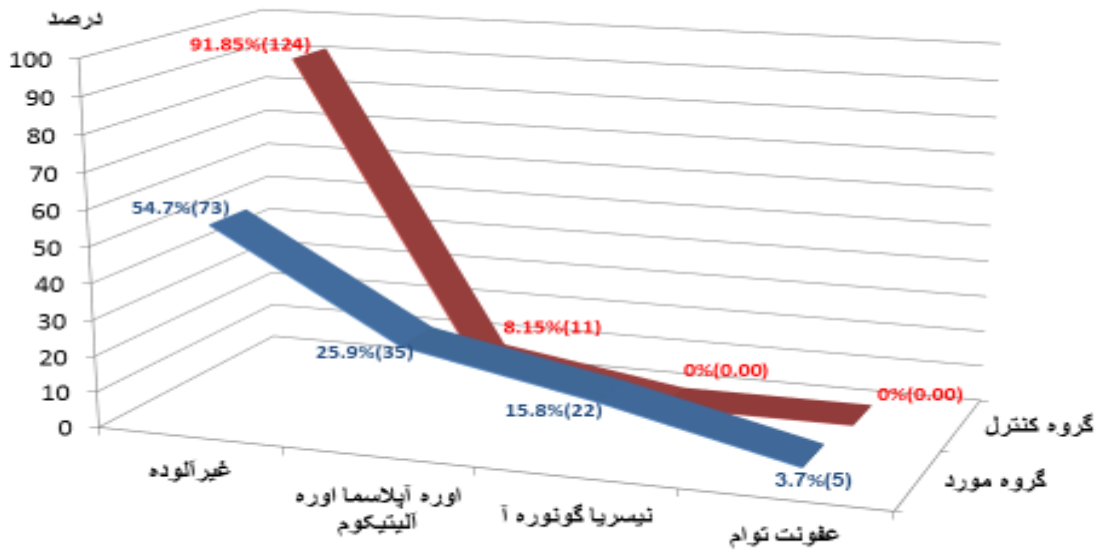
این تقسیم‌بندی صرفاً بر اساس افراد مورد مطالعه در این پژوهش صورت گرفته است.

گروه مورد ۷۲ مورد (۵۳/۳٪) در گروه کنترل در مقایسه با گروه مورد به مراتب کمتر و قابل توجه و معنی‌دار بود ($p \leq 0.05$). برای بررسی رابطه بین عفونت و ناباروری در افراد از آزمون کای دو استفاده شد که بین دو متغیر ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($p \leq 0.05$). شکل ۱ (با روش مولکولی) و شکل ۲ (با روش کشت) شیوع اوره آپلازما اوره آلیتیکوم و نیسریا گونوره آ جدا شده از ترشحات دهانه رحم زنان (گروه مورد و گروه کنترل) مراجعه کننده به کلینیک بیمارستان شهدای تجریش تهران و شکل ۳، نمونه‌ای از ژل الکتروفورزیس نمونه‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهد.

