



ناباروری

«قسمت اول»

دکتر نگار متقی دستجردی^۱، دکتر محمد سلطانی رضایی راد^۲، دکتر محمد شریفزاده^۳

۱. گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه سامانه‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

شیوع ناباروری ۱۳/۲ درصد است. در ایران بیش از یک میلیون زوج نابارور زندگی می‌کنند (۲، ۱). ناباروری علل گوناگونی دارد که می‌تواند مربوط به مرد (۴۰ درصد)، زن (۴۰ درصد) و یا هر دوی آن‌ها (۱۰ درصد) باشد. در حدود ۱۰ درصد از ناباروری‌ها نیز علل نامشخصی دارند، بدین معنا که در این موارد با این که زوجین در آزمایش‌های انجام شده مشکلی ندارند، بنا به علت نامشخصی باردار نمی‌شوند. در ایران به یمن تلاش‌های بیشمار محققان محترم در مؤسسه‌های همچون رویان و مرکز ناباروری ابن‌سینا، در سال‌های اخیر گام‌های بلندی در زمینه تشخیص و درمان ناباروری صورت گرفته که حاصل آن، بارور شدن حدود ۶۵ درصد از زوج‌های نابارور می‌باشد (۳).

ناباروری یا عقیمی به معنای عدم توانایی یک زوج در باردار شدن پس از یک سال رابطه جنسی بدون استفاده از روش‌های جلوگیری از بارداری تعریف می‌شود. در سال‌های اخیر عوامل مختلفی از جمله حضور خانم‌ها در فعالیت‌های اجتماعی، افزایش سن ازدواج، بالا رفتن سن به هنگام به دنیا آوردن فرزند، افزایش استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری، افزایش میزان سقط جنین و شرایط نامطلوب اقتصادی، سبب کاهش میزان باروری در کشورهای مختلف شده است. میزان افزایش ناباروری در جهان از سال ۱۹۵۵ تاکنون حدود ۵۰ درصد بوده و در حال حاضر، بین ۱۰ تا ۱۵ درصد از زوج‌ها از مشکل ناباروری رنج می‌برند. براساس مطالعات انجام شده در سال ۲۰۱۴ در ایران، میزان

که به اندازه مدت باقیمانده سیکل ادامه خواهد یافت. فولیکول پاره شده جسم زرد را تشکیل می‌دهد، که تولیدکننده پروژسترونی است که حامی اندومتریوم برای کاشت است. در صورتی که اسپرم تخم را بارور ساخته باشد، کاشتن در اندومتر رحم، ۵ تا ۷ روز پس از تخمک‌گذاری اتفاق می‌افتد. سلول‌های تروفوبلاست اطراف تخم بارور شده جدید، HCG (گونادوتروپین جفتی انسانی) را تولید می‌کند تا جسم زرد را نگه دارد. در نبود HCG، جسم زرد از بین رفته و استروژن و پروژسترون، کاهش می‌یابد و در نهایت خونریزی اتفاق می‌افتد. تولید هورمون جسم زرد برای ۸ هفته نخست بارداری ضروری است، و بدون آن بارداری نمی‌تواند حفظ شود (۲).

در اکثر خانم‌ها سیکل‌های طبیعی قاعده‌گی بین ۲۴ تا ۲۸ روز به طول می‌انجامد که در ۳ تا ۷ روز نخست آن ۷ خونریزی اتفاق می‌افتد. در خانم‌های زیر ۳۵ سال، سابقه سیکل‌های قاعده‌گی منظم به میزان زیادی با تخمک‌گذاری، در ارتباط هستند. یک سیکل طولانی اغلب با عدم تخمک‌گذاری همراه است. یک سیکل کوتاه نیز ممکن است با تخمک‌گذاری همراه باشد، اما علاوه بر این، با مرحله فولیکولی ناکافی که منجر به ایجاد اندومتر ضعیف یا مرحله لوتئالی ناقص که منجر به عدم توانایی در حفظ بارداری می‌شود، نیز همراه است (۲).

■ عوامل مؤثر بر بارداری

میزان باروری تحت تأثیر سن هر دو شریک جنسی، تکرار مقاربت جنسی، و طول مدتی که

■ ناباروری در خانم‌ها – علل و درمان‌ها

بالاترین قدرت باروری در خانم‌ها در سن ۲۵ سالگی است و این میزان بعد از سن ۳۰ به تدریج کاهش یافته و بعد از ۴۰ سالگی به سرعت کاهش می‌یابد (۲).

■ معیارهای لازم برای باروری

معیارهای متعددی برای باروری لازم است. نخست، تخمک‌گذاری در خانم است که در آن یک سلول تخم از تخدمان آزاد می‌شود. سپس این سلول تخم باید طول لوله فالوپ را پیماید. مرد نیز باید تعداد کافی از اسپرم قادر به حرکت و طبیعی را تولید نماید.

اسپرم باید طول دستگاه تولید مثل زن را از رحم تا لوله فالوپ پیموده و نهایتاً باروری اتفاق می‌افتد. تخم بارور شده پس از این، از لوله فالوپ به رحم آمده و در اندومتر کاشته می‌شود. هر مشکلی که در هر یک از مراحل فرآیند تولید مثل رخ دهد، منجر به ناباروری می‌گردد (۲).

