



ناباروری

«قسمت دوم»

دکتر نگار متقی دستجردی^۱، دکتر محمد سلطانی رضایی راد^۱، دکتر محمد شریف زاده^۲

۱. گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ فناوری‌های کمک باروری (ART)

در ART در زوج‌هایی به کار می‌رود که دارای مشکل در لوله، اندومتر، اختلال‌های تولید یا انتقال اسپرم، و ناباروری غیرقابل توجیه هستند. استفاده از ART، که در آن اسپرم و تخم هر دو در خارج از بدن به کار گرفته می‌شوند، بین سال‌های ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۴ بسیار افزایش یافت (۲۴).

نرخ موفقیت ART در خانم‌هایی که جنین‌های تازه، از تخم‌های خودشان گرفته شده باشد، به‌طور کلی بین ۳۵ تا ۴۵ درصد است. میزان موفقیت براساس سن متفاوت است؛ برای رسیدن به یک بارداری موفق که منجر به یک تولد زنده شود، نرخ موفقیت در خانم‌های کمتر از ۳۵ سال ۴۲ درصد، و

در خانم‌های بالای ۴۲ سال تنها ۷ درصد است (۲۵). مورد مصرف IVF، یکی از انواع ART، عبارتست از: ناباروری ناشی از عوامل لوله، اندومتر، یوز ناباروری مربوط به عوامل آقایان، ناباروری غیرقابل توجیه، نارسایی تخمدان، و کاهش ذخیره تخمدان. IVF جایگزینی برای IUI بوده ولی نیازمند ارزیابی دقیق‌تر، داروهای بیشتر، آزمایش‌های بیشتر روش‌های تهاجمی‌تر و هزینه‌های به مراتب بالاتر است. به‌دلیل هزینه‌های بالا، کمتر از ۱۰ درصد از زوج‌های نابارور برای IVF اقدام می‌کنند (۷، ۲۳). سن معیار مهمی در موفقیت IVF است. در خانم‌های زیر ۳۵ سال، ۳۷ درصد از سیکل‌های IVF منجر به تولدهای زنده می‌شود؛ نرخ تولد زنده

در خانم‌های بین ۳۵ تا ۳۷ سال ۳۰ درصد، در خانم‌های ۳۸ تا ۴۰ سال ۲۰ درصد و در خانم‌های ۴۰ تا ۴۱ سال ۱۱ درصد است (۲۶، ۲۳، ۷).

IVF معمولاً شامل COH، بازیابی اووسیت‌ها لقاح، کشت جنین و انتقال جنین است. COH ممکن است شامل SERM یا درمان بر مبنای گونادوتروپین شود. پس از رشد فولیکول، HCG برای القای بلوغ نهایی فولیکول، تجویز می‌شود. اووسیت‌ها بازیابی شده، به صورت *in vitro* با اسپرم لقاح می‌یابند کشت داده می‌شوند و سپس به حفره رحمی انتقال داده می‌شوند (۲).

میزان بارداری در IVF مستقیماً با تعداد جنین‌های کاشته شده در رحم در ارتباط بوده و بالاترین خطر مربوط به IVF تعداد زیاد بارداری‌های چندقلویی است که ایجاد می‌شود (۲). میانگین بارداری کامل ۲۰ تا ۲۵ درصد در هر سیکل است. نرخ تجمعی بارداری برای ۶ سیکل IVF تقریباً ۶۰ درصد است. احتمال سقط خودبه‌خودی پس از IVF بسیار بالا می‌باشد (۳۰ درصد) (۲).

کوریفولیتروپین آلفا، یک فرآورده FSH با طول اثر بالا، در سال ۲۰۱۰ توسط کمیسیون اروپا تأیید شد که برای COH همراه با یک آنتاگونیست GnRH برای رشد و تکامل چندین فولیکول در خانم‌های شرکت‌کننده در برنامه ART مورد استفاده قرار گیرد. کوریفولیتروپین آلفا یک آگونیست گیرنده FSH بوده که فاقد فعالیت LH است. این دارو یک مولکول هیبرید از FSH نوترکیب و انتهای کربوکسیل مولکول HCG است. مولکول هیبرید دارای افزایش ۲/۵ برابری نیمه‌عمر در مقایسه با FSH نوترکیب به تنهایی است. یک مقدار مصرف

کوریفولیتروپین آلفا به مدت ۷ روز مؤثر بوده و سبب کاهش تعداد تزریقات مورد نیاز به‌عنوان بخشی از درمان IVF می‌شود (۳۰-۲۷).

در مطالعات اولیه انجام گرفته نرخ بارداری حاصل از کوریفولیتروپین آلفا مشابه درمان روزانه با FSH نوترکیب بود (۳۰). کوریفولیتروپین آلفا یک فرمولاسیون تزریقی است که با مقدار ۱۰۰ میکروگرم برای خانم‌های با وزن کمتر از ۶۰ کیلوگرم یا ۱۵۰ میکروگرم برای خانم‌های با وزن بیش از ۶۰ کیلوگرم تجویز می‌شود. شایع‌ترین عوارض جانبی کوریفولیتروپین آلفا مربوط به COH است که عبارتند از: سردرد، تهوع، خستگی، درد لگن، و ناراحتی‌های پستان. کوریفولیتروپین آلفا برای استفاده در آمریکا مورد تأیید FDA نیست (۳۰، ۲۹، ۲۱).

■ درمان اندومتريوز

به‌طور کلی، ۶۵ درصد از خانم‌های مبتلا به اندومتريوز بدون هیچ درمانی باردار می‌شوند. هیچ درمان دارویی برای اندومتريوز تأیید نشده است که سبب افزایش میزان باروری گردد (۸، ۷، ۲).

جراحی لاپاروسکوپی درمان انتخابی جراحی برای اندومتريوز است و برداشتن اندومتريوز از طریق جراحی در ناباروری سودمند است. به دنبال درمان جراحی، ۵۰ تا ۶۰ درصد از خانم‌های دارای اندومتريوز متوسط و ۳۰ تا ۴۰ درصد از خانم‌های مبتلا به اندومتريوز شدید، باردار خواهند شد. در خانم‌های دارای اندومتريوز که به جراحی یا داروهای سرکوب‌کننده پاسخ نمی‌دهند، ART می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

■ درمان ناباروری غیرقابل توجیه

درمان ناباروری غیرقابل توجیه، تجربی بوده و شامل IUI، COH، گونادوتروپین‌ها و IVF است. انتخاب‌های درمانی برای ناباروری در جدول (۱) خلاصه شده است.

□ پیش‌آگهی درمان‌های ناباروری

موفقیت کلی درمان‌های ناباروری ۵۰ درصد است ولی براساس سن، سابقه بالینی، و مدت ناباروری متفاوت است. اختلال‌های تخمک‌گذاری و ناباروری غیرقابل توجیه، دارای بهترین پیش‌آگهی هستند. ناباروری همراه با عدم تخمک‌گذاری دارای میزان موفقیت تقریبی ۵۰ درصد است. ناباروری مرتبط با عوامل لوله، دارای پایین‌ترین احتمال رسیدن به بارداری، با نرخ موفقیت تنها ۱۷ درصد است. مدت کوتاه‌تر ناباروری و باروری قبلی و سن خانم زیر ۳۰ سال، شانس بارور شدن را افزایش می‌دهد (۲،۷،۳۱).

زوج‌های ناباروری که باردار شده‌اند، نسبت به زوج‌های هم‌سن و معمولی، فاقد نرخ بالاتر سقط خورده‌خودی یا مرگ پری‌ناتال هستند. در صورتی

که یک زوج نابارور پس از ۲ سال درمان، باردار نشود، شانس بارور شدن غیرمحتمل است (۲).

□ نتایج ناباروری درمان‌نشده

عدم توانایی باردار شدن منجر به عصبانیت احساس گناه و افسردگی می‌گردد. بچه‌دار شدن انتظار اجتماعی اکثر ازدواج‌ها بوده و استرس ناشی از ناباروری منجر به دعوای زناشویی، کاهش اعتماد به نفس جنسی و کاهش میزان مقاربت‌های جنسی در زوجین می‌شود. ناباروری و درمان‌های مربوطه ایجاد مشکلات مالی، فیزیکی و روانی برای زوجین نموده و مراقبان سلامت باید متوجه به‌کارگیری روش‌های درمانی با صداقت، حساسیت و احترام باشند (۲،۳۴،۳۲).

اکثر تعاملات بیمار - داروساز در طول دوره درمانی ناباروری به‌صورت سرپایی است. داروساز با تشویق به انتخاب شیوه‌های زندگی سالم که سبب افزایش شانس بارداری شود و مرور مشخصات داروهایی که ممکن است بر باروری مؤثر باشند می‌تواند حمایت ارزشمندی را برای خانم‌های تحت درمان ناباروری فراهم سازد. به‌علاوه، داروساز

جدول ۱ - انتخاب‌های درمانی برای ناباروری براساس تشخیص

تشخیص	درمان
اختلال‌های تخمک‌گذاری	کلومیفن سیترات، کلومیفن سیترات + متفورمین، مهارکننده‌های آروماتاز، درمان بر مبنای گونادوتروپین‌ها، آگونیست‌های دوپامین، IVF
بیماری‌های لوله	بازسازی لوله، IVF
اندومترئوز	جراحی لاپاراسکوپی، برداشتن از طریق جراحی، کلومیفن سیترات + IUI، درمان بر مبنای گونادوتروپین‌ها + IVF، IUI
ناباروری غیرقابل توجیه	کلومیفن سیترات + IUI، درمان بر مبنای گونادوتروپین‌ها + IVF، IUI

IVF: لقاح آزمایشگاهی | IUI: تلقیح داخل رحمی

می‌تواند استفاده ایمن و مؤثر از داروهای ناباروری و وسایل مربوط را تضمین نموده و استراتژی‌هایی را پیشنهاد کند که منجر به شناسایی و کاهش عوارض نامطلوب همراه با برخی درمان‌ها شود. داروسازان منبع اطلاعاتی ارزشمندی برای بیماران تحت درمان ناباروری بوده و می‌توانند در ارزیابی علایم روانی که گاه با درمان‌های ناباروری همراه است، کمک بزرگی برای بیمار باشند.

■ ناباروری در آقایان - علل و درمان

ناباروری در آقایان به عوامل مختلفی مربوط می‌شود که عبارتند از عوامل مربوط به شیوه زندگی قرارگرفتن در معرض گونادوتوکسین‌ها، اختلال هورمونی، اختلال‌های کرووزومی، واریکوسل نارسایی بیضه، اختلال‌های انزال، و انسداد. ارزیابی ناباروری مرد به‌منظور شناسایی علت و فراهم کردن درمان در صورت قابل تصحیح بودن مشکل، ضروری است ولی در صورتی که درمان به‌خصوص در دسترس نبوده و یا منشأ ناباروری مرد قابل تصحیح نباشد، انتخاب‌های دیگری همچون روش‌های کمک باروری (ART) ممکن است مؤثر واقع شوند. داروساز نقش مهمی را در شناسایی داروهای مرتبط با ناباروری مرد، مشاوره دادن به زوجین در استفاده از داروهای ناباروری و تشویق به استفاده از شیوه‌های صحیح زندگی به‌منظور کاهش عوامل ناباروری دارا است. در ادامه به بررسی اتیولوژی، ارزیابی و درمان ناباروری در آقایان پرداخته شده است.

□ فیزیولوژی تولیدمثل مرد

بیضه‌ها حاوی سلول‌های لیدیک، سرتولی و زایا

بوده و مسؤول تولید اسپرم و ساخت تستوسترون هستند. سلول‌های سرتولی لوله‌های منی‌ساز را در بیضه‌ها همراه با سلول‌های زایای اصلی می‌پوشانند. نقش اصلی سلول‌های سرتولی حمایت از سلول‌های زایا، آغاز و نگه‌داشتن اسپرماتوژنز و تنظیم عملکرد غده هیپوفیز است. سلول‌های لیدیک مسؤول تولید تستوسترون لازم برای اسپرماتوژنز هستند (۳۳). محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گوناد (HPG) سیستم پیچیده‌ای است که تنظیم‌کننده عملکرد جنسی و گونادی است. هیپوتالاموس مرکز جامعی برای محور هورمونی تولیدمثل است؛ این مرکز هورمون GnRH را آزاد می‌کند که سبب آزادسازی LH و FSH از هیپوفیز قدامی می‌گردد. پس از آزادسازی از هیپوفیز، LH با گیرنده‌های خود در غشای سلول لیدیک در بیضه‌ها واکنش داده تا تستوسترون ساخته و ترشح شود. FSH به گیرنده‌های خود در غشای سلول سرتولی متصل شده تا اسپرماتوژنز آغاز شده و ادامه یابد. سنتز و آزادسازی گونادوتروپین‌ها توسط سیگنال‌های اندوکرین از سیستم عصبی مرکزی تنظیم می‌شود (۳۳).

□ اتیولوژی

آزواسپرمی عبارتست از: عدم وجود اسپرماتوزوا در مایع منی. علل ناباروری در مرد آزواسپرم می‌تواند به ۳ نوع پری‌تستیکولار، تستیکولار و پست‌تستیکولار طبقه‌بندی شود.

■ **نقص پری‌تستیکولار:** به‌عنوان یک عامل با شیوع کمتر نسبت به سایر علل ناباروری مرد هیپوگونادیسیم هیپوگونادوتروپیک (HH) در اثر ترشح ناکافی GnRH و یا FSH و LH ایجاد

می‌شود، نارسایی اسپرماتوژنیک ناشی از شرایطی غیر از انسداد یا اختلال HPG است. این گروه از اختلال‌ها می‌تواند به زیرگروه‌های نارسایی تستیکولار مادرزادی، اکتسابی یا ایدیوپاتیک تقسیم شود. نارسایی مادرزادی می‌تواند به صورت انورکیا، اختلال در تولید بیضه، اورکیت، عوامل آگروژن (دارو، بیماری سیستمیک، واریکوسل)، یا جراحی‌هایی که موجب تخریب ساختار وسکولار بیضه‌ها می‌شوند، باشد. حدود ۱۵ درصد از جمعیت کلی مردها و تقریباً ۴۰ درصد از مردهایی که

می‌شود، این امر منجر به نقص در ترشح آندروژن و اسپرماتوژنز می‌شود. HH می‌تواند ناشی از نقص مادرزادی GnRH، هموکروماتوز، اختلال‌های ژنتیکی، تومورهای هیپوفیز و هیپوتالاموس اختلال‌های هورمونی، یا دارو باشد. به علاوه اختلال‌های سیستمیک مانند بیماری‌های مزمن سوء تغذیه و چاقی نیز می‌توانند از عوامل ایجادکننده HH باشند (۳۴).

■ **نقص تستیکولار:** نقص تستیکولار که گاه تحت عنوان آرواسپرمی غیرانسدادی خوانده

ناهنجاری‌های مادرزادی
۱ - سندروم کلینفلتر و سندروم‌های مربوط (مانند مردان XX, XYY, XXY/XY, XXY هیپوگوناדיسم اولیه است که میزان شیوع آن ۱ در هر ۱۰۰۰ تولد زنده است. این سندروم‌ها تظاهرات بالینی مردان دارای کروموزوم اضافی هستند.
۲ - سایر ناهنجاری‌های کروموزومی نادر (مانند XY/XO, 46 و XY, 47).
۳ - جهش در ژن کدکننده گیرنده LH منجر به هیپوپلازی سلول لیدیگ و کمبود تستوسترون در سه ماهه نخست بارداری در رحم می‌شود که بسیار نادر است.
۴ - کریپتورکیڈیسم به بیضه‌های پایین نیامده اطلاق می‌گردد؛ به خصوص بیضه‌هایی که در حفره شکمی و یا در کانال اینگوینال بوده و غیرقابل دستکاری درون کیسه بیضه قبل از سن یک سالگی است.
۵ - واریکوسل، واریس شبکه وریدی در کیسه بیضه، مدت‌های مدیدی است که به عنوان علت احتمالی ناباروری در نظر گرفته شده است.
۶ - مشکلات ساخت آندروژن نادر بوده و منجر به کاهش ترشح تستوسترون شده و در سه ماهه نخست بارداری اتفاق می‌افتد.
۷ - دیستروفی میتوتیک، یک بیماری اتوزومال غالب که منجر به آتروفی عضله شده و با هیپوگوناדיسم همراه بوده و معمولاً تا زمان بلوغ شناسایی نمی‌شود.
بیماری‌های اکتسابی (اوربون، سیروز، نارسایی مزمن کلیه، لپروسپی، ایدز، سوء تغذیه شدید، چاقی شدید، سیستمیک فیبروزیس آمیلوئیدوز، هیپرتیروییدیسم)
داروها (مواد آلکیل‌کننده/انتوپلاستیک، کتوکونازول، کورتیکواستروئید، اسپرینولاکتون)
پرتودرمانی
توکسین‌های محیطی (اشعه‌ها، فلزات، جیوه، آرسنیک، هیدروکربن‌ها، حلال‌های آلی، آفت‌کش‌های کشاورزی)
ترومای بیضه
علل هیپوگوناדיسم اولیه در مردان (۹،۳۶،۳۷)

هیپوگنادیسم مادرزادی: علت هیپوگنادیسم نقص در ترشح هورمون GnRH است. اختلال‌های ژنتیکی ترشح گونادوتروپین عبارتند از: سندروم‌های ژنتیکی مولتی‌ارگان مانند سندروم لارنس - مون، سندروم باردت - بیدل، سندروم پرادر - ویلی سندروم لو و آتاکسی مغزی خانوادگی

هیپوگنادیسم اکتسابی: ویژگی شاخص آن سرکوب تولید گونادوتروپین و/ یا تخریب سلول‌های گونادوتروپیک؛
۱ - مواد و شرایطی که می‌توانند سبب سرکوب تولید گونادوتروپین‌ها شوند عبارتند از: اوبیویدها، کورتیکواستروئیدها آنالوگ‌های GnRH، هیپرپرولاکتینمی، دیابت، بیماری‌های سیستمی شدید، و سوء تغذیه شدید.
۲ - شرایطی که می‌تواند سبب تخریب سلول‌های گونادوتروپیک گردد، عبارتند از: تومورهای خوش‌خیم یا کیست‌ها تومورهای بدخیم، عفونت‌ها، آپوپلکسی هیپوفیز، تروما، جراحی، و پرتودرمانی.

علل هیپوگنادیسم ثانویه در مردان (۳۴،۳۵،۳۸)

□ ناباروری ایدیوپاتیک

تقریباً در ۳۰ تا ۴۰ درصد از مردان نابارور، هیچ عامل ناباروری در مرد قابل شناسایی نیست. این مردان دارای عدم سابقه ناباروری، معاینات بالینی عادی و ارزیابی‌های آزمایشگاهی اندوکراین طبیعی هستند. آنالیز مایع منی حاکی از کاهش تعداد اسپرماتوزوا، کاهش قابلیت حرکت اسپرم، و انواع غیرطبیعی اسپرم است. این یافته‌ها معمولاً باهم اتفاق افتاده و تحت عنوان سندروم اولیگو - استنو - تراتوزوسپرمی یا OAT از آن یاد می‌شود. ناباروری

به‌عنوان نابارور مراجعه می‌کنند، مبتلا به واریکوسل هستند (۳۵).

■ **نقص پس‌تستیکولار:** این نقص که اغلب تحت عنوان آرواسپرمی انسدادی خوانده می‌شود، ناشی از اختلال‌های انزال یا انسداد انتقال اسپرم است. این نوع از ناباروری مرد، نسبت به نوع غیرانسدادی کمتر شایع است ولی در تقریباً ۴۰ درصد از مردان دارای آرواسپرمی اتفاق می‌افتد. منشأ انسداد ممکن است اپیدیدیم، وازدفران یا مجرای انزال باشد و ممکن است اکتسابی یا مادرزادی باشد (۳۵).

ناهنجاری‌های اپیدیدیم: عدم حضور، اختلال عملکرد، یا انسداد اپیدیدیم می‌تواند منجر به ناباروری شود، هرچند تولید اسپرم در بیضه به‌صورت طبیعی باشد. در معرض استروژن‌ها و توکسین‌های شیمیایی قرارگرفتن در رحم، علت معمول ایجاد ناهنجاری‌های اپیدیدیم است.

ناهنجاری‌های وازدفران: در اثر انسداد یا بسته شدن ایجاد می‌شود. انسداد معمولاً ناشی از عفونت (مانند گنوره، کلامیدیا توبرکلوزیس)، است در حالی که بسته شدن وازدفران (واکتومی) یک پروسه جراحی است.

انزال ناقص: بیماری نخاع، تروما، سمپاتکتومی، و بیماری اتونوم (مانند دیابت)، می‌تواند با انزال طبیعی تداخل ایجاد نموده و منجر به کاهش قدرت باروری شود.

علل اختلال‌های انتقال اسپرم

لوبریکانت‌های واژینال، مشخص شده است که سبب مهار قابلیت حرکت و سرعت اسپرم شده و منجر به ناباروری می‌شوند. لوبریکانت‌های با پایه هیدروکسی اتیل سلولز، روغن معدنی و روغن کانولا فاقد این آثار بر اسپرم بوده و به‌عنوان جایگزین پیشنهاد می‌شوند. یک داروساز می‌تواند با مروری بر مشخصات داروی بیماران مبتلا به ناباروری به معرفی علل احتمالی درمان دارویی و کاهش نیاز برای ارزیابی بیشتری به بیمار کمک نماید (۴۰-۳۸).

■ ارزیابی

طبق پیشنهاد انجمن اورولوژی آمریکا، ابتدا باید در زوج ناباروری که پس از یک سال مقاربت بدون پیشگیری، موفق به باروری نشده‌اند، یک ارزیابی اولیه از مرد صورت پذیرد. پیش از این، نیز در صورتی که عاملی از عوامل ناباروری وجود دارد و یا مرد از قدرت باروری خود مطمئن نیست، انجام بررسی اولیه منطقی است. وجود سابقه باروری موجب حذف احتمال ناباروری ثانویه نمی‌شود.

ایدیوپاتیک مرد می‌تواند ناشی از اختلال اندوکراین به‌دلیل آلودگی محیطی، گونه‌های فعال اکسیژن یا ناهنجاری‌های جنینی باشد (۳۵).

■ داروها و عوامل مربوط به شیوه زندگی

مواد متعددی به‌عنوان علل ناباروری شناخته می‌شوند. داروها ممکن است از طریق اثرات مستقیم گونادوتوکسیک، تغییر محور HPG، اختلال در انزال و/یا عملکرد نعوظ، و تغییر در میل جنسی، بر ناباروری مرد تأثیرگذار باشند. مصرف مواد و داروها به‌صورت غیرقانونی یا تفریحی مانند الکل، تنباکو ماری‌جوانا، کوکایین و آمفتامین‌ها به‌عنوان علل ناباروری خوانده می‌شوند. تعدادی از داروها به‌عنوان علل ناباروری در آقایان شناسایی شده‌اند که عبارتند از: داروهای شیمی‌درمانی، ضد فشارخون، هورمون‌ها سایکوتروپیک‌ها، ضدافسردگی‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها (جدول ۲). درمان جایگزین تستوسترون یک علت شایع دارویی در ناباروری آقایان بوده و دارای اثر منفی بر اسپرماتوزن می‌باشد. به‌علاوه، بسیاری از

جدول ۲ - داروهایی که ممکن است اثرات منفی بر باروری مرد داشته باشند (۳۸،۳۹).

گروه دارویی	داروی خاص
آنتی‌بیوتیک‌ها	اریترومایسین، جنتامایسین، نئومایسین، نیتروفوران‌توئین (دوز بالا)، تتراسایکلین
ضد فشارخون‌ها	مسددهای آلفا، مسددهای بتا، مسددهای کانال کلسیم، اسپرینولاکتون، مدرهای تیازیدی
شیمی‌درمانی	بوسولفان، کارموستین، کلرامبوسیل، سیس‌پلاتین، سیکلوفسفاماید، سیتارابین، لوموستین، ملفالان، موستین، نیتروژن موستارد، پرو کاربازین، وین‌بلاستین
هورمون‌ها	استروئیدهای آنابولیک، آنتی‌آندروژن‌ها، استروژن‌ها، مشتقات پروژسترون، تستوسترون
روان‌درمانی	لیتیوم، داروها MAOI، SSRI و TCA
متفرقه	آلوپورینول، سایمتیدین، کلشیسین، سیکلوسپورین، سولفاسالازین

آنالیز مایع منی سنگ بنای ارزیابی شریک جنسی مرد در زوج نابارور است. نمونه مایع منی، باید پس از ۲ تا ۷ روز از پرهیز جنسی جمع‌آوری شود و در مدت کمتر از ۱ ساعت به آزمایشگاه منتقل شود.

حجم طبیعی مایع منی، بین ۲ تا ۵ میلی‌لیتر است.

غلظت اسپرم، در حالت طبیعی بالای ۲۰ میلیون در هر میلی‌لیتر است. نکته حایز اهمیت این است که برای اهداف باروری با استفاده از تکنولوژی ART مانند IVF، ۱۰ میلیون در هر میلی‌لیتر یا کمتر کافی است. در صورت عدم مشاهده اسپرماتوزو، مایع منی باید سانتریفیوژ شده و به‌منظور بررسی وجود اسپرماتوزوا قبل از تشخیص آواسپرمی (عدم حضور اسپرم در مایع منی) مورد آزمایش قرار گیرد.

قابلیت حرکت اسپرم با استفاده از میکروسکوپ ارزیابی شده و به‌صورت حرکت سریع پیش‌رونده، حرکت آهسته پیش‌رونده، حرکت غیرپیش‌رونده، و بدون حرکت طبقه‌بندی می‌شود. حداقل ۵۰ درصد از اسپرم‌ها باید دارای قابلیت حرکت بوده و حداقل ۲۵ درصد باید دارای حرکت سریع پیش‌رونده باشند. در صورتی که حرکت اسپرم ضعیف باشد، قابلیت حیات اسپرم باید مورد بررسی قرار گیرد که این کار از طریق رنگ‌های سوپراویتال یا آزمون بادکردن هیپواسمتیک انجام می‌گیرد تا مشخص شود که آیا اکثر اسپرم‌های غیرمتحرک مرده‌اند یا خیر.

مورفولوژی اسپرم عبارتست از: طول، عرض، نسبت عرض، مساحت اشغال شده توسط آکروزوم، و نقایص دم و گردن. این معیارها علاوه بر این دارای ارزش زیادی برای پیش‌بینی نرخ باروری و لقاح آزمایشگاهی پس از IVF است.

آنالیز مایع منی (۴۴)

آنالیز ادرار پس از انزال و آزمون‌های ژنتیکی، که در صورت نیاز برای هر فرد تجویز می‌شود (۴۲). آنالیز مایع منی، یک آزمون آزمایشگاهی است که در آن به ارزیابی ناباروری مرد پرداخته می‌شود. این آزمون اطلاعات لازم پیرامون کیفیت و حجم مایع منی، غلظت و قابلیت حرکت و مورفولوژی اسپرم را فراهم می‌سازد. این نتایج با محدوده استاندارد مقایسه شده و برای شناسایی پارامترهای غیرطبیعی مایع منی در مرد مورد استفاده قرار می‌گیرد تا مورد مصرف کاربرد ART همچون UI، یا IVF با یا بدون تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) مشخص شود. مردان دارای آنالیز طبیعی مایع منی به‌ندرت دارای اسپرم‌هایی هستند که با ناباروری مرتبط است (۴۳).

مردان دارای ناباروری ثانویه به همان شیوه‌ای مورد ارزیابی قرار می‌گیرند که مردان بدون سابقه پیشین باروری، بررسی می‌شوند. در طول این مدت شریک جنسی زن نیز باید مورد بررسی قرار گیرد (۴۱). اجزای پایه در بررسی ناباروری مرد عبارتند از: مرور جزء به جزء سابقه بیمار، معاینات بالینی، آنالیز حداقل دو مایع منی و ارزیابی هورمونی محور HPG. سابقه بیمار ممکن است به وضعیت جسمانی فرد و صفات ثانویه جنسی وی توجه ویژه‌ای داشت. کیسه بیضه، بیضه‌ها و پروستات به‌منظور بررسی علایم عفونت، انسداد، یا واریکوسل باید مورد ارزیابی دقیق قرار گیرند. آزمون‌های دیگر عبارتند از: اولتراسونوگرافی ترنس‌رکتال یا اسکروتال

جدول ۳ - ملاحظات مورد نیاز در سابقه بالینی بیمار برای بررسی ناباروری در مرد (۳۶).

اجزاء	ملاحظات
تولیدمثل	سابقه باروری قبلی، بررسی شریک جنسی زن، درمان‌های قبلی ناباروری، تعداد و طول مدت مقاربت، لوبریکانت‌ها عفونت‌های مقاربتی، ناتوانی جنسی
بیماری	سیستیک فیبروز، کریپتورکیدیسم، سندروم کلینفلتر، دیابت، سرطان، چاقی، تب‌ها، اوریون
جراحی	ارکیدوپکسی، هرنیورافی، تروما، برداشتن ترنس‌اورترال پروستات، وازکتومی، جراحی مثانه / لگن / رتروپریتونئال
شغل	قرار داشتن در معرض پرتو، فلزات سنگین، آفت‌کش‌ها، حشره‌کش‌ها، حلال‌های با پایه بنزین، حرارت مزمن
داروها	به جدول (۴) مراجعه شود.
متفرقه	مصرف الکل، تنباکو، داروهای قاچاق، استروئیدهای آنابولیک

■ درمان

برخی مردان نابارور دارای مشکلاتی هستند که با دارو یا جراحی قابل درمان است، که منجر به بازگشت قدرت باروری طبیعی می‌گردد. درمان براساس اتیولوژی متفاوت است و بنابراین تشخیص دقیق برای انتخاب درمان درست ضروری است. مردان دارای عوامل غیرقابل تصحیح یا غیرقابل درمان یا علل ناشناخته، ممکن است از طریق ART بارور شوند.

روش‌های ART در آمریکا از سال ۱۹۸۱ مورد استفاده قرار گرفت و به میزان زیادی سبب افزایش نرخ باروری گردید. IVF-ICSI یکی از انواع ART است که برای فائق آمدن بر مشکل اولیگواسپرمی یا آزواسپرمی مورد استفاده قرار می‌گیرد که در آن یک اسپرم به داخل سیتوپلاسم یک تخم بالغ تزریق می‌شود. IVF-ICSI یک انتخاب درمانی برای مردان مبتلا به آزواسپرمی بوده و دارای نرخ موفقیت در تولد نوزاد زنده، قابل مقایسه با نرخ موفقیت IVF بدون ICSI است. مردان آزواسپرم نیازمند استخراج اسپرم از بیضه به رو میکرودیسکشن هستند تا

شاید اسپرم بازبایی شده آن‌ها به کمک جراحی برای IVF-ICSI قابل استفاده باشد؛ زوجین باید در مورد میزان موفقیت برداشت اسپرم و همچنین میزان موفقیت IVF-ICSI با استفاده از این اسپرم توجیه شوند. خطرات همراه با IVF-ICSI عبارتند از: سندروم تحریک بیش از حد تخمدان، بارداری چندقلویی، مشکلات پریتونئال و اختلال‌های ژنتیکی (۴۵-۴۷).

□ نقص پریستیکولار

هیپرپرولاکتینمی شایع‌ترین اختلال اندوکراین در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز است و یک علت شناخته‌شده HH می‌باشد. باروری ممکن است با طبیعی ساختن غلظت سرمی پرولاکتین تصحیح شود. داروهای متعددی از جمله آنتاگونیست‌های پرولاکتین، مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و مقادیر بالای استروژن درمانی سبب هیپرپرولاکتینمی شده و لازم است که در صورت امکان این داروها قطع شوند. یک آگونیست دوپامین، مانند کابریگولین یا بروموکریپتین درمان انتخابی اکثر بیماران مبتلا به

هایپرپرولاکتینمی است (۴۸).

گوناودوتروپین‌ها ممکن است برای درمان HH ناشی از اختلال هیپوتالاموس یا هیپوفیزی که با هایپرپرولاکتینمی همراه نیست، مورد استفاده قرار گیرند. HCG دارای فعالیت بیولوژیکی مشابه با LH است ولی دارای نیمه‌عمر بالاتری است. این دارو معمولاً با مقدار مصرف ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد ۳ بار در هفته به صورت داخل عضلانی یا زیرجلدی در ران به مدت ۱۸ تا ۲۴ هفته و سپس تیتراژ در فواصل ۲ هفته‌ای برای رساندن غلظت سرمی تستوسترون بین ۳۰۰ تا ۵۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر تجویز می‌شود. مایع منی برای اسپرماتوژنز، هر ۲ تا ۴ هفته، افزایش می‌یابد. در صورتی که غلظت اسپرم بعد از ۶ تا ۱۲ ماه از درمان، رضایت‌بخش نبود، یک فرآورده FSH باید به HCG افزوده شود. مردان مصرف‌کننده HCG باید از عوارض جانبی احتمالی HCG مانند ژنیکوماستی، سردرد و درد پستان آگاه شوند (۴۴).

FSH به صورت HMG یا گوناودوتروپین منوپوزال انسانی یا FSH نوترکیب انسانی (r-hFSH) موجود است. HMG محتوی عصاره خالص LH و FSH است در حالی که r-hFSH تنها از FSH تشکیل شده است. در مقایسه با HMG، r-hFSH ترجیح دارد، زیرا دارای اثربخشی مشابه و هزینه‌ای به مراتب کمتر است. مقدار مصرف اولیه HMG ۷۵ واحد ۳ بار در هفته بوده و تا ۱۵۰ واحد تیتراژ می‌شود. هرچند HMG در کل به خوبی تحمل می‌شود، سردرد، درد پستان و واکنش در محل تزریق جزو عوارض جانبی آن گزارش شده‌اند (۴۹).

درمان پالسی با GnRH یک استفاده off-table

برای درمان HH ناشی از بیماری هیپوتالاموس است. GnRH به صورت پمپ زیرجلدی تجویز می‌شود که GnRH را در طول ۶۰ دقیقه هر ۲ ساعت انتقال می‌دهد. مقدار مصرف معمول ابتدایی ۲۵ ng/kg/bolus است که براساس سطح سرمی تستوسترون در فواصل ۲ هفته‌ای تیتراژ می‌شود. پس از رسیدن به تیتراژ مطلوب تستوسترون، مقدار مصرف ثابت نگه‌داشته می‌شود؛ آنالیز حجم تستیکولار و مایع منی هر ماه انجام می‌گیرد. مشکلات مربوط به محل کاتتر مانند فلیت، هماتوم و عفونت، در حدود ۷ درصد از بیماران اتفاق می‌افتد. به مردان تحت GnRH - درمانی باید آموزش داده شود که هر روز، محل ورود نیدل را بررسی و در صورت بروز قرمزی، درد یا ترشحات، به پزشک خود گزارش دهند (۵۰).

□ نقص تستیکولار

هیپوگنادیسم هایپرگوناودوتروپیک ناشی از بیضه‌های دارای اختلال عملکرد بوده و ویژگی شاخص آن افزایش سطح گوناودوتروپین‌ها، کاهش تستوسترون، و اولیگواسپرمی یا آزواسپرمی است. این اختلال گاه با نام نارسایی اولیه بیضه خوانده می‌شود. این بیماران، به دلیل تخریب لوله‌های منی‌ساز، به ندرت به صورت طبیعی صاحب فرزند می‌شوند. گوناودوتروپین - درمانی در این شرایط موثر نبوده و IVF-ICSI معمولاً برای بارورسازی موفق ضروری است (۵۱).

درمان واریکوسل از قدیم بحث‌برانگیز بوده و هیچ‌گاه بر سر اثربخشی مداخلات صورت گرفته برای درمان آن به توافق کلی نرسیده‌اند. نتایج حاصل از آزمون‌های کنترل‌شده و تصادفی نشان

استفاده از آگونیست‌های آلفا - آدرنژیک که انزال را تسهیل می‌کنند، قابل درمان است. این روش می‌تواند سبب بازگشت قدرت خروج مایع در بیمار مبتلا به نارسایی شده و بنابراین اسپرم برای بارداری، قابل بازیابی می‌گردد (۵۱،۵۴).

□ ناباروری ایدیوپاتیک

هنوز یک توافق کلی برای درمان صحیح ناباروری ایدیوپاتیک وجود ندارد. تعداد بیشماری از درمان‌های تجربی دارویی برای بهبود نرخ بارداری وجود دارد که اثربخشی آن‌ها هنوز به اثبات نرسیده است (جدول ۴). در این میان، کلومیفن سیترات HCG و انستروزول از پرکاربردترین داروهای مورد استفاده در درمان ناباروری ایدیوپاتیک مردان به‌شمار می‌روند (۵۵).

■ خلاصه

در بحث ناباروری باید هر دو شریک جنسی مورد بررسی قرار گیرند تا درمان مناسب ناباروری برای آن‌ها مورد استفاده قرار گیرد. متأسفانه، در گزارش‌های حاصل از مراکز ناباروری عنوان شده که در کشور ما زوج‌های ناباروری مراجعه می‌کنند

می‌دهد که واریکوسلکتومی در مردان مبتلا به واریکوسل‌های قابل لمس، در مقایسه با گروه شاهد، سبب بهبود پارامترهای مایع منی شده و شانس بارداری خوبه‌خودی در طول ۱ سال افزایش می‌یابد. مطابق دستورالعمل‌های موجود ترمیم واریکوسل برای شریک جنسی مرد دارای واریکوسل قابل لمس، و دارای یک یا تعداد بیشتر پارامترهای غیرطبیعی مایع منی یا اسپرم، در زوج‌هایی پیشنهاد می‌شود که تلاش برای برادر شدن داشته و شریک جنسی زن، دارای قدