



# ناباروری

## «قسمت اول»

دکتر نگار متقی دستجردی<sup>۱</sup>، دکتر محمد سلطانی رضایی راد<sup>۱</sup>، دکتر محمد شریف زاده<sup>۲</sup>

۱. گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

شیوع ناباروری ۱۳/۲ درصد است. در ایران بیش از یک میلیون زوج نابارور زندگی می‌کنند (۱، ۲). 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 مؤسساتی 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

## ■ 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، تخم‌گذاری در خانم است که در آن یک سلول تخم از تخمدان آزاد می‌شود. سپس این سلول تخم باید طول لوله فالوپ را بییماید. 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 تولیدمثل رخ دهد، منجر به ناباروری می‌گردد (۲).

تولید هورمون زنانه برای ظرفیت باروری مناسب، ضروری است. در طول مرحله فولیکولی سیکل قاعدگی، که به مدت تقریباً نیمه اول سیکل طول می‌کشد، هیپوتالاموس، هورمون آزادکننده گونادوتروپین (GnRH) را آزاد می‌کند. GnRH هیپوفیز قدامی را تحریک به تولید هورمون محرک 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

که به اندازه مدت باقیمانده سیکل ادامه خواهد یافت. فولیکول پاره شده جسم زرد را تشکیل می‌دهد، که تولیدکننده پروژسترونی است که حامی اندومترיום برای کاشت است. در صورتی که اسپرم تخم را بارور ساخته باشد، کاشتن در اندومتر رحم، ۵ تا ۷ روز پس از تخم‌گذاری 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 قاعدگی بین ۲۴ تا ۲۸ روز به طول می‌انجامد که در ۳ تا ۷ روز نخست آن خونریزی اتفاق می‌افتد. در خانم‌های زیر ۳۵ سال، سابقه سیکل‌های قاعدگی منظم به میزان زیادی با تخم‌گذاری، در ارتباط هستند. یک سیکل طولانی اغلب با عدم تخم‌گذاری همراه است. یک سیکل کوتاه نیز ممکن است با تخم‌گذاری 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

خانم‌ها با عدم تخمک‌گذاری یا اولیگووولاسیون (تخمک‌گذاری کم یا بی‌قاعدگی) 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. به‌علاوه، بافت چربی، استروئیدهای محلول در چربی مانند آندروژن‌ها را ذخیره نموده و منجر به غلظت‌های بیشتر از حد طبیعی استروئیدها در مقایسه با افراد با وزن طبیعی می‌شود. همچنین سلول‌های چربی جایگاهی برای متابولیسم هورمون جنسی ایجاد شده از آنزیم‌های استروئیدوژن مانند ۳-بتا‌دهیدروژناز، ۱۷-بتا-هیدروکسی‌دهیدروژناز و آروماتاز، هستند. سطوح استرادیول ناشی از افزایش آروماتیزه شدن آندروژن‌ها 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، ۵).

#### ■ علل ناباروری

همان‌گونه که در ابتدا عنوان شد، ناباروری می‌تواند ناشی از عوامل مربوط به آقایان، خانم‌ها و یا هر دوی آن‌ها باشد. علل عمده 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. به‌علاوه، خانم‌های با سن بالاتر، دارای شاخص توده بدن (BMI) بالاتری در مقایسه با خانم‌های جوان‌تر بوده و همچنین دارای استرس‌های زندگی بیشتر و تکرار کمتر مقاربت 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. به‌علاوه، این خانم‌ها دو برابر بیشتر احتمال دارد که با ناباروری غیرقابل توجیه<sup>۱</sup> 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 استروئیدهای جنسی، افزایش گونادوتروپین‌ها، و آموره در خانم‌های زیر ۴۰ سال. POF ممکن است ناشی از اختلال‌های کروموزومی یا ژنتیکی، بیماری خود ایمنی، عفونت‌های ویروسی جراحی لگن، شیمی‌درمانی، و پرتودرمانی باشد. در خانم‌هایی که از هیپوگنادیسم هیپرگونادوتروپیک رنج می‌برند، درمان با جایگزینی هورمون برای القای خونریزی و کاهش خطر استئوپوروز تجویز می‌شود، اما اثربخشی هورمون‌درمانی جایگزین بر بهبود باروری هنوز به اثبات نرسیده است (۷). PCOS یک مشکل رایج همراه با باروری بوده و برای خانم‌های مبتلا به PCOS اغلب درمان ناباروری تجویز می‌شود تا بارداری اتفاق بیفتد. PCOS طبق تعریف عبارت است از: حضور دو یا تعداد بیشتر عواملی از قبیل بی‌نظمی قاعدگی، هیپرآندروژنیسم بالینی یا بیوشیمیایی و تخمدان‌های پلی‌کیستیک (بعد از حذف سایر علل هیپرآندروژنیسم). PCOS شایع‌ترین اختلال اندوکراین 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 قابل درمان با دارو است. تشخیص PCOS بسیار حایز اهمیت است، نه تنها به علت مسأله باروری

در ایران است. اختلال عملکرد تخمک‌گذاری معمولاً با اولیگوآموره (قاعدگی به تعداد ۸ بار یا کمتر در سال) یا آموره (عدم خونریزی) آشکار می‌شود. اختلال عملکرد تخمک‌گذاری ممکن است ناشی از اختلال‌های متابولیک یا اندوکراین از جمله هیپوگنادیسم (کاهش غیرمعمول عملکرد گونادها) باشد. هیپوگنادیسم ممکن است از منشاء گونادی (هیپوگنادی)، یا هیپوفیز، یا هیپوتالاموس (هیپرگونادی) باشد (۲).

هیپوگنادیسم هیپوگونودال می‌تواند ناشی از سندروم‌های ژنتیکی، آموره ناشی از اختلال‌های خوردن، ورزش شدید، استرس ناشی از بیماری سیستمیک، جراحی هیپوفیز، پرتودرمانی جمجمه، تومورهای سیستم عصبی مرکزی و هیپرپرولاکتینمی باشد. برخی داروها نیز می‌توانند هیپوگنادیسم ایجاد نمایند، که عبارتند از: مواردی همچون اویپوئیدها، فنوتیازین‌ها، و ریسپریدون (که آزادسازی دوپامین مهارکننده پرولاکتین را بلاک می‌کنند) و استروئیدهای آندروژنی آنابولیک (که سبب هیپرآندروژنیسم و بی‌نظمی در قاعدگی می‌شوند) (۲).

هیپوگنادیسم هیپرگونادی شامل نارسایی زودرس تخمدان (PDF) می‌باشد، که عبارت

جدول ۱ - علل ناباروری

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

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

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 کانال 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 به‌عنوان «ناباروری غیرقابل توجیه» طبقه‌بندی می‌شوند. اختلال‌های رحمی شامل ناهنجاری‌های مادرزادی لیومیوما، چسبندگی‌های داخل رحمی، و پولیپ‌های اندومتري 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 لوپریکانت‌های 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، به‌خصوص 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. به‌علاوه، دیسمنوره شدید با اختلال‌های رحمی یا آناتومیکی مانند فیبروئید یا انسداد مجرای خروجی همراه است (۸).

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

## ■ ارزیابی و تشخیص ناباروری

ارزیابی اولیه شریک مؤنث در بررسی‌های بالینی شامل بررسی دقیق سابقه بالینی بیمار مقاربت‌ها، داروها، سابقه قاعدگی، قرار داشتن در معرض بیماری‌های مقاربتی، 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 هیستروسالپینگوگرام (HSG) برای ارزیابی باز بودن لوله‌ها (۴، ۲). 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 لوتئال، 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 فالوپ است. لاپاروسکپی 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 تیروئیدی در سرم خانم‌ها در

فاز تخمک‌گذاری، بیوپسی اندومتر در اواخر فاز لوتئال، 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 خانم‌ها است و مقرون به صرفه‌ترین درمان 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

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

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، ۵ 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 مقاربت داشته باشند. در صورت عدم وقوع بارداری، قاعدگی باید در حدود ۳ هفته پس از آخرین دوز کلومیفن اتفاق بیفتد (۱۳، ۷، ۲). 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 در نظر گرفتن بیمار به‌عنوان 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، ۱۲، ۲).

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 چندقلویی 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 جلوگیری‌کننده از بارداری مانند بیماری‌های تیروئیدی، 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 مبتلا به عدم 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 فاقد هیپرپرولاکتینمی که توانایی آزادسازی LH و FSH را دارند، مورد استفاده قرار گیرد. این دارو ۸۰ درصد در القای تخمک‌گذاری موفق است (۱۳، ۸، ۷، ۲).

کلومیفن یک SERM است که آنتاگونیست رقابتی استرادیول در کمپلکس گیرنده هسته‌ای در سیتوپلاسم می‌باشد. کلومیفن با اتصال به گیرنده‌های استروژن در هیپوتالاموس، به‌عنوان 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) تخمدان اتفاق می‌افتد. تحریک زیاد کنترل‌شده تخمدان (COH) تخمدان‌ها را در معرض سطوح

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

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

به‌طور کلی، ۵ تا ۱۰ درصد از خانم‌های تحت درمان با رژیم‌های مختلف کلومیفن، با شکست در تخمک‌گذاری مواجه می‌شوند. متفورمین داروی حساس‌کننده به انسولین، به‌صورت 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 گلوکوتیروز کبدی شده که در نهایت منجر به کاهش سطح انسولین می‌گردد.

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 تنهایی 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 میلی‌گرم در درمان ناباروری ناشی از PCOS مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی این دارو برای درمان ناباروری، مورد تأیید FDA نمی‌باشد (۱۸-۱۶).

#### مهارکننده‌های آروماتاز: لتروزول و انستروزول

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 مهارکننده‌های نسل سوم غیراستروئیدی آروماتاز، مهارکننده‌های رقابتی برگشت‌ناپذیر آروماتیزه شدن تستوسترون بوده و سبب کاهش استروژن سرمی بیش از ۹۷ درصد می‌شوند. استروژن کاهش یافته سبب تغییر پس‌خور منفی



ممکن است به گونادوتروپین‌های اگزوژن و HCG یا GnRH پالسی برای القای تخمک‌گذاری پاسخ دهند. به دلیل هزینه بالا و مشکلاتی که در درمان بر مبنای گونادوتروپین وجود دارد، لازم است قبل از آغاز این نوع درمان، یک ارزیابی کامل به منظور 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 تناوب با اولتراسوند و سطوح استرادیول ارزیابی شود. مقدار گونادوتروپین باید تنظیم شود تا از تحریک بیش از حد تخمدان 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، ۲).

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

در هیپوتلاموس شده، آزادسازی FSH را القا نموده و منجر به تخمک‌گذاری می‌شود (۷، ۸، ۱۳). در آزمون‌های بالینی، مهارکننده‌های آروماتاز به صورت خوراکی در روز ۳ تا ۷ سیکل قاعدگی تجویز شدند؛ مقدار مصرف لتروزول روزانه بین ۲/۵ تا ۷/۵ میلی‌گرم و دوز انستروزول 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 نقایص هنگام تولد در استفاده از مهارکننده‌های آروماتاز مورد بررسی قرار گرفته است، اما این داروها به دلیل نیمه‌عمر کوتاه ۴۵ ساعته خود، در طول ارگانوژنز 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 آرایه 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 تخمدان و میزان بارداری چندقلویی 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، ۲۰، ۸، ۷).

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

**جدول ۲ - نگاهی اجمالی بر داروهای مورد استفاده در درمان ناباروری**

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

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

توضیحات	دارو
<p>تعداد و اندازه فولیکول‌ها از طریق اولتراسوند قابل مشاهده می‌باشند و افزایش میزان استروژن حاکی از رشد طبیعی فولیکول می‌باشد.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>گوناوتروپین‌ها (متروپین، پرگونال منوگان، مریونال منوپور، گونال F)</p>
<p>یک داروی آگونیست GnRH.</p> <p>اغلب در اواخر سیکل قاعدگی قبل از تحرک تخمدان تجویز می‌گردد.</p> <p>باعث بهبود پاسخ‌دهی بیمار به داروهایی مانند FSH اگزوزن می‌شود.</p> <p>تجویز به صورت تزریق زیر جلدی یا اسپری داخل بینی.</p> <p>ترشح زودرس هورمون LH را نیز کاهش داده و در نتیجه، مانع از تخمک‌گذاری زودرس و القای سیکل درمانی می‌شود.</p> <p>در موارد انتخابی، سوپرفاکت به مقدار کم قبل از سیکل تجویز می‌گردد تا به بیمار در تولدی تخمک کمک نماید.</p> <p>با مصرف سوپرفاکت، کنترل بیشتری بر فعالیت‌های اندوکراین (در زمان سیکل تحریک تخمدان) وجود داشته و شانس موفقیت تخمک‌گذاری و نهایتاً حاملگی افزایش می‌یابد.</p> <p>کاربرد اولیه سوپرفاکت در درمان آندرومتروپوز می‌باشد.</p>	<p>سوپرفاکت</p>
<p>آنتاگونیست GnRH</p> <p>ترشح هورمون LH و FSH را در عرض پنج روز کاهش می‌دهد، در حالی که سوپرفاکت نیاز به ۲۲ روز زمان دارد.</p> <p>در حال حاضر در مورد نقش مناسب بالینی آنتاگونیسم استروئید اختلاف نظر وجود دارد.</p> <p>کاهش کامل LH ممکن است نیاز به تجویز بیشتر FSH را سبب شود، که در این صورت هزینه درمان افزایش می‌یابد.</p> <p>برخی نیز بر این باور هستند که میزان کمی LH برای رشد کامل اووسیت مورد نیاز است.</p>	<p>آنتاگونیسم استروئید</p>
<p>گوناوتروپین کوریونیک انسانی</p> <p>برای القای تخمک‌گذاری پس از تجویز گوناوتروپین‌ها در سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری.</p> <p>این داروها تخمدان را دقیقاً ۳۶ ساعت پس از تجویز وادار به تخمک‌گذاری می‌نمایند.</p> <p>بنابراین، بین ۳۴ تا ۳۵ ساعت پس از تجویز، تخمک‌گذاری انجام می‌شود و تلقیح داخل رحمی اسپرم یا IUI نیز طبق زمان‌بندی معینی همزمان با تخمک‌گذاری انجام می‌گیرد.</p>	<p>HCG (پرگنیل، پروفازی)</p>

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

توضیحات	دارو
<p>در تکمیل سیکل‌های درمانی جهت فراهم نمودن هورمون پروژسترون بیشتر برای تقویت رشد رویان در درون رحم و پس از تخمک‌گذاری تجویز می‌شود.</p> <p>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 لوتئال) که می‌تواند موجب عدم موفقیت بارداری شود.</p> <p>تجویز به صورت شیاف واژینال یا تزریق عضلانی.</p> <p>آمپول پروژسترون (۲۵ و ۵۰ میلی‌گرمی)، ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه.</p> <p>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.</p> <p>مصرف 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)</p>	پروژسترون
<p>به منظور آماده‌سازی اندومتر، در سیکل‌های انتقال رویان‌های منجمد شده و نیز هنگامی که تخمک‌های اهدایی انتقال داده شدند.</p>	استروژن (استرادیول والرات استروژن کونژوگه)

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 بیشترین اثربخشی را در تجویز داخل وریدی دارد ولی ممکن است به صورت زیرجلدی نیز تجویز شود. GnRH از طریق یک پمپ انفوزیون در مقادیر 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 گونادوتروپین و HCG نیست (۱۵، ۲).

آگونیست‌های دوپامین: این ترکیبات، شامل

کیست‌های متعدد فولیکولی ایجاد شده و ادم استرومال، 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 تغلیظ خون می‌شود. علت اصلی آسیب 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 تخمدان وجود دارد. تحریک بیش از حد تخمدان معمولاً طی ۷ روز برطرف می‌شود ولی در صورت وقوع بارداری، به مدت طولانی‌تری ادامه خواهد یافت. داده‌های اخیر از ادعاهای مربوط به افزایش خطر سرطان اپیتلیال تخمدان با مصرف گونادوتروپین‌های اگزورژن حمایت نمی‌کند (۲).

مورد بحث‌های زیادی قرار می‌گیرند. اثربخشی چنین روش‌هایی به سن بیمار، بیماری یک طرفه در مقابل دوطرفه، دانسیته 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 بارورسازی بین ۱۰ تا ۱۵ درصد و نرخ تجمعی موفقیت در بارورسازی ۳۰ تا ۴۵ درصد است (۲۳).

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

زیرنویس

1. unexplained infertility

بروموکریتین و کابرگولین، در القای تخمک‌گذاری در خانم‌های مبتلا به هیپرپرولاکتینمی مؤثر هستند. هیچ عارضه جانبی 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 دریچه قلبی را افزایش دهند، در خانم‌های تحت درمان برای هیپرپرولاکتینمی تأیید نشده است (۱۰، ۲).

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

#### □ روش‌های جراحی

روش‌های بازسازی لوله‌های رحمی (سالپینگوستومی یا فیمبریوپلاستی) 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.