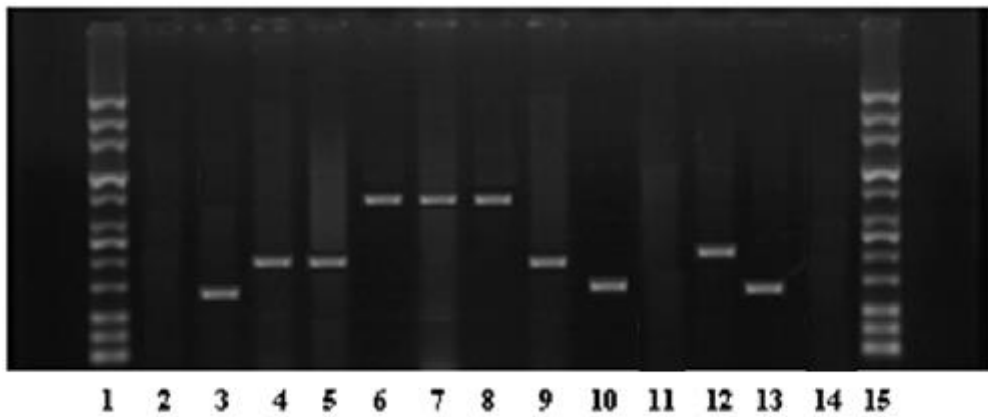
طبق جدول ۲، اکثر افراد گروه مورد مطالعه یعنی ۴۶ نفر (۳۴/۱٪) در محدوده سنی ۲۵-۳۴ سال بودند. از نظر سطح تحصیلات، ۴۲ نفر (۳۱/۱٪) دیپلم و ۴۴ نفر (۳۲/۶٪) لیسانس داشتند. ۷۴ نفر (۵۴/۴٪) از افراد هیچ‌گونه بیماری زمینه‌ای نداشته و جزء زنان خانه‌دار بودند. در هر دو گروه مورد و شاهد، بیشترین شیوع مربوط به اوره آپلازما اوره آلیتیکوم (به ترتیب ۷۲ نفر (۵۳/۳٪) و ۱۷ نفر (۱۲/۶٪)) گزارش شد. میزان شیوع باکتری‌های مورد مطالعه (نیسریا گونوره آ: گروه کنترل ۲ مورد (۱/۵٪) - گروه مورد ۱۷ مورد (۱۲/۶٪)، اوره آ پلازما اوره آلیتیکوم: گروه کنترل ۱۷ مورد (۱۲/۶٪) -



شکل ۱- میزان شیوع اوره آپلازما اوره آلیتیکوم و نیسریا گونوره آ جدا شده از نمونه‌های حاصل از ترشح سرویکس زنان نابارور (گروه مورد) و گروه کنترل (با روش مولکولی)



شکل ۲- میزان شیوع اوره آپلازما اوره آلیتیکوم و نیسریا گونوره آ جدا شده از نمونه‌های حاصل از ترشح سرویکس زنان نابارور (گروه مورد) و گروه کنترل (با روش کشت)



شکل ۳- ژن‌های مرتبط در ایزوله‌های مورد مطالعه. چاهک ۱ و ۱۵ لدر ۳۰۰۰-۱۰۰ جفت بازی (-DNA Ladder 100bp) شامل جفت بازهای ۳۰۰۰-۲۰۰۰-۱۵۰۰-۱۰۰۰-۸۰۰-۶۰۰-۵۰۰-۴۰۰-۳۰۰-۲۰۰-۱۵۰-۱۰۰ جفت بازی (3000bp DNA Rainbow) شامل جفت بازهای ۳۰۰۰-۲۰۰۰-۱۵۰۰-۱۰۰۰-۸۰۰-۶۰۰-۵۰۰-۴۰۰-۳۰۰-۲۰۰-۱۵۰-۱۰۰ جفت بازی، چاهک ۲ نمونه بیمار (نیسریا گونوره آ منفی)، چاهک ۳ نمونه مثبت *par C* (۳۷۲ جفت باز)، چاهک ۴ و ۵ نمونه مثبت *mtrR* (۳۸۰ جفت باز)، چاهک ۶ کنترل مثبت اوره آپلازما اوره آلیتیکوم *16S* (۸۹۸ جفت باز)، چاهک‌های ۷ و ۸ نمونه‌های مثبت بیماران اوره آپلازما اوره آلیتیکوم *16S* (۸۹۸ جفت باز)، چاهک ۹ نمونه مثبت *ermF* (۴۶۶ جفت باز)، چاهک ۱۰ نمونه مثبت *mtrR* (۳۸۰ جفت باز)، چاهک ۱۱ نمونه بیمار (اوره آپلازما اوره آلیتیکوم منفی)، چاهک ۱۲ نمونه مثبت نیسریا گونوره آ *16 S* (۶۹۴ جفت باز)، چاهک ۱۳ نمونه مثبت *gyrB* (۳۰۹ جفت باز) و چاهک ۱۴ (فاقد نمونه) می‌باشد.