تولید هورمون زنانه برای ظرفیت باروری مناسب، ضروری است. در طول مرحله فولیکولی سیکل قاعده‌گی، که به مدت تقریباً نیمه اول سیکل طول می‌کشد، هیپوتالاموس، هورمون آزاد کننده GnRH (GnRH) را آزاد می‌کند. هیپوفیز قدامی را تحریک به تولید هورمون محرك فولیکول (FSH) نموده، رشد یک فولیکول حاوی یک تخمک نابالغ یا تخم را کنترل می‌نماید. پس از بالغ شدن فولیکول، آزاد شدن هورمون LH از غده هیپوفیز سبب القای آزادسازی تخم از طریق اوولاسیون شده و حاکی از آغاز مرحله لوتئال است

خانم‌ها با عدم تخمک‌گذاری یا اولیگواؤولاسیون (تخمک‌گذاری کم یا بی‌قاعده) در ارتباط است. چاقی در خانم‌ها همچنین با حداقل ۳۰ درصد از موارد سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) همراه است، سندرومی که عامل بسیاری از ناباروری‌ها است. اضافه وزن و چاقی، بی‌نظمی‌های سیکل زنانگی همراه با PCOS را افزایش می‌دهد، در حالی که کاهش وزن، این علایم را بهبود می‌بخشد. به علاوه، بافت چربی، استروپییدهای محلول در چربی مانند آنдрوزن‌ها را ذخیره نموده و منجر به غلظت‌های بیشتر از حد طبیعی استروپییدهای مقایسه با افراد با وزن طبیعی می‌شود. همچنین سلول‌های چربی جایگاهی برای متابولیسم هورمون جنسی ایجاد شده از آنزیم‌های استروپییدوزن مانند ۳- بتا- هیدروکسی دهیدروژنаз، ۱۷- بتا- هیدروکسی آروماتاز و آروماتاز، هستند. سطوح استرادیول ناشی از افزایش آروماتیزه شدن آندروزن‌ها دارای اثری منفی بر هیپوتالاموس بوده و سبب تغییر آزادسازی GnRH و کاهش LH و FSH در هیپوفیز و در نهایت عدم تخمک‌گذاری می‌شود (۴).

■ علل ناباروری

همان‌گونه که در ابتدا عنوان شد، ناباروری می‌تواند ناشی از عوامل مربوط به آقایان، خانم‌ها و یا هر دوی آن‌ها باشد. علل عمدۀ ناباروری‌ها در جدول (۱) خلاصه شده است. تقریباً در یک سوم از زوج‌ها، بیش از یک علت در ایجاد ناباروری دخیل است. اختلال‌های تخمک‌گذاری از جمله عدم تخمک‌گذاری، علت ۱۰ تا ۱۵ درصد از ناباروری‌ها در آمریکا و ۳۹ درصد از موارد ناباروری

زوجین اقدام به بارداری کرده‌اند، قرار دارد. سن خانم به تنها‌یی مهم‌ترین شاخص موفقیت در بارداری است و جمعیت رو به افزایش خانم‌هایی که بارداری را با تأخیر می‌اندازند، منجر به افزایش تعداد خانم‌های نابارور می‌شود. اولاً سن دارای اثری منفی بر ذخیره تخمدان است. به علاوه، خانم‌های با سن بالاتر، دارای شاخص توده بدن (BMI) بالاتر در مقایسه با خانم‌های جوان‌تر بوده و همچنین دارای استرس‌های زندگی بیشتر و تکرار کمتر مقایب جنسی بوده که همگی با کاهش قدرت باروری در ارتباط هستند (۴).

علاوه بر این، سن بر نوع باروری که خانم‌ها تجربه می‌کنند، نیز تأثیرگذار است. خانم‌های بالای ۳۵ سال، نسبت به خانم‌های جوان، با احتمال کمتر ناباروری ناشی از نقص در عملکرد تخمدان مراجعه می‌کنند. به علاوه، این خانم‌ها دو برابر بیشتر احتمال دارد که با ناباروری غیرقابل توجیه^۱ یا یک عامل لوله‌ای مرتبط با ناباروری شناسایی شوند (۴). عوامل مربوط به شیوه زندگی نیز بر باروری تأثیرگذارند. از جمله این عوامل می‌توان به مواردی همچون مصرف الکل، کافئین، داروها، و BMI اشاره نمود. از میان عوامل مذکور، چاقی یکی از شاخص‌ترین عوامل است که تقریباً نیمی از کل جمعیت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. چاقی با شرایط بیماری‌های مختلف و ناراحتی‌های اجتماعی و روحی، همراه بوده و اخیراً ارتباطاتی میان چاقی و اختلال‌های مرتبط با ناباروری شناسایی شده است (۵).

خانم‌های چاق دارای نرخ ناباروری بالاتری نسبت به خانم‌های لاغر هستند. چاقی در

است از: نقص در استروپیدهای جنسی، افزایش گونادوتروپین‌ها، و آمنوره در خانم‌های زیر ۴۰ سال. POF ممکن است ناشی از اختلال‌های کروموزمی یا ژنتیکی، بیماری خود ایمنی، عفونت‌های ویروسی چراحتی لگن، شیمی درمانی، و پرتو درمانی باشد. در خانم‌هایی که از هیپوگونادیسم هیپرگونادوتروپیک رنج می‌برند، درمان با جایگزینی هورمون برای القای خونریزی و کاهش خطر استئوپورز تجویز می‌شود، اما اثربخشی هورمون درمانی جایگزین بر بهبود باروری هنوز به اثبات نرسیده است (۷). PCOS یک مشکل رایج همراه با ناروری بوده و برای خانم‌های مبتلا به PCOS اغلب درمان ناباروری تجویز می‌شود تا بارداری اتفاق بیفتند. PCOS طبق تعریف عبارت است از: حضور دو یا تعداد بیشتر عواملی از قبیل بی‌نظمی قاعده‌گی، هیپرآندروژنیسم بالینی یا بیوشیمیایی و تخدمان‌های پلی‌کیستیک (بعد از حذف سایر علل هیپرآندروژنیسم). PCOS شایع‌ترین اختلال اندوکرین در میان خانم‌های جوان است که ۶ تا ۱۰ درصد از خانم‌های در سن باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به علاوه، PCOS شایع‌ترین علت ناباروری قبل درمان با دارو است. تشخیص PCOS بسیار حائز اهمیت است، نه تنها به علت مسئله باروری

در ایران است. اختلال عملکرد تخمک‌گذاری معمولاً با اولیگومنوره (قاعده‌گی به تعداد ۸ بار یا کمتر در سال) یا آمنوره (عدم خونریزی) آشکار می‌شود. اختلال عملکرد تخمک‌گذاری ممکن است ناشی از اختلال‌های متابولیک یا اندوکرین از جمله هیپوگونادیسم (کاهش غیرمعمول عملکرد گونادها) باشد. هیپوگونادیسم، ممکن است از منشاء گونادی (هیپوگونادی)، یا هیپوفیز، یا هیپوتالاموس (هیپرگونادی) باشد (۲).

هیپوگونادیسم هیپوگونودال می‌تواند ناشی از سندروم‌های ژنتیکی، آمنوره ناشی از اختلال‌های خوردن، ورزش شدید، استرس ناشی از بیماری سیتیک، چراحتی هیپوفیز، پرتو درمانی جمجمه، تومورهای سیستم عصبی مرکزی و هیپرپرولاکتینیمی باشد. برخی داروها نیز می‌توانند هیپوگونادیسم ایجاد نمایند، که عبارتند از: مواردی همچون اوپیوپیدها، فنوتیازین‌ها، و ریسپریدون (که آزادسازی دوپامین مهارکننده پرولاکتین را بالا می‌کنند) و استروپیدهای آندروژنی آنابولیک (که سبب هیپرآندروژنیسم و بی‌نظمی در قاعده‌گی می‌شوند) (۲).

هیپوگونادیسم هیپرگونادی شامل نارسایی زودرس تخدمان (PDF) می‌باشد، که عبارت

جدول ۱ - علل ناباروری

عوامل مربوط به خانم‌ها	اختلال در عملکرد تخدمان: هیپوگونادیسم، PCOS، بیماری تیروپید، سیگار، سن بیماری لگنی: بیماری لوله، اندومتریوز، بیماری التهابی لگن
عوامل مربوط به آقایان	تولید غیرطبیعی مایع منی انتقال غیرطبیعی اسperm
ناباروری غیرقابل توجیه	اختلال‌های رحمی، تغییرات در مخاط سرویکس

طبق مطالعات انجام شده در سایر کشورها باروری در خانم‌ها مبتلا به اندومتریوز بین ۲ تا ۳ درصد است. به طور کلی، ۵ تا ۶ درصد از خانم‌های نابارور دارای اندومتریوز هستند و میزان شیوع بالاتری اندومتریوز در میان خانم‌های نابارور ۲۵ تا ۴۸ درصد (در مقایسه با سایر خانم‌ها در سنین باروری وجود دارد) (۷، ۸).

عوامل مربوط به آقایان نیز بر باروری تأثیرگذار هستند. تولید غیرطبیعی مایع منی، علت ۳۰ تا ۴۰ درصد از ناباروری‌ها در آمریکا بوده و عبور غیرطبیعی اسپرم از طریق کanal سرویکس علت ۱۰ تا ۱۵ درصد از موارد ناباروری است. ۱۰ تا ۲۰ درصد از موارد ناباروری در آمریکا نیز مربوط به موارد غیرقابل توجیه است. عوامل رحمی و سرویکال مرتبط با ناباروری، خیلی رایج نیستند و معمولاً به عنوان «ناباروری غیرقابل توجیه» طبقه‌بندی می‌شوند. اختلال‌های رحمی شامل ناهنجاری‌های مادرزادی لیومیوها، چسبندگی‌های داخل رحمی، و پولیپ‌های اندومتری است، که این ناهنجاری‌ها معمولاً بر نتیجه بارداری، بیشتر از توانایی باردار شدن مؤثر هستند. عوامل سرویکال که بر تولید مثل تأثیرگذار هستند، عبارتند از: تغییر در کیفیت یا کمیت مخاط سرویکس که می‌تواند ناشی از مصرف سیگار یا تنباکو و یا لوبریکانت‌های واژینال باشد. بررسی علل ناباروری معمولاً پس از یک سال از شروع مقاربت محافظت‌نشده‌ای که در آن بارداری اتفاق نیفتاده است، آغاز می‌شود. بررسی‌های دیگری که در این زمینه کمک می‌کند، عبارتند از: بررسی سابقه بالینی بیمار مانند بیماری التهابی لگن، آمنوره، یا خانم با سن بالای ۳۵ سال (۹، ۷، ۲).

بلکه به علت اثرات درازمدت مقاومت به انسولین و سندروم متابولیک (۶).

بیماری لگن علت ۳۰ تا ۴۰ درصد از ناباروری‌ها در آمریکا بوده و اختلال در لوله‌های رحمی عامل تقریباً ۲۰ درصد از ناباروری‌ها در آمریکا و ۳۰ درصد از ناباروری‌ها در ایران است. عفونت‌های لگنی، به خصوص گنوره و کلامیدیا، ممکن است سبب تخریب برگشت‌ناپذیر لوله‌های فالوپ شوند. هر نوع شرایط التهابی می‌تواند منجر به تشکیل چسبندگی‌هایی شود که بر تمامیت لوله‌ها تأثیر بگذارد. شیوع اختلال در لوله‌ها ۱۰ درصد پس از یک اپیزود بیماری التهابی لگن و تا ۷۵ درصد پس از ۳ اپیزود است. به علاوه، دیسمنوره شدید با اختلال‌های رحمی یا آناتومیکی مانند فیرویید یا انسداد مجرای خروجی همراه است (۸).

اندومتریوز به عنوان یک علت مستقل در ناباروری مورد بحث قرار می‌گیرد، هرچند ارتباط مبتنی بر علت، بین اندومتریوز و ناباروری، شناسایی نشده است. در ایران، اندومتریوز علت ۱۳ درصد از موارد ناباروری بوده و تقریباً ۷۰ درصد از خانم‌های دارای اندومتریوز، نابارور هستند. اندومتریوز شدید سبب ایجاد چسبندگی لگنی شده و آناتومی لگن را تغییر می‌دهد. موارد خفیفتر، به علت وجود عوامل التهابی مانند عوامل رشد، سیتوکین‌ها و ماکروفازها می‌توانند مایع پریتونال را تغییر دهند. این امر به اختلال در عملکرد لوتقال، تشکیل جنین ضعیف و شکست در کاشت منجر می‌شود. اندومتریوز خفیف و متوسط همچنین ممکن است منجر به اختلال‌های اندوکرین و تخمک‌گذاری شده که می‌تواند بر باروری تأثیرگذار باشد (۸).

فاز تخمک‌گذاری، بیوپسی اندومتر در اواخر فاز لوتنال، آزمون‌های ایمونولوژیک برای شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد اسپرم، و کشت باکتریایی مخاط سرویکس و مایع منی (۲).

■ انتخاب‌های درمانی برای ناباروری
هدف درمان ناباروری، رسیدن به بارداری است که منجر به تولید یک نوزاد سالم شود. به علاوه درمان باید دارای حداقل هزینه، استرس، و ناراحتی فیزیکی تا حد ممکن باشد. انتخاب درمان ناباروری باید براساس سن، علت ناباروری، عوامل خطر، و مقرون به صرفه بودن درمان باشد (۱۰).

□ ناباروری ناشی از چاقی

کاهش وزن، اساس درمان ناباروری ناشی از چاقی در خانم‌های دارای اضافه وزن می‌باشد. ناباروری برای خانم‌های دارای اضافه وزن می‌باشد. عدم تخمک‌گذاری ناشی از چاقی اغلب به گونه‌ای مؤثر از طریق کاهش وزن در خانم‌های مبتلا به PCOS یا بدون PCOS درمان می‌شود (۱۱، ۱۲). کاهش وزن و تغییر شیوه زندگی باید پیش از درمان‌های باروری یا باردار شدن آغاز شود. در خانم‌های دارای اضافه وزن، پیش از اقدام به القای تخمک‌گذاری یا فناوری کمک باروری (ART)، کاهش وزن به عنوان خط اول درمان در نظر گرفته می‌شود. درمان دارویی زمانی باید مورد توجه قرار گیرد که تغییر شیوه زندگی منجر به شکست در القای تخمک‌گذاری در طول مدت ۳ تا ۶ ماه شود (۱۲).

□ القای تخمک‌گذاری

القای تخمک‌گذاری درمان انتخابی در بیمارانی

■ ارزیابی و تشخیص ناباروری

ارزیابی اولیه شریک مؤنث در بررسی‌های بالینی شامل بررسی دقیق سابقه بالینی بیمار مقاربات‌ها، داروهای، سابقه قاعدگی، قرار داشتن در معرض بیماری‌های مقاربی، بارداری در گذشته سابقه جراحی، مصرف مواد، و قرار داشتن در معرض توکسین‌ها، معاینه کامل بالینی و بررسی آزمایشگاهی است (۲).

آزمون‌های اولیه تشخیصی برای ناباروری در خانم‌ها عبارتند از: ثبت تخمک‌گذاری و یک هیستروپالپینگوگرام (HSG) برای ارزیابی باز بودن لوله‌ها (۴، ۵). بررسی دمای پایه بدن (BBT) آزمونی ساده برای اطمینان از تخمک‌گذاری است. BBT زمانی که پروژسترون در حال گردش افزایش یابد بالا می‌رود؛ بنابراین یک افزایش تدریجی در BBT حاکی از انجام تخمک‌گذاری است. اندازه‌گیری سطوح پروژسترون سرم نیز می‌تواند برای ارزیابی تخمک‌گذاری مورد استفاده قرار گیرد. افزایش پروژسترون سرم بالاتر از مقدار ۵ نانوگرم در میلی‌لیتر، گواهی احتمالی از تخمک‌گذاری است؛ سطح پروژسترون سرمی در میانه فاز لوتنال، بالاتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، نشان‌دهنده عملکرد کافی هورمون است (۲).

HSG شامل عکس‌برداری از حفره رحمی برای ارزیابی آناتومی داخلی لگن و باز بودن لوله‌های فالlop است. لاپاروسکوپی نیز به منظور ارزیابی آناتومی لگن، چسبندگی، و اندومتریوز مورد استفاده قرار می‌گیرد (۷)، سایر آزمون‌های تشخیصی عبارتند از: اندازه‌گیری پرولاکتین سرمی و هورمون محرک تیروپییدی در سرم خانم‌ها در

فوق فیزیولوژیک گونادوتروپین‌ها قرار داده که منجر به ایجاد چندین فولیکول می‌شود (۱۳، ۱۴).^{۲، ۷، ۸}

دوره معمول کلومیفن از ۳ تا ۵ روز پس از خونریزی (طبیعی یا القا شده)، با مقدار مصرف ابتدایی ۵۰ میلی‌گرم خوراکی روزانه به مدت ۵ روز می‌باشد. افزایش LH، تا ۱۲ روز پس از آخرین دوز کلومیفن اتفاق می‌افتد، و به زوجین توصیه می‌شود که در طول این مدت، به صورت یک روز در میان مقاریت داشته باشند. در صورت عدم وقوع بارداری، قاعده‌گی باید در حدود ۳ هفته پس از آخرین دوز کلومیفن اتفاق بیفتد (۲، ۷، ۱۳).

در صورت عدم وقوع تخمک‌گذاری در نخستین سیکل، مقدار مصرف کلومیفن به روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم به مدت ۵ روز افزایش داده می‌شود. این مقدار باید به مدت ۳ تا ۶ ماه قبل از نظر گرفتن بیمار به عنوان بیماری که به کلومیفن پاسخ نداده است، ادامه یابد. بالاترین مقدار پذیرفته شده توسط FDA ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه است، ولی مقادیر ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه و بالاتر نیز با موفقیت کمتری مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۱۵).

هنگامی که القای تخمک‌گذاری با کلومیفن اتفاق افتد و هیچ علت دیگر ناباروری وجود نداشته باشد، میزان باروری مشابه زوج‌های بارور طبیعی در طول زمان است. پس از وقوع بارداری در اثر درمان با کلومیفن، میزان شیوع بارداری چندقولبی تقریباً ۸ درصد بوده که اکثراً دوقلو هستند. میزان بروز سقط خودبه‌خودی، بارداری خارج رحمی، مرگ داخل رحمی جنین، و ناهنجاری‌های مادرزادی افزایش نمی‌یابد (۲).

است که مبتلا به اختلال‌های تخمک‌گذاری یا ناباروری غیرقابل توجیه هستند (۸). القای تخمک‌گذاری هرگز نباید پیش از اطمینان از عدم وجود بیماری‌های جدی جلوگیری کننده از بارداری مانند بیماری‌های تیروبوییدی، صورت پذیرد (۲). انتخاب‌های درمانی عبارتند از: میانجی‌های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs)، مهارکننده‌های آروماتاز و درمان بر مبنای گونادوتروپین (۸). آگونیست‌های دوپامین می‌توانند در درمان خانم‌های آروماتاز تخمک‌گذاری ناشی از هیپرپرولاکتینمی مورد استفاده قرار گیرند (۲).

میانجی‌های انتخابی گیرنده استروژن: کلومیفن سیترات (کلومیفن) رایج‌ترین و مؤثرترین ماده مورد استفاده برای القای تخمک‌گذاری است. کلومیفن می‌تواند در خانم‌های مبتلا یا غیرمبتلا به PCOS مورد استفاده قرار گیرد و همچنین باید در خانم‌های قادر هیپرپرولاکتینمی که توانایی آزادسازی LH و FSH را دارند، مورد استفاده قرار گیرد. این دارو ۸۰ درصد در القای تخمک‌گذای موفق است (۱۳، ۱۴).^{۲، ۷}

کلومیفن یک SERM است که آنتاگونیست رقابتی استرادیول در کمپلکس گیرنده هسته‌ای در سیتوپلاسم می‌باشد. کلومیفن با اتصال به گیرنده‌های استروژن در هیپوتالاموس، به عنوان یک آنتی‌استروژن عمل نموده و از طریق غدد هیپوفیز سبب تحریک ترشح گونادوتروپین‌ها برای آغاز رشد و تکامل فولیکول می‌گردد. تولید اندوژن FSH تغییر نموده و تحریک زیاد (Hyperstimulation) تخدمان اتفاق می‌افتد. تحریک زیاد کنترل شده تخدمان (COH) تخدمان‌ها را در معرض سطوح

متفورمین سطوح آندروژن و LH را کاهش داده و سبب بهبود حساسیت به انسولین می‌شود. به علاوه، این دارو می‌تواند موجب بهبود کیفیت جنین و پذیرش اندومتر شود. متفورمین تأثیر اندکی بر نرخ تخمک‌گذاری دارد ولی در خانمهای با وزن طبیعی بدون چاقی شکمی، دارای بیشترین اثربخشی است. اخیراً در یک آزمون آینده‌نگر، مشخص شده است که متفورمین نسبت به کلومیفن در درجه دوم قرار داشته و متفورمین به تنها یکی و یا همراه با کلومیفن، قادر به بهبود نتایج بارداری در خانمهای مبتلا به PCOS نمی‌باشد. نتایج حاصل از مطالعات انجام شده با متفورمین نشان می‌دهد که بالا بودن انسولین خون تنها مسیر متابولیکی دخیل در اختلال تخمک‌گذاری نیست ولی با این وجود، متفورمین ممکن است در بیماران چاق مبتلا به PCOS و عدم تحمل گلوکز موثر باشد. متفورمین با مقدار مصرف روزانه ۱۵۰۰ تا ۲۵۵۰ میلی گرم در درمان ناباروری ناشی از PCOS مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی این دارو برای درمان ناباروری، مورد تأیید FDA نمی‌باشد (۱۶-۱۸).

مهرکننده‌های آروماتاز: لتروزول و استروزوول که در درجه اول برای درمان سرطان سینه در خانمهای پس از یائسگی مورد استفاده قرار می‌گیرد، برای القای تخمک‌گذاری در خانمهایی که به کلومیفن مقاوم هستند، نیز تجویز می‌شود. این مهرکننده‌های نسل سوم غیراستروپیدی آروماتاز، مهرکننده‌های رقابتی برگشت‌ناپذیر آروماتیزه شدن تستوسترون بوده و سبب کاهش استروژن سرمی بیش از ۹۷ درصد می‌شوند. استروژن کاهش یافته سبب تغییر پس خور منفی

به طور کلی، عوارض جانبی کلومیفن خیلی رایج و جدی نبوده و بیشتر به کاهش درصد استروژن در مغز مربوط می‌شود. گرگفتگی واژوموتور ناراحتی‌های شکمی، حساسیت به لمس در سینه‌ها تهوع و استفراغ، عالیم بینایی، و سردرد. سندروم تحریک بیش از حد تخدمان (OHSS) شاخص‌ترین عارضه جانبی با کلومیفن است و شامل بزرگ شدن شدید و ناگهانی تخدمان‌ها، آسیت، تنگی نفس الیگوری، و پلورال افیوژن می‌باشد. کلومیفن نباید در خانمهای باردار، دارای کیست‌های تخدمان (به غیر از خانمهای مبتلا به PCOS)، دارای سابقه خونریزی‌های غیرطبیعی واژینال، یا دارای عملکرد غیرطبیعی کبد تجویز شود (۲، ۸، ۱۵).

این نگرانی وجود دارد که کلومیفن سبب افزایش خطر ابتلا به سرطان اپی‌تیال تخدمان شود ولی شواهد جدید حاکی از آن است که این مورد صحیحی نمی‌باشد. یافته‌های حاصل از درمان‌های باروری و سرطان تخدمان قطعی نبوده و نتایج حاصل از مطالعات اطمینان می‌بخشد که درمان‌های باروری سبب ایجاد سرطان نمی‌شوند (۱۴).

به طور کلی، ۵ تا ۱۰ درصد از خانمهای تحت درمان با رژیم‌های مختلف کلومیفن، با شکست در تخمک‌گذاری مواجه می‌شوند. متفورمین داروی حساس‌کننده به انسولین، به صورت تنها یا همراه با کلومیفن سبب افزایش نرخ بارداری در هر دو گروه خانمهای چاق و غیر چاق مبتلا به PCOS می‌شود. متفورمین یک بایگوانید است که سبب کاهش گلوکونوئژن کبدی شده که در نهایت منجر به کاهش سطح انسولین می‌گردد.

ممکن است به گونادوتروپین‌های اگزوژن و HCG یا GnRH پالسی برای القای تخمک‌گذاری پاسخ دهنده. بهدلیل هزینه بالا و مشکلاتی که در درمان بر مبنای گونادوتروپین وجود دارد، لازم است قبل از آغاز این نوع درمان، یک ارزیابی کامل بهمنظور رد سایر علل ناباروری انجام شود (۲).

گونادوتروپین‌های اگزوژن در تحریک تخمک‌گذاری در موارد عدم تخمک‌گذاری مؤثر عمل می‌کنند. به علاوه، آن‌ها ممکن است به عنوان بخشی از رژیمهای لقاح آزمایشگاهی (IVF) یا تلقیح داخل رحمی (IUI) نیز تجویز شوند. مقادیر مصرف آغازین گونادوتروپین بین ۷۵ تا ۲۲۵ واحد روزانه به صورت زیر جلدی به مدت ۵ تا ۱۲ روز بر حسب سن بیمار، مورد مصرف، و سابقه تحریک قبلی می‌باشد. خانم‌های دارای اضافه وزن، نیاز به مقدار بالاتر از گونادوتروپین‌ها داشته تا به میزان یکسانی از نرخ باروری در خانم‌های با وزن طبیعی برسند. بیمار به منظور ارزیابی رشد و بلوغ فولیکول باید به تنابوب با اولتراسوند و سطوح استردادیول ارزیابی شود. مقدار گونادوتروپین باید تنظیم شود تا از تحریک بیش از حد تخدمان جلوگیری شود. زمانی که دو یا چهار فولیکول به قطر تقریباً ۱۸ میلی‌متر رسید، تخمک‌گذاری با ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد HCG به صورت عضلانی القا می‌شود (۲۲، ۱۵، ۱۲، ۸).

درمان عدم تخمک‌گذاری از حد تخدمان یک عارضه جانبی شاخص در درمان با گونادوتروپین‌ها بوده و ممکن است تهدیدکننده حیات باشد. بزرگ‌شدن تخدمان در ۵ تا ۱۰ درصد از سیکل‌های درمان گونادوتروپین‌ها اتفاق می‌افتد. به علاوه

در هیبوتalamوس شده، آزادسازی FSH را القا نموده و منجر به تخمک‌گذاری می‌شود (۱۳، ۸، ۷). در آزمون‌های بالینی، مهارکننده‌های آروماتاز به صورت خوراکی در روز ۳ تا ۷ سیکل قاعدگی تجویز شدن؛ مقدار مصرف لترزوژول روزانه بین ۲/۵ تا ۷/۵ میلی‌گرم و دوز انستروژول روزانه ۱ میلی‌گرم بود. میزان موفقیت مهارکننده‌های آروماتاز در رسیدن به بارداری ۱۵ تا ۲۰ درصد در هر سیکل بود (۱۹، ۱۳).

نگرانی در مورد خطر بروز نقاچی هنگام تولد در استفاده از مهارکننده‌های آروماتاز مورد بررسی قرار گرفته است، اما این داروها به دلیل نیمه عمر کوتاه ۴۵ ساعتی خود، در طول ارگانوژن حضور ندارند. در مطالعه چند مرکزی انجام شده در سال‌های اخیر که بر روزی ۵۱۴ کودک متولد شده پس از تجویز یک مهارکننده آروماتاز برای القای تخمک‌گذاری صورت گرفت، هیچ‌گونه گزارشی دال بر خطر بروز نواقص هنگام تولد ارایه نشده است. با این حال، مهارکننده‌های آروماتاز، به محض احتمال وقوع بارداری باید قطع شوند. عوارض جانبی مهارکننده‌های آروماتاز به طور کلی ملایم بوده و عبارتند از: گرگرفتگی، تهوع و استفراغ. خطر تحریک بیش از حد تخدمان و میزان بارداری چندقولویی در استفاده از مهارکننده‌های آروماتاز اندک است. مهارکننده‌های آروماتاز تنها برای استفاده در خانم‌ها پس از یائسگی مورد تأیید FDA بوده و برای درمان اختلال‌های تخمک‌گذاری مورد تأیید FDA نمی‌باشند (۲۱، ۸، ۲۰، ۷).

درمان بر مبنای گونادوتروپین: خانم‌هایی که به کلومیفن و مهارکننده‌های آروماتاز پاسخ نمی‌دهند

جدول ۲ - تگاهی اجمالی بر داروهای مورد استفاده در درمان ناباروری

دارو	توضیحات
کلومیفن	<p>رایج‌ترین و مؤثرترین ماده مورد استفاده برای القای تخمک‌گذاری.</p> <p>در خانم‌های مبتلا به PCOS در خانم‌های فاقد هیپرپرولاکتینمی که توانایی آزادسازی LH و FSH را دارند.</p> <p>۸۰ درصد موفق در القای تخمک‌گذاری میانجی انتخابی گیرنده استروژن آنتاگونیست رقباتی گیرنده استروژن در هیپوتالاموس.</p> <p>سبب مهار اثر مهاری استروژن بر آزادسازی FSH می‌شود. در نتیجه، سبب آزادسازی FSH از هیپوفیز می‌گردد. FSH موجب تحرک رشد فولیکول می‌شود.</p> <p>مقدار مصرفی: ۵۰ میلی‌گرم روزانه خوارکی، در صورت عدم پاسخ افزایش تا ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه.</p> <p>زمان تجویز: از روز ۳ تا ۷ یا ۵ تا ۹ قاعده‌گی.</p> <p>طول دوره درمان: ۵ روز در ماه، حداقل ۳ تا ۶ ماه.</p> <p>زمان تخمک‌گذاری ۵-۸ روز پس از آخرین مقدار مصرف کلومیفن است.</p>
متغورمین	<p>داروهای حساس‌کننده به انسولین برای القای تخمک‌گذاری در زنان مبتلا به PCOS</p>
لتروزول و انستروزول	<p>مهار کننده‌های آروماتاز به صورت خوارکی در روز ۳ تا ۷ سیکل قاعده‌گی</p> <p>لتروزول روزانه بین ۷/۵ تا ۲/۵ میلی‌گرم، انستروزول روزانه ۱ میلی‌گرم.</p>
بروموکربیتین و کابرگولین	<p>آگونیست‌های دوپامین القای تخمک‌گذاری در خانم‌های مبتلا به هیپرپرولاکتینمی.</p> <p>بروموکربیتین ۲/۵ تا ۱۵ میلی‌گرم روزانه خوارکی، کابرگولین ۱ تا ۲ میلی‌گرم خوارکی به صورت هفتگی، طی ۱ یا ۲ بار مصرف.</p> <p>بروموکربیتین درمان انتخابی است (داده‌های در دسترس اندکی پیرامون اینمی استفاده از کابرگولین در طول باروری و بارداری وجود دارد).</p>
گونادوتروپین‌ها (متروزین، پرگونال منوگان، مربونال منوپور، گونال F)	<p>هورمون محرک رشد فولیکول (FSH) تحریک مستقیم تخمدان‌ها برای تولید چند تخمک</p> <p>این داروها باید فقط توسط متخصصانی که در این زمینه تخصص کامل داشته و آموزش کافی دیده‌اند، تجویز گردند.</p> <p>استفاده در تقریباً همه سیکل‌های ART (برای رشد تعداد زیاد زخمک‌ها).</p> <p>مقدار مصرف تا حد زیادی به پاسخ هر بیمار بستگی دارد و غالباً در حین سیکل دستخوش تغییر می‌گردد.</p> <p>رشد فولیکول به صورت دوره‌ای از طریق اولترا سوند و اندازه‌گیری سطوح استرادیول تحت کنترل قرار می‌گیرد.</p>

جدول ۲ - نگاهی اجمالی بر داروهای مورد استفاده در درمان ناباروری (ادمه)

دارو	توضیحات
گونادوتروپین‌ها (مترودین، پرگونال منوگان، مریونال منوبور، گونال F)	تعداد و اندازه فولیکول‌ها از طریق اولتراسوند قابل مشاهده می‌باشد و افزایش میزان استروژن حاکی از رشد طبیعی فولیکول می‌باشد. استروژن به نسبت افزایش تعداد و اندازه فولیکول‌ها افزایش پیدا می‌کند و اندازه‌گیری آن ما را قادر می‌سازد تا بتوانیم به مقدار مصرف مطلوب برای هر بیمار دست یابیم. مقدار مصرف دارو پاسخ بیمار باید در جهت کاهش احتمال عوارض جانبی، مثل تحرک بیش از حد و حصول اطمینان از رشد کافی فولیکول، توسط یک نفر متخصص بیماری‌های زنان مورد ارزیابی قرار گیرد.
سوپرفاکت	یک داروی آگونیست GnRH. اغلب در اواخر سیکل قاعدگی قبل از تحرک تخدمان تجویز می‌گردد. باعث بهبود پاسخ‌دهی بیمار به داروهایی مانند FSH اکزوژن می‌شود. تحویز به صورت تزریق زیر جلدی یا اسپری داخل بینی. ترشح زودرس هورمون LH را نیز کاهش داده و در نتیجه، مانع از تخمک‌گذاری زودرس و القای سیکل درمانی می‌شود. در موارد انتخابی، سوپرفاکت به مقدار کم قبل از سیکل تجویز می‌گردد تا به بیمار در تولدی تخمک کمک نماید. با مصرف سوپرفاکت، کنترل بیشتری بر فعالیت‌های اندوکرین (در زمان سیکل تحریک تخدمان) وجود داشته و شانس موفقیت تخمک‌گذاری و نهایتاً حاملگی افزایش می‌یابد. کاربرد اولیه سوپرفاکت در درمان آندرومتروبیوز می‌باشد.
آنتاگونیست GnRH آنتاگونیسم استروتایید	ترشح هورمون LH و FSH را در عرض پنج روز کاهش می‌دهد، در حالی که سوپرفاکت نیاز به ۲۲ روز زمان دارد. در حال حاضر در مورد نقش مناسب بالینی آنتاگونیسم استروتایید اختلاف‌نظر وجود دارد. کاهش کامل LH ممکن است نیاز به تجویز بیشتر FSH را سبب شود، که در این صورت هزینه درمان افزایش می‌یابد. برخی نیز بر این باور هستند که میزان کمی LH برای رشد کامل اووسیت مورد نیاز است.
HCG (برگنیل، پروفازی)	گونادوتروپین کوریونیک انسانی برای القای تخمک‌گذاری پس از تجویز گونادوتروپین‌ها در سیکل‌های تحریک تخدمان. این داروها تخدمان را دقیقاً ۳۶ ساعت پس از تجویز وادر به تخمک‌گذاری می‌نمایند. بنابراین، بین ۳۴ تا ۳۵ ساعت پس از تجویز، تخمک‌گذاری انجام می‌شود و تلقیح داخل رحمی اسپرم یا AI نیز طبق زمان‌بندی معینی همزمان با تخمک‌گذاری انجام می‌گیرد.

جدول ۲ - نتاهی اجمالی بر داروهای مورد استفاده در درمان نایاروری (ادامه)

دارو	توضیحات
پروژسترون	در تکمیل سیکل‌های درمانی جهت فراهم نمودن هورمون پروژسترون بیشتر برای تقویت رشد رویان در درون رحم و پس از تخمک‌گذاری تجویز می‌شود. پزشک ممکن است پروژسترون را برای حصول اطمینان از رشد کافی پوشش داخلی رحم تجویز نماید. کمبود پروژسترون ممکن است پس از تخمک‌گذاری ایجاد گردد (نقص فاز لوتال) که می‌تواند موجب عدم موفقیت بارداری شود. تجویز به صورت شیاف و ازینال یا تزریق عضلانی. آمپول پروژسترون (۲۵ و ۵۰ میلی‌گرمی)، تا ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه. شیاف (نگهداری در یخچال): هر شب یک شیاف، قبل از خواب در واژن. در صورت انجام مقاربت در شب، شیاف پس از انجام مقاربت در واژن قرار گیرد. صرف شیاف‌ها را نباید قطع نمود مگر به توصیه پزشک (البته در صورت عدم وجود خونریزی لکه‌های خونی یا شکم درد که در صورت مشاهده باید به پزشک گزارش داده شود)
استروژن (استرادیبول والرات استروژن کونتروگه)	به منظور آماده‌سازی اندومنتر، در سیکل‌های انتقال رویان‌های منجمد شده و نیز هنگامی که تخمک‌های اهدای انتقال داده شدند.

GnRH می‌تواند سبب القای تخمک‌گذاری در خانم‌های دارای غدد هیپوفیز دست‌نخورده شود. در صورتی که GnRH برای درمان عدم تخمک‌گذاری مورد استفاده قرار گیرد، باید به صورت پالسی در فواصل ۱ تا ۲ ساعتی تجویز شود. GnRH اثربخشی را در تجویز داخل وریدی دارد ولی ممکن است به صورت زیرجلدی نیز تجویز شود. GnRH از طریق یک پمپ انفوژیون در مقدادر ۵ تا ۲۰ میکروگرمی هر ۶۰ تا ۱۲۰ دقیقه تجویز می‌شود. GnRH به مدت ۷ روز تجویز می‌شود، و سیکل ممکن است هر ۲۱ روز تکرار شود. نرخ بارداری با GnRH بهتر از نرخ بارداری با گونادوتropین و HCG نیست (۲).

آگونیست‌های دوپامین: این ترکیبات، شامل

کیست‌های متعدد فولیکولی ایجاد شده و ادم استروممال، و چندین جسم زرد به وجود می‌آید. مایع از فضای داخل رگ، به حفره شکمی شیفت پیدا کرده و منجر به هیپوولمی (کاهش حجم خون) و تغییط خون می‌شود. علت اصلی آسیت نامشخص است، ولی درمان محافظه‌کارانه تجویز می‌شود که عبارت است از: ارزیابی شدید وضعیت آب و الکترولیت‌ها. معاینات لگنی نباید انجام شود، زیرا خطر پارگی تخدمان وجود دارد. تحریک بیش از حد تخدمان معمولاً طی ۷ روز بطرف می‌شود ولی در صورت وقوع بارداری، به مدت طولانی‌تری ادامه خواهد یافت. داده‌های اخیر از ادعاهای مربوط به افزایش خطر سرطان اپیتیال تخدمان با مصرف گونادوتروپین‌های اگزوژن حمایت نمی‌کند (۲).

مورد بحث‌های زیادی قرار می‌گیرند. اثربخشی چنین روش‌هایی به سن بیمار، بیماری یک طرفه در مقابل دوطرفه، دانسته چسبندگی، و ضخامت دیواره لوله بستگی دارد (۸، ۲).

نرخ کلی باروری پس از بازسازی لوله، ۳۰ درصد است، که بین ۱۴ تا ۲۵ درصد، بارداری‌های لوله‌ای است. IVF یک انتخاب موفق در مواردی است که انسداد لوله‌های فالوپ علت ناباروری است (۸، ۲).

□ تلقیح داخل رحمی

IUI یک روش درمانی ساده و نسبتاً کم‌هزینه برای ناباروری است. با این وجود، سن، یک معیار شاخص در ارزیابی موفقیت در IUI بوده و نرخ موفقیت در خانم‌های بالای ۴۰ سال بسیار اندک است. در خانم‌های مبتلا به ناباروری غیرقابل توجیه، COH همراه با IUI دارای نرخ ماهیانه موفقیت در بازسازی بین ۱۰ تا ۱۵ درصد و نرخ تجمعی موفقیت در بازسازی ۳۰ تا ۴۵ درصد است (۲۳).

بزرگ‌ترین خطری که با IUI همراه است، میزان بالای احتمال بارداری چندقولی می‌باشد. COH و IUI باید در خانم‌هایی به عنوان خط اول درمان مورد استفاده قرار گیرند که تخمک‌گذاری داشته باقی هرگونه ناهنجاری لوله‌ای بوده و شریک جنسی آن‌ها دارای مقدار مناسب اسپرم قادر به حرکت باشد (۲۳).

زیرنویس
1. unexplained infertility

بروموکریپتین و کابرگولین، در القای تخمک‌گذاری در خانم‌های مبتلا به هیپرپرولاکتینمی مؤثر هستند. هیچ عارضه جانی از دوپامین درمانی بر روی جنین یا بارداری‌ها گزارش نشده است، اما دارودرمانی زمانی که بارداری تأیید شد، باید قطع شود، زیرا خطر احتمالی نقص‌های هنگام تولد وجود دارد. نگرانی در مورد مقادیر بالای آگونیست‌های دوپامین که ممکن است خطر نارسایی در یچه قلبی را افزایش دهنده، در خانم‌های تحت درمان برای هیپرپرولاکتینمی تأیید نشده است (۲، ۱۰).

مقادیر درمانی برومومکریپتین از ۲/۵ تا ۱۵ ملی‌گرم روزانه خوارکی و مقادیر درمانی کابرگولین از ۱ تا ۲ میلی‌گرم خوارکی به صورت هفتگی، طی ۱ تا ۲ دوز می‌باشد. هنگامی که بارداری هدف درمان هیپرپرولاکتینمی است، برومومکریپتین درمان انتخابی است چراکه داده‌های در دسترس اندکی پیرامون اینمی استفاده از کابرگولین در طول باروری و بارداری وجود دارد. در کل، قاعده‌گی‌های همراه با تخمک‌گذاری و بارداری در تقریباً ۸۰ درصد از خانم‌های مبتلا به گالاکتوره و هیپرپرولاکتینمی حاصل می‌شود. اکثر خانم‌های دارای تومورهای هیبیوفیز ترشح‌کننده پرولاکتین در طول بارداری بدون علامت می‌مانند (۲، ۱۰).

□ روش‌های جراحی

روش‌های بازسازی لوله‌های رحمی (سالپینگوستومی یا فیمیریوپلاستی) به دلیل نرخ اندک موفقیت در جراحی ترمیمی لوله و خطر بالای بارداری خارج رحمی، در مقالات ناباروری

توجه: منابع این مطلب در پایان قسمت دوم آن و در شماره بعدی رازی درج خواهد شد.