

شیوع بیماری سیلیاک و توکسو پلاسموزیس در دوران حاملگی

محمد رستمی نژاد¹، زینب فاضلی²، احسان ناظم الحسینی مجرد³، کوروش چراغی پور⁴، محمد امین پور حسین قلی⁵، کامران رستمی⁶، فرنوش برزگر⁷، محمد رضا زالی⁸

¹ کارشناس ارشد انگل شناسی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
² پژوهشگر، دانشجوی دکتری پروتومیکس، کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
³ پژوهشگر، دانشجوی دکتری پژوهشی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
⁴ دانشجوی دکتری انگل شناسی، دپارتمان انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
⁵ دکترای آمار زیستی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
⁶ استاد، فوق تخصص گوارش، دانشگاه علوم پزشکی بیرمنگام انگلستان
⁷ کارشناس ارشد آموزش پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
⁸ استاد، فوق تخصص گوارش، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: بیماری سیلیاک یک نقص خود ایمنی است که با حساسیت به گلوتن همراه بوده و در افراد مستعد از لحاظ ژنتیکی دیده می شود. با توجه به اینکه درباره بیماری سیلیاک و عفونت توکسوپلازما گوندی و نیز ارزیابی ارتباط این دو در حاملگی هیچ گزارشی در دست نمی باشد، هدف این مطالعه تخمین شیوع سیلیاک تشخیص داده نشده و عفونت توکسوپلازما گوندی در زنان حامله می باشد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی طی سال 1387، 496 زن حامله مراجعه کننده به مراکز بهداشتی شهری و روستایی در استان لرستان با میانگین سنی 26 ± 5 سال ($SD 4/11$) و میانگین دوره حاملگی $5/2$ ماه بررسی شدند. جهت بررسی بیماری سیلیاک نمونه خون برای اندازه گیری سطح آنتی بادی ترنس گلوتامیناز بافتی (tTG) و IgA تام اخذ شد. افراد با نقص IgA نیز با IgG tTG بررسی شدند. از طرفی، سطح آنتی بادی های IgG و IgM برای شناسایی عفونت توکسوپلازما گوندی نیز اندازه گیری شد.

یافته ها: آزمون tTG در 13 نفر (2/6%) از 496 زن حامله مورد بررسی برای سیلیاک مثبت شد ($95\% CI 1.2-4.3$). از نظر توکسوپلازما گوندی، 154 بیمار از 496 زن حامله مورد بررسی IgG مثبت و 35 بیمار از 154 بیمار IgM مثبت شدند که بیانگر مرحله حاد این عفونت می باشد.

نتیجه گیری: ارتباط بیماری سیلیاک و عفونت توکسوپلازما گوندی با شیوع بالایی نتایج نامطلوب در دوران بارداری به خوبی اثبات شده است. نتایج مطالعه امکان گسترش عفونت توکسوپلازما گوندی در مبتلایان به بیماری سیلیاک را پیشنهاد می کند.

واژگان کلیدی: بیماری سیلیاک، توکسوپلازما گوندی، حاملگی، سرولوژی.

مقدمه

بیماری سیلیاک یک نقص خود ایمنی است که با حساسیت به گلوتن همراه می باشد و در افرادی که از لحاظ ژنتیکی

مستعد هستند دیده می شود (1،2). ابتلا به سیلیاک منجر به التهاب روده کوچک و افزایش نفوذپذیری آن می شود. این بیماری نه تنها مشکلات معده ای - روده ای ایجاد می کند، بلکه بسیاری از گرفتاری ها و تظاهرات خارج از روده از جمله باروری و نتایج نامطلوب حاملگی را نیز به همراه دارد (2،3). به نظر می رسد زنانی که بیماری سیلیاک آنها تشخیص داده نشده است، در مقایسه با بیماران درمان شده 9 برابر خطر

آدرس نویسنده مسئول: تهران، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، محمد رستمی نژاد (email: m.rostamii@gmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: 1390/12/7

تاریخ پذیرش مقاله: 1391/7/27

شیوع بیماری سیلیاک تشخیص داده نشده و عفونت توکسوپلازما گوندی در زنان حامله می‌باشد.

مواد و روشها

نمونه سرم 496 زن حامله با میانگین حاملگی 5/2 ماه در این تحقیق مورد مطالعه قرار گرفت. همگی این افراد به خانه‌های بهداشت شهری و روستایی شهرستان خرم آباد، استان لرستان مراجعه کرده بودند و بر اساس تصویب کمیته تحقیق و اخلاق با آگاهی و رضایت در این طرح در دوره زمانی سال 1387 شرکت کردند.

در ابتدا، داده‌ها از طریق مصاحبه و با استفاده از پرسش‌نامه از پیش تنظیم شده تکمیل گردیدند. در این پرسش‌نامه، اطلاعات دموگرافیک شامل سن، سن حاملگی، شغل، محل سکونت، سابقه سقط و بارداری، سطح تحصیلات و... اخذ گردید. در مرحله بعد، سرم بیماران در یک مرحله برای بررسی هر دو بیماری در طی حاملگی جمع آوری شد. نتایج حاملگی با توجه به ثبت پزشکی و نیز پرسشنامه‌ها ارزیابی شدند. در هیچ موردی قبلاً بیماری سیلیاک تشخیص داده نشده بود و هیچ فردی تحت رژیم غذایی بدون گلوتن قرار نگرفته بود.

جهت ارزیابی آنتی بادی ترنس گلوتامیناز بافتی (Anti tissue transglutaminase) از بیماران نمونه خون اخذ و تا زمان انجام آزمایش در دمای 70- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. آنتی بادی ایمنوگلوبولین A علیه ترانس گلوتامیناز بافت انسانی (tTG) با استفاده از کیت تجاری ELISA در دسترس (آلمان AESKULISA tTG) بر طبق دفترچه راهنمای کارخانه مذکور اندازه‌گیری شد. بر اساس دستورالعمل‌های ذکر شده در دفترچه اگر سطح سرمی این آنزیم بیش‌تر از 15 U/ml بود، نتیجه آن مثبت در نظر گرفته می‌شد. آنتی‌بادی‌های IgM و IgG اختصاصی ضد توکسوپلازما در نمونه‌های سرم نیز بر اساس کیت ELISA تجاری در دسترس (ELISA, trinity-Biotech Toxoplasma IgG& IgM /USA) بر طبق دستورالعمل‌های ذکر شده در دفترچه راهنما اندازه‌گیری شدند. بر اساس آن، اگر مقدار سرمی این آنتی‌بادی‌ها بیش‌تر از 1:10 IU/ml بود نتیجه آن مثبت در نظر گرفته شد. از طرف دیگر مقادیر IgA سرم با استفاده از روش ایمنوتوربیدومتریک اندازه‌گیری شد و سطح سرمی کمتر از 70 U/L بر اساس دستورالعمل‌های ذکر شده در دفترچه راهنمای کارخانه نشانه نقص در کارایی آن در نظر گرفته شد. مقادیر ایمنوگلوبولین G tTG (IgG) در افراد با نقص IgA به روش ELISA و با

سقط جنین دارند و دارای فرزندان متولد شده با وزن پایین هستند (4). با توجه به یافته‌ها گمان می‌رود که سیلیاک با نقص آهن مزمن و کمبود غیر طبیعی وزن در خلال حاملگی همراه باشد (2). شیوع سیلیاک در زنان حامله دامنه مختلفی از 15-1/14 در مناطق مختلف جهان را نشان می‌دهد (11-5). توکسوپلازما گوندی یک انگل داخل سلولی می‌باشد که در تمام جهان یافت می‌شود. انسان با مصرف گوشت نیم پز حاوی کیست‌های بافتی یا با خوردن اووسیت‌ها در غذا یا آب آلوده با مدفوع گربه به این عفونت مبتلا می‌شود. اغلب موارد، توکسوپلازما سموزیس در افرادی که سیستم ایمنی سالم دارند فاقد نشانه می‌باشد. به دنبال هضم، برادی‌زوئیت‌ها و اسپوروزوئیت‌ها در داخل لوله‌های گوارشی آزاد می‌شوند. آنها از طریق اپیتلیوم روده کوچک وارد بافت شده و به تکی‌زوئیت‌ها تبدیل می‌شوند. سپس تکی‌زوئیت‌ها قادرند در بدن میزبان منتشر شوند و همانندسازی کنند. آنها می‌توانند سبب عفونت مزمن در بزرگسالان، مرگ در افراد با سیستم ایمنی ناقص و سقط جنین در زنان باردار شوند (12). تخمین زده می‌شود که یک سوم افراد در جهان به این عفونت مبتلا باشند. البته فراوانی آلودگی جمعیت‌ها بسته به منطقه جغرافیایی متفاوت است. به عنوان مثال، عفونت توکسوپلازما گوندی در زنان باردار کشور پرتغال با شیوعی بین 57-62 درصد و در زنان باردار کشور استرالیا با شیوع 30 درصدی به ترتیب دارای بالاترین و پایین‌ترین درصد آلودگی هستند (12-16).

به نظر می‌رسد وجود این انگل روده‌ای، به علت غفلت در رعایت مسائل سلامت عمومی به ویژه در زنان حامله باشد (12). در ایالت متحده، شیوع عفونت توکسوپلازما گوندی در بزرگسالان تقریباً 15% گزارش شده است. هر چند، کشورهای اندمیک از جمله فرانسه درصد بالاتری (حدود 78%) را به علت مصرف نیم پز گوشت خوک و بره دارند (16). این تک‌یاخته کوکسیدیایی در ایران نیز شیوع وسیعی دارد (17-19). آسمار و همکارانش با استفاده از آزمایش IFA، میانگین سرم مثبت 51/8% را برای 12 استان در ایران گزارش کردند (20). با توجه به اینکه اولین مکانی که توکسوپلازما وارد می‌شود روده کوچک است و از طرفی تاثیر عمده بیماری سیلیاک نیز همین مکان می‌باشد، لذا احتمال می‌رود که افراد مبتلا به سیلیاک شرایط مستعدتری جهت ابتلا به عفونت توکسوپلازما سموز داشته باشند. با توجه به اینکه مطالعه‌ای در ارتباط با بیماری سیلیاک و عفونت توکسوپلازما گوندی انجام نشده است و با توجه به تاثیر نامطلوب آنها بر حاملگی، هدف از این مطالعه تخمین

بحث

مشکلات دوران حاملگی توسط عوامل مختلف درگیر در تولید مثل انسان صورت می‌گیرد. ناهنجاری‌های ژنتیکی، نقص ایمنولوژی و اندوکرینی، عوامل عفونی، آلودگی‌های محیطی، فاکتورهای سیکلوژنتیکی و اندومتريک از مهم‌ترین عوامل سقط‌های خودبخودی می‌باشند (21، 22). به علت اینکه بیماری سیلیاک در گرفتاری‌ها و مشکلات ایجاد شده در دوران حاملگی نقش دارد، انتظار می‌رود که هم‌زمانی بیماری سیلیاک و عفونت توکسوپلازما گوندی نتایج شدیدتری را به همراه داشته باشد. حساسیت به گلوتن به صورت تئوری در بیماران آلوده به عفونت توکسوپلازما گوندی و افراد مستعد می‌تواند افزایش یابد و عدم درمان بیماری سیلیاک انتشار سریع‌تر آلودگی‌های توکسوپلازما گوندی را به دیگر اعضا علاوه بر زیان وارده به روده کوچک فراهم می‌آورد. روشن است که رعایت رژیم بدون گلوتن یک فاکتور اصلی است که منجر به حصول نتایج بهتری پیش از تولد نوزاد می‌شود (23) که البته در این مطالعه بررسی نشده است. اکثر افراد مورد مطالعه (مخصوصاً آنهایی که در مناطق روستایی زندگی می‌کنند) خانه دار بوده و شغل اصلی آنها دامداری بود و روشن است که آنها از طریق تماس گوشت، با گربه، سبزیجات و زمین آلوده در معرض عفونت توکسوپلازما گوندی قرار می‌گیرند. اگرچه شاید عدم درمان بیماری سیلیاک بتواند با نتایج نامطلوب حاملگی مرتبط باشد (24، 25)، اما احساس شد که انجام تحقیقات تهاجمی مانند بیوپسی روده کوچک در زنان حامله که فقط علائم خفیف را نشان داده‌اند نمی‌تواند صحیح باشد. البته لازم به ذکر است که اغلب زنان شناسایی شده به روش غربالگری، شکایت عمده معدی-روده‌ای نداشتند. از طرفی مشکلات عمده‌ای در بیماران آلوده نیز یافت نشد و فقط 4 مورد از 13 بیمار سیلیاکی گزارش شده درد شکمی خفیف، سوء هاضمه، اسهال و کمبود وزن را نشان دادند. شیوع بیماری سیلیاک در این گروه 2/6 درصد بود که نشان دهنده شیوع بالای بیماری در این گروه از بیماران در مقایسه با مطالعه انجام شده در دهنندگان سالم خون می‌باشد (11).

از آنجایی که گندم جزء اصلی عادت غذایی در کشور های خاورمیانه می‌باشد محتمل است که قرار گرفتن در معرض سطح بالا و همیشگی پروتئین‌های آن شاید به درجه‌ای از تحمل به گلوتن منجرشود (10). اگرچه یکی از دو بیمار سیلیاکی دارای سابقه سقط و کم خونی بود، اما در دومین حاملگی، آنها با مشکلی مواجه نشدند و وزن کودکان متولد

استفاده از کیت تجاری (tTG AESKULISA، آلمان) دوباره اندازه‌گیری شدند. در این تحقیق، با توجه به شرایط حاملگی بیوپسی از بیماران سرولوژی مثبت صورت نگرفت و وجود سیلیاک در زنان فقط در صورت بالا بودن سطح anti-tTG مثبت در نظر گرفته شد و به آنها رژیم غذایی فاقد گلوتن توصیه شد.

یافته‌ها

از میان 496 زن حامله بررسی شده، سیزده زن با میانگین سنی 27 و میانگین دوره حاملگی 4/7 ماه از لحاظ tTG مثبت شدند. جدول 1، 13 نمونه مثبت را نشان می‌دهد. هفتاد و هشت نفر از 496 زن حامله حداقل یک بار سابقه سقط داشتند که از میان آنها فقط 2 مورد از لحاظ tTG مثبت شدند. از طرف دیگر، 14 نفر از 154 مورد IgG مثبت برای توکسوپلازما گوندی نیز سابقه سقط داشتند. از این تعداد، 95 نفر زایمان طبیعی (61/7%) و 59 نفر زایمان سزارین (38/3%) داشتند. از 13 زن حامله با tTG مثبت، 6 فرد زایمان طبیعی (46/2%) و 7 فرد زایمان سزارین (53/8%) داشتند. از کل مراجعین، 35 درصد (174/496) به خانه‌های بهداشت روستایی و 65% به خانه‌های بهداشت شهری مراجعه کرده بودند. شیوع بیماری سیلیاک در مناطق روستایی 2/9 و در مناطق شهری 2/5 درصد بود. 4 زن با tTG IgA منفی نقص در کارایی IgA داشتند، اما tTG IgG در همه آنها منفی شد.

ابتلاء به عفونت مزمن توکسو پلاسموز (IgG) در 31% و ابتلا به عفونت حاد توکسوپلاسموز (IgM) در 7% زنان شهری و روستایی مشاهده گردید. ملاحظه شد که 8 نفر (61%) از 13 بیمار tTG مثبت، دارای سرم مثبت برای توکسوپلازما گوندی بودند که بیانگر شانس افزایش ابتلاء به عفونت توکسوپلازما گوندی در افراد مبتلا به بیماری سیلیاک به میزان 3/71 برابر می‌باشد. در میان نمونه‌های سرمی سیلیاک مثبت، تنها در 4 مورد علائم خفیف گوارشی شامل درد شکمی، اسهال، سوء هاضمه و کاهش وزن گزارش شد. به طوری که در جدول 1 نشان داده شده است دیگر علائم غیرروده‌ای سیلیاک در 5 مورد گزارش شده است. این علائم شامل سابقه سقط (بیمار 2 و 8)، وزن پایین نوزاد (بیمار 3 و 9)، کم خونی مزمن آهن (بیمار 2) می‌باشد. لازم به ذکر است که سابقه سقط در 2 بیمار با عفونت توکسوپلازما گوندی مثبت نیز دیده شد (جدول 1).

جدول 1- ویژگی‌های زنان حامله با سرم مثبت برای بیماری سیلیاک

بیمار	سن	کمبود وزن نوزاد	توکسوپلازما گوندی	علائم بیمار	تاریخچه بارداری قبلی	ماه حاملگی
1	25	خیر	منفی	درد شکمی، سوء هاضمه، اسهال	-	4
2	30	خیر	مثبت	کم خونی	سقط جنین (2بار)	9
3	29	بله	مثبت	کاهش وزن	-	2
4	32	خیر	منفی	---	-	6
5	28	خیر	مثبت	----	-	6
6	29	خیر	مثبت	---	-	2
7	22	خیر	منفی	---	-	9
8	33	خیر	مثبت	---	سقط جنین (1بار)	2
9	24	بلی	مثبت	---	-	3
10	28	خیر	مثبت	درد شکمی، سوء هاضمه، اسهال	-	6
11	18	خیر	مثبت	---	-	6
12	29	خیر	منفی	---	-	3
13	22	خیر	منفی	---	-	3

شده آنها معمولی گزارش شده است. مشابه نتایج این مطالعه، لودویگسون و همکاران در سال 2005 و همچنین خاشان و همکاران در سال 2010، دوره‌های بارداری کوتاه‌تری برای خانم‌های مبتلا به سیلیاک و همچنین وزن کم تولد در نوزادانشان را در مقایسه با کودکان گروه سالم گزارش کردند (26، 27). در مطالعه نوروزی نیا و همکاران بین سالهای 1389-1390، از 796 خانم باردار 17 نفر با شیوعی برابر 2/1 درصد دارای سرولوژی مثبت (tTGA+) بودند. وزن کم تولد نوزادان در سه بیمار و سابقه سقط جنین در دو بیمار گزارش شد. نتایج این مطالعات مشابه نتایج مطالعه حاضر است (28). کولین و همکاران ارتباط بین ناباروری و سیلیاک را در 150 خانم نابارور در مقایسه با 150 خانم سالم بررسی کردند. نتایج این بررسی بیماری سیلیاک را در 4 خانم نابارور با اینکه مشکل گوارشی خاصی نداشتند را تایید کرد (29). در یک مطالعه بزرگ‌تر، کاتاسی و همکاران نشان دادند که خطرات ناشی از سقط جنین و کمی وزن نوزاد به ترتیب 8/9 و 5/84 برابر بیشتر بود. ولی شیوع و شدت عوارض در بیماران مبتلا به سیلیاک درمان نشده با شدت بیماری ارتباط نداشت (4). همچنین در مطالعه ای که روی 845 خانم باردار انجام شد، بیماری سیلیاک در 12 نفر تشخیص داده شد که سابقه سقط جنین، آنمی و وزن کم در حین تولد در آنها گزارش شده بود (7). در مقایسه با نتایج حاصل از بررسی‌های فوق، برخی از مطالعات تفاوتی را بین شیوع سیلیاک و ارتباط آن با ناباروری

و نتایج حاملگی را نشان ندادند. گرکو و همکاران با بررسی بیماری سیلیاک در 5055 زن باردار، شیوع 1 نفر از 80 نفر را بدست آورد و نشان داد که ارتباطی بین بیماری سیلیاک با عواقب نامطلوب حاملگی وجود ندارد (30). از طرفی شیوع عفونت توکسوپلازما در کشورهای مختلف متغیر است. به عنوان مثال، در کشورهای اروپایی شیوعی بین 9 تا 67 درصد و در کشورهای آسیایی شیوعی بین 0/8 تا 55 درصد دارد (31). این عفونت در ایران به نسبت شایع است. به عنوان مثال، در بررسی آسمار به روش IFA میانگین شیوع عفونت در 12 استان ایران برابر 51/8 درصد بود (20). در مطالعه چراغی پور و همکاران در لرستان، شیوع آنتی‌بادی‌های ضد توکسوپلازما (IgG و IgM) به ترتیب برابر 39/2 و 10/5 درصد گزارش شد که نشان دهنده شیوع نسبتاً بالای عفونت در منطقه است (32). اگرچه این تحقیق روی تعداد معدودی صورت گرفت، اما بر طبق یافته‌های به دست آمده پیشنهاد می‌شود که بیماری سیلیاک شاید بتواند منجر به تکامل سریع‌تر تعداد بیشتری آووسیست خورده شده توکسوپلازما گوندی شود. به علاوه، پیشنهاد می‌شود که مکانیزم‌های احتمالی این حساسیت شامل افزایش نفوذپذیری، تورم مزمن روده کوچک و غیر طبیعی شدن سیستم‌های ایمنولوژیکی با بیماری سیلیاک در ارتباط باشند. لازم به ذکر است که محدودیت‌ها و کاستی‌هایی در تحقیق انجام شده وجود داشت که از آن میان می‌توان به عدم اخذ بیوپسی از روده کوچک،

وابسته بودن به پرسش‌نامه‌های بیماران، حجم نمونه پایین و محدودیت انجام تحقیق فقط در یک منطقه جغرافیایی اشاره کرد. با این وجود، اعتقاد بر این است که مشاهدات گزارش شده از جنبه زیست‌شناختی امکان‌پذیر است و اگر توسط دیگر مطالعات نیز تایید شود از لحاظ بالینی نیز قابل توجه می‌باشد. از آنجا که این دو بیماری نقش مهمی در ایجاد مشکلات باروری دارند، بررسی این عوامل در بیماران با ناهنجاری باروری ضروری به نظر می‌رسد.

REFERENCES

1. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:146-49.
2. Rostami Nejad M, Hogg- Kollars S, Ishaq S, Rostami K. Subclinical celiac disease and gluten sensitivity. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2011; 4:102-108
3. Rostami Nejad M, Rostami K, Pourhoseingholi MA, Nazemalhosseini Mojarad E, Habibi M, Dabiri H, et al. Atypical presentation is dominant and typical for coeliac disease. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18:285-91.
4. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:718-22.
5. Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129:41-5.
6. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1):S104-8.
7. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000; 46:332-35.
8. Shamaly H, Mahameed A, Sharony A, Shamir R. Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:1184-8.
9. Al-Bayatti SM. Etiology of chronic diarrhea. *Saudi Med J* 2002; 23: 675-79.
10. Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkhani B, Akbari MR, Catassi C. Coeliac disease in Middle Eastern countries: a challenge for the evolutionary history of this complex disorder? *Dig Liver Dis* 2004; 36:694-97.
11. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:475-8.
12. Nowakowska D, Stray-Pedersen B, Spiewak E, Sobala W, Malafiej E, Wilczynski J. Prevalence and estimated incidence of Toxoplasma infection among pregnant women in Poland: a decreasing trend in the younger population. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:913-7.
13. Borkakoty BJ, Borthakur AK, Gohain M. Prevalence of *Toxoplasma gondii* infection amongst pregnant women in Assam, India. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25:431-32.
14. Varella IS, Wagner MB, Darela AC, Nunes LM, Muller RW. Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79: 69-74.
15. Ocak S, Zeteroglu S, Ozer C, Dolapcioglu K, Gungoren A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:231-34.
16. Lu CY, Lai SC. Matrix metalloproteinase-2 and -9 lead to fibronectin degradation in astroglia infected with *Toxoplasma gondii*. *Acta Trop* 2012; 11:002
17. Ghorbani M, Hafizi A, Shegerfcar MT, Rezaian M, Nadim A, Anwar M, Afshar A. Animal toxoplasmosis in Iran. *J Trop Med Hyg* 1983; 86:73-76.
18. Hashemi-Fesharki R. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in cattle, sheep and goats in Iran. *Vet Parasitol* 1996; 61:1-3.
19. Hoghooghi-Rad N, Afraa M. Prevalence of toxoplasmosis in humans and domestic animals in Ahwaz, capital of Khoozestan Province, south-west Iran. *J Trop Med Hyg* 1993; 96:163-68.
20. Assmar M, Amirkhani A, Piazak N, Hovanesian A, Kooloobandi A, Etesami R. Toxoplasmosis in Iran. Results of a seroepidemiological study. *Bull Soc Pathol Exot* 1997; 90:19-21.
21. Rock JA, Zacur HA. The clinical management of repeated early pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1983; 39:123-40.

22. Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortion in patients with severe endometriosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57:597-600.
23. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with celiac disease: a nationwide historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2435-40.
24. Corrado F, Magazzu` G, Sferlazzas C. Diagnosis of coeliac disease in pregnancy and puerperium: think about it. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:180-81.
25. Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet* 2000; 356:399-400.
26. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005, 129:454-63.
27. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod* 2010; 25:528-34.
28. Norouzinia M, Rostami K, Amini M, Lahmi F, Roshani M, Zojaji H, et al. Coeliac disease; Prevalence and outcome in pregnancy. *HealthMED* 2011; 5: 1537-41.
29. Collin P, Vilska S, Heinonen PK, Hallström O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39:382-84.
30. Greco L, Veneziano A, Donato L, Zampella C, Pecoraro M, Paladini D, et al. Undiagnosed celiac disease does not appear to be associated with unfavorable outcome of pregnancy. *Gut* 2004; 53:149-51.
31. Alvarado-Esquivel C, Sifuentes-Alvarez A, Narro-Duarte SG, Estrada-Martínez S, Díaz-García JH, Liesenfeld O, et al. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in a public hospital in northern Mexico. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 113.
32. Cheraghipour K, Sheykhan A, Maghsood AH, Hejazi Z, Rostami Nejad M, Moradpour K. Seroprevalence study of toxoplasmosis in pregnant women referred to Aleshtar rural and urban health centers in 2008. *Yafteh* 2009;11: 65-73. [In Persian]