حساسیت داشتند. از ۱۲ مورد نیسریا گونوره آ، ۳ مورد (۲۵٪) به سیپروفلوکساسین مقاومت و ۹ مورد (۷۵٪) حساسیت داشتند. در هر دو باکتری ژن‌های مقاومت *mtrR* و *gyrA* به بالاترین میزان شناسایی گردید. با توجه به شیوع پایین تعداد باکتری‌های جدا شده از گروه کنترل و حساسیت دارویی آنها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش، تنها ژن‌های مرتبط با مقاومت دارویی در باکتری‌های مقاوم جدا شده از زنان نابارور مورد بررسی قرار گرفت.

از بین ۱۳۵ نفر گروه مورد، تنها در ۸۴ نفر (۶۲٪) آلودگی باکتریایی گزارش گردید. مطابق جدول ۳، از ۷۲ مورد ایزوله اوره آپلازما اوره آلیتیکوم، ۳۷ مورد (۵۱/۳۸٪) در برابر آنتی‌بیوتیک آزیترومایسین مقاوم و ۳۵ مورد (۴۸/۶٪) حساس بودند. از ۱۲ مورد ایزوله نیسریا گونوره آ، ۷ مورد (۵۸/۳٪) در برابر آنتی‌بیوتیک آزیترومایسین مقاوم و ۵ مورد (۴۱/۶٪) حساس بودند. از ۷۲ مورد اوره آپلازما اوره آلیتیکوم، ۶۴ مورد (۸۸/۸٪) به سیپروفلوکساسین مقاومت و ۸ مورد (۱۱/۱٪)

جدول ۳- میزان فراوانی ژن‌های مرتبط با مقاومت در اوره آپلازما اوره آلیتیکوم و نیسریا گونوره آ جدا شده از ترشحات سرویکس زنان نابارور

ژن‌های مقاومت	اوره آپلازما اوره آلیتیکوم	نیسریا گونوره آ	تعداد کل
<i>mtrR</i>	۲۲ (۵۹/۴)	۴ (۵۷/۱)	۲۶ (۳۰/۹)
<i>ermA</i>	۱۲ (۳۲/۴)	۱ (۱۴/۳)	۱۳ (۱۵/۴)
<i>ermB</i>	۱ (۲/۷)	۱ (۱۴/۳)	۲ (۲/۳)
<i>ermC</i>	۱ (۲/۷)	۱ (۱۴/۳)	۲ (۲/۳)
<i>ermF</i>	۱ (۲/۷)	۰ (۰/۰۰)	۱ (۱/۱)
<i>gyrA</i>	۳۹ (۶۰/۹)	۲ (۶۶/۷)	۴۱ (۶۱/۲)
<i>gyrB</i>	۱۷ (۲۶/۵)	۱ (۳۳/۳)	۱۸ (۲۶/۹)
<i>parC</i>	۶ (۹/۱)	۰ (۰/۰۰)	۶ (۹/۰)
<i>parE</i>	۲ (۱/۳)	۰ (۰/۰۰)	۲ (۳/۰)

* در مطالعه انجام شده میزان مقاومت اوره آپلازما اوره آلیتیکوم و نیسریا گونوره آ به آنتی‌بیوتیک آزیترومایسین به ترتیب ۳۷ (۵۱/۳۸٪) و ۷ (۵۸/۳٪) گزارش شده است. جدول فوق بر اساس این میزان مقاومت، فراوانی ژن‌های مرتبط با مقاومت به آزیترومایسین را نمایش داده است. ** در مطالعه انجام شده میزان مقاومت اوره آپلازما اوره آلیتیکوم و نیسریا گونوره آ به آنتی‌بیوتیک آزیترومایسین به ترتیب ۶۴ (۸۸/۸٪) و ۳ (۲۵٪) گزارش شده است. جدول فوق بر اساس این میزان مقاومت، فراوانی ژن‌های مرتبط با مقاومت به سیپروفلوکساسین را نشان داده است.

بحث

در نمونه‌های گرفته شده از زنان نابارور در مقایسه با افراد شاهد بیشتر بود. احتمالاً، دلیل شیوع بیشتر باکتری‌ها در زنان نابارور، اختلالات هورمونی است. در حقیقت، اختلالات هورمونی که در زنان نابارور اتفاق می‌افتد، می‌تواند منجر به کاهش سطح ایمنی بدن و افزایش کلونیزاسیون و زنده ماندن باکتری در اپی‌تلیوم واژن شود (۱۸، ۱۹).

طبق مطالعاتی که نتایج آنها منتشر شده، میزان شیوع متنوعی برای این باکتری‌ها گزارش شده است. شیوع اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در نمونه‌های سواب واژن در مطالعه حاضر ۷۲ مورد (۵۳/۳٪) بود، در صورتی که آکیا و همکاران (۲۰۱۴) شیوع این باکتری را ۶٪

افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در اوره آپلازما اوره آلیتیکوم و نیسریا گونوره آ، یکی از نگرانی‌های جهانی است که می‌تواند گزینه درمانی محدودی ایجاد کند. نظارت بر روند میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی این باکتری‌ها توسط بسیاری از مطالعات تحقیقاتی توصیه شده است. در مطالعه حاضر اوره آپلازما اوره آلیتیکوم شیوع قابل توجهی در نمونه‌های سواب سرویکس جمع‌آوری شده از زنان نابارور مراجعه کننده به بیمارستان ذکر شده داشت. شیوع اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در زنان شاهد و نابارور به ترتیب ۱۷ مورد (۱۲/۶٪) و ۷۲ مورد (۵۳/۳٪) بود. شیوع هر دو باکتری

گزارش کردند که کمتر از نتایج مطالعه حاضر بود (۲۰).

در مطالعه نیکان و همکاران (۲۰۰۹) نیز مشابه با مطالعه حاضر، بین ناباروری و عفونت با اوره آپلازما اوره آلیتیکوم در افراد گروه مورد نسبت به گروه شاهد ارتباط معنی‌داری مشاهده شد ($P=0/045$) (۲۱).

میزان شیوع اوره آ پلازما اوره آلیتیکوم در مطالعه حاضر ۷۲ مورد (۵۳/۳٪) گزارش گردید، حال آنکه این میزان در افراد نابارور در مطالعات مختلف متغیر گزارش شده است و میزان شیوع آن در مطالعه لیلی و همکاران (۲۰۱۲) ۵۱/۵٪، رابلس منچرو و همکاران (۲۰۲۱) ۵۲/۹٪، سانگ و همکاران (۲۰۱۹) ۲۰/۷٪، مالکی و همکاران (۲۰۱۳) ۶۰٪، نجار پیرایه و همکاران (۲۰۰۷) ۵۰٪ و قربانعلی‌نژاد و همکاران (۲۰۱۴) ۵۳/۸٪ گزارش شده است (۲۷-۲۲). نکته قابل توجه در تمامی مطالعات فوق‌الذکر فارغ از میزان شیوع متفاوت باکتری، معنی‌دار بودن حضور این باکتری در افراد نابارور در مقایسه با گروه شاهد بوده است که با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت داشت.

در مطالعه حاضر، شیوع نیسیریا گونوره آ در گروه نابارور ۱۷ مورد (۱۲/۶٪) و در گروه کنترل ۲ مورد (۱/۵٪) گزارش شد. این میزان در مطالعه پورعباس و همکاران (۲۰۱۸) ۱/۳٪، استقامتی و همکاران (۲۰۲۰) ۱/۶٪، احمدی و همکاران (۲۰۲۲) ۲۹/۱٪، قنبرزاده و همکاران (۲۰۱۹) ۶/۷۵٪ و کریمیان و همکاران (۲۰۱۶) ۲٪ گزارش شده است (۳۱-۲۸). علت این اختلاف و عدم انطباق با سایر مطالعات می‌تواند به دلیل اطلاعات محدود مرتبط با عفونت نیسیریا گونوره در ایران باشد. تعداد حاملگی‌های قبلی، زایمان‌های طبیعی، سقط جنین، تعدد شرکای جنسی و دفعات مقاربت می‌تواند باعث افزایش نیسیریا گونوره آ شود. همچنین مقاربت جنسی در دوران قاعدگی، عدم رعایت بهداشت قبل از مقاربت جنسی و استفاده از وسایل داخل رحمی نیز بر میزان شیوع این باکتری تأثیر دارد. تفاوت در میزان شیوع گزارش شده در مطالعات گذشته ممکن است تحت تأثیر عوامل دیگر باشد. عواملی نظیر جمعیت مورد آزمایش (مردان یا زنان)، اینکه افراد مورد

مطالعه آنتی‌بیوتیک دریافت کرده‌اند یا خیر، ابتلاء یا عدم ابتلاء به عفونت دستگاه تناسلی، تعدد شرکای جنسی، نوع نمونه‌های دریافتی برای انجام مطالعه (سواب واژن، سواب دهانه رحم، ادرار و منی)، تعداد نمونه‌های جمع‌آوری شده، روش‌های نمونه‌گیری، روش‌های انجام آزمایش (کشت یا روش مولکولی)، سن (محدوده سنی ۳۵-۲۰ سال)، وضعیت اقتصادی - اجتماعی، منطقه جغرافیایی و حتی آب‌وهوای منطقه نمونه‌برداری شده بستگی داشته باشد (۲۹، ۳۰، ۳۲).

در این مطالعه مقاومت به سیپروفلوکساسین در نیسیریا گونوره آ ۳ مورد (۲۵٪) گزارش شد. مقاومت به سیپروفلوکساسین در نیسیریا گونوره آ در مطالعه عرفانیان و همکاران (۲۰۰۵) ۴۶/۵٪، در گزارش سازمان ملل (۲۰۲۰) برابر ۷۱/۳٪، خادمی و همکاران (۲۰۱۹) ۵۹/۱٪، افراسیابی و همکاران (۲۰۱۴) ۱۰۰٪، کلانتر و همکاران (۲۰۱۸) ۹۱/۷٪ و بکیان و همکاران (۲۰۱۰) در زاهدان، ۵۳/۲٪ گزارش شده است (۳۸-۳۳). با توجه به اینکه در حال حاضر سیپروفلوکساسین، داروی خط اول جهت درمان نیسیریا گونوره آ است، به‌نظر می‌رسد با این افزایش مقاومت، دیگر نتوان برای مدت طولانی از این دارو به‌عنوان اولین داروی انتخابی در درمان استفاده نمود.

در این مطالعه میزان مقاومت به آزیترومایسین در نیسیریا گونوره آ جدا شده ۷ مورد (۵۸/۳٪) گزارش شد که در مقایسه با مطالعات سایر محققین بسیار زیادتر بوده است. از جمله در گزارش سازمان ملل در سال ۲۰۱۷ در آلمان ۱۱/۹٪، لی و همکاران (۲۰۱۵) در کره ۵٪، در مطالعه دووگا و همکاران (۲۰۱۸) ۵/۴٪ و در مطالعه خادمی و همکاران (۲۰۱۹) ۱۱/۱٪ گزارش شده است. دلایل اصلی تفاوت در میزان مقاومت با سایر مطالعات می‌تواند وجود تنها یک مرکز نمونه‌گیری در منطقه ۱ تهران، ایزوله‌های حاصل از جمعیت مورد مطالعه نابارور و تعداد اندک ایزوله‌های جدا شده در این پژوهش باشد (۳۵، ۴۱-۳۹).

در این مطالعه میزان مقاومت به سیپروفلوکساسین و آزیترومایسین در باکتری‌های اوره آ پلازما اوره آلیتیکوم به‌ترتیب ۶۴ مورد (۸۸/۸٪) و ۳۷ مورد

می‌شود به‌عنوان بخشی از روند درمان ناباروری، بررسی این دو باکتری مخصوصاً با روش مولکولی حتماً مدنظر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌تواند نشان‌دهنده مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها، گسترش ساختارهای ژنی مقاومت به آنتی‌بیوتیک و انتقال ژنتیکی در بین جمعیت‌ها باشد. جهت درمان قطعی و عدم بروز مقاومت در سویه‌های پاتوژن، تعیین الگوی مقاومتی جهت پیگیری روند مقاومت ضروری است. افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این ایزوله‌ها حتی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌هایی که جزء خط اول درمان نیستند، اهمیت انتقال ژنتیکی در بین جمعیت‌ها را نشان می‌دهد و باید تدبیری اتخاذ شود تا به‌صورت دوره‌ای، میزان مقاومت و مکانیسم آن در این باکتری‌ها بررسی شده تا بدین‌صورت با انتخاب داروی مناسب برای درمان، از افزایش روزافزون مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری جلوگیری شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از پروفسور جلیل حسینی، تیم سخت‌کوش مرکز تحقیقات بهداشت مردان و بهداشت باروری خصوصاً خانم صادق‌زاده و از تمام افراد شرکت‌کننده در این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

(۵۱/۳٪) گزارش شد که با یافته‌های بایرکتار و همکاران (۲۰۱۰) (سیپروفلوکساسین ۸۴/۴٪ و آزیترومایسین ۵۲٪)، عزیزمحمدی و همکاران (۲۰۱۵) (سیپروفلوکساسین ۷۸/۱۲٪ و آزیترومایسین ۴۰/۶۲٪)، و مردانه و همکاران (۲۰۲۱) (سیپروفلوکساسین ۶۳/۶٪ و آزیترومایسین ۶۵/۸٪) مشابهت داشت (۴۲-۴۴).

در این مطالعه در هر دو باکتری ژن‌های مقاومت *mtrR* و *gyrA* به بالاترین میزان شناسایی گردید. تقریباً تمام سویه‌های مقاوم به سیپروفلوکساسین دارای جایگزینی‌هایی در اسیدهای آمینه ۹۱ و ۹۵ در ژن *gyrA* ناشی از موتاسیون هستند. ژن *mtrR* هم‌مولد افلوکس پمپ است که در برون‌ریزی آنتی‌بیوتیک آزیترومایسین و ایجاد مقاومت بسیار مؤثر است. سایر ژن‌ها به‌عنوان مسیرهای فرعی ایجاد مقاومت مطرح هستند که این یافته نیز با نتایج سایر مطالعات مطابقت داشت (۴۶، ۴۵).

محدودیت مطالعه: نمونه‌های این مطالعه فقط از یک مرکز جمع‌آوری شده‌اند، لذا تعمیم‌پذیری نتایج را با محدودیت مواجه می‌سازد، ولی به‌عنوان یک یافته جدید از یک مرکز درمانی پرمراجعه ارزشمند است. علاوه بر این، یافته‌ها بر اساس اطلاعات خودگزارشی بیمار بوده است و از منابع دیگری جهت تأیید این اطلاعات استفاده نشده است. غربالگری اوره آپلازما اوره آلیتیکوم و نیسریا گونوره آ در بررسی عفونت زنان برای جلوگیری از ناباروری در آن‌ها از ارزش تشخیصی بالایی برخوردار است. این یافته‌ها ضرورت نظارت بر روند مقاومت به آنتی‌بیوتیک در باکتری‌های دستگاه ادراری - تناسلی جدا شده در انسان و کنترل آن به‌طور معمول در بیماران را تأیید می‌کند. از این رو پیشنهاد

منابع

- Ghorbani F, Golmakani N, Shakeri MT. Relationship between the use of virtual social networks and tendency to childbearing in the students of Ferdowsi and Mashhad university of medical sciences. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(19):15-24.
- Latifnejad Roudsari R, Karami Dehkordi A, Esmaili HA, Mousavifar N, Agha Mohamadian Sherbaf H. The relationship between body image and marital adjustment in infertile women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2011; 14(6):9-19.
- Hatami H, Razavi SM, Eftekhari AH, Malesi F, Sayed Nozadi M, Parizadeh SMJ. *Textbook of public health*. 2nd ed. Tehran: Arjmand; 2007.
- Burney RO, Schust DJ, Yai MWM. Infertility. In: Berek JS. *Berek & Novak's gynecology*. 14th ed. London: Lippincott William & Wilkins; 2007. p. 1185-1275.

5. 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.
6. Wang Y, Liang CL, Wu JQ, Xu C, Qin SX, Gao ES. Do *Ureaplasma urealyticum* infections in the genital tract affect semen quality? *Asian J Androl* 2006; 8(5):562-8.
7. Rosemond A, Lanotte P, Watt S, Sauget AS, Guerif F, Royère D, et al. Systematic screening tests for *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in urogenital specimens of infertile couples. *Pathologie-biologie* 2005; 54(3):125-9.
8. Knox CL, Allan JA, Allan JM, Edirisinghe WR, Stenzel D, Lawrence FA, et al. *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* are detected in semen after washing before assisted reproductive technology procedures. *Fertility and sterility* 2003; 80(4):921-9.
9. Andrade-Rocha FT. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in men attending for routine semen analysis. *Urologia internationalis* 2003; 71(4):377-81.
10. Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T, et al. *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* infections and semen quality of infertile men. *BMC infectious diseases* 2007; 7(1):1-9.
11. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*, with Student Consult Online Access, 7: *Medical Microbiology*. Elsevier Health Sciences; 2013.
12. Stellrecht KA, Woron AM, Mishrik NG, Venezia RA. Comparison of multiplex PCR assay with culture for detection of genital mycoplasmas. *Journal of clinical microbiology* 2004; 42(4):1528-33.
13. Ochsendorf FR. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia* 2008; 40(2):72-5.
14. Karimian R, Roghanian R, Etemadifar Z. Study of accosiation between male infertility and *Neisseria gonorrhoeae* and *Ureaplasma urealyticum* infection. *Iranian Journal of Medical Microbiology* 2016; 10(3):11-8.
15. Mardaneh J, Hasanzadeh P, Motamedifar M, Ahmadi K, Nikkhahi F. Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* among pregnant women by culture method and PCR on *cppB* gene. *ISMJ* 2013; 16(5):288-95.
16. Alimaghani M, Motevasseli M, Gachkar L, Farajpour M, Niakan M. Evaluation of relation between *Ureaplasma urealyticum* infection with abortion. *Journal of Reproduction & Infertility* 2001; 2(2):29-34.
17. Darekordi A, Rezazadeh Zarandi E, Assar S, Reza Hosseini O, Assar S. Diagnosis of bacterial infections; traditional and molecular methods: A narrative study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2018; 17(9):865-80.
18. Aguilera-Arreola MG, González-Cardel AM, Tenorio AM, Curiel-Quesada E, Castro-Escarpulli G. Highly specific and efficient primers for in-house multiplex PCR detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *BMC research notes* 2014; 7(1):1-7.
19. Shigemura K, Osawa K, Miura M, Tanaka K, Arakawa S, Shirakawa T, et al. Azithromycin resistance and its mechanism in *Neisseria gonorrhoeae* strains in Hyogo, Japan. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2015; 59(5):2695-9.
20. Akya A, Aletaha M, Ghadiri K, Rezaee M. The frequency of *mycoplasma hominis*, *mycoplasma genitalium* and *urea plasma urealyticum* in women with cervicitis. *Journal NI* 2014; 1(2):31-7.
21. Niakan M, Moradi B, Ragheb S. The prevalence of *Ureaplasma urealyticum* in semen of infertile men Niakan M*, Moradi B, Ragheb SH. *Iranian Journal of Medical Microbiology* 2009; 3(1):31-5.
22. Leli C, Mencacci A, Bombaci JC, D'Alò F, Farinelli S, Vitali M, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in a population of Italian and immigrant outpatients. *Le Infezioni in Medicina* 2012; 20(2):82-7.
23. Robles-Mencheró MJ, Sánchez-Aranda A, Alonso-de Mendieta M, Carballo-Mondragón E, Molina-López JF, Kably-Ambe A. Prevalence of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in couples with infertility during in vitro fertilization protocol. *Ginecología y obstetricia de México* 2021; 89(3):204-11.
24. Song T, Liu Z, Zhang Y, Han Y, Huang J. Detection of *Ureaplasma* spp. serovars in genital tract of infertile males. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2019; 33(5):e22865.
25. Najar Peerayeh S, Samimi R. Detection of *ureaplasma urealyticum* in clinical samples from infertile women by polymerase chain reaction. *Iranian J Pharmacol Therapeut* 2007; 6(1):23-6.
26. Maleki S, Motamedi H, Moosavian SM, Shahbaziyan N. Frequency of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in females with urogenital infections and habitual abortion history in Ahvaz, Iran; using multiplex PCR. *Jundishapur J Microbiol* 2013; 6(6).
27. Ghorbanalinezhad E, Amirmozafari N, Akhavan Sepahi A, Khavari-nejad R. Survey on the genital Mycoplasmosis by multiplex PCR. *Int J Mol Clin Microbiol* 2014; 4(2):451-6.
28. Pourabbas B, Rezaei Z, Mardaneh J, Shahian M, Alborzi A. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections among pregnant women and eye colonization of their neonates at birth time, Shiraz, Southern Iran. *BMC Infect Dis* 2018; 18(1):1-4.
29. Esteghamati A, Mazouri A, Sayyahfar S, Khanaliha K, Haghghi F, Faramarzi M, et al. Transmission Rates of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* Infections from Pregnant Women to Newborns, Tehran, Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology* 2020; 13(3):e92549.
30. Ahmadi A, Mousavi A, Salimizand H, Hedayati MA, Ramazanadeh R, Farhadifar F, et al. Prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* in Western Iran. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2022; 75(1):1-4.

31. Ghanbarzade N, Moghanni M, Goljahani N, Karamian M, Zare_Bidaki M. Frequency of *Neisseria gonorrhoeae* and *Trichomonas vaginalis* in women with vaginal discharge referring to the gynecology clinic of Vali-e-Asr Hospital in Birjand in 2018. *Journal of Basic Research in Medical Sciences* 2019; 6(2):51-7.
32. Xu WH, Chen JJ, Sun Q, Wang LP, Jia YF, Xuan BB, et al. Chlamydia trachomatis, *Ureaplasma urealyticum* and *Neisseria gonorrhoeae* among Chinese women with urinary tract infections in Shanghai: A community-based cross-sectional study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2018; 44(3):495-502.
33. Erfanian MR, Esmaili H, Ejtehadi MM. Study on *Neisseria gonorrhoeae* antibiogram and its resistance to Quinolones and third generation Cephalosporins in men with gonococcal urethritis. *Zahedan J Res Med Sci* 2005; 7(3).
34. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation; 2020.
35. Khademi F, Sahebkar A. Antibiotic resistance of *Neisseria* species in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2019; 12(1):8.
36. Afrasiabi S, Moniri R, Samimi M, Mousavi SG. The frequency of *Neisseria gonorrhoeae* endocervical infection among female carrier and changing trends of antimicrobial susceptibility patterns in Kashan, Iran. *Iranian journal of microbiology* 2014; 6(3):194-7.
37. Kalantar E, Taati N, Ghasemian A. Detection of alarming increase in antibiotic resistant *neisseria gonorrhoeae* isolates in Karaj, Iran. *MOJ Immunol* 2018; 6(2):44-7.
38. Bokaeian M, Iqbal-Qureshi M, Dabiri S. Antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolated from gonorrhoeae patients. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* 2010; 12(2):e94309.
39. World Health Organization (WHO). WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Geneva, Switzerland: WHO; 2017.
40. Lee H, Unemo M, Kim HJ, Seo Y, Lee K, Chong Y. Emergence of decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae* in Korea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015; 70(9):2536-42.
41. de Vega IF, Baliu-Piqué C, Mestres JB, Gómez AV, Vallés X, Gibert MA. Risk factors for antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* and characteristics of patients infected with gonorrhoea. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018; 36(3):165-8.
42. Bayraktar MR, Ozerol IH, Gucluer N, Celik O. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women. *International Journal of Infectious Diseases* 2010; 14(2):e90-5.
43. Azizmohammadi S, Azizmohammadi S. Antimicrobial susceptibility patterns of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* isolated from pregnant women. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2015; 17(12).
44. Mardaneh J, Mohammadzadeh A, Alavi MS, Zendehehdel M, Bahri N, Mehraban M, et al. Occurrence of *Ureaplasma urealyticum* in Women in the Northeast of Iran: Characterization of Resistance Trends. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* 2021; 9(4):274-9.
45. Zhao L, Zhao S. TaqMan real-time quantitative PCR assay for detection of fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Current microbiology* 2012; 65(6):692-5.
46. Allen VG, Farrell DJ, Rebbapragada A, Tan J, Tijet N, Perusini SJ, et al. Molecular analysis of antimicrobial resistance mechanisms in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Ontario, Canada. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011; 55(2):703-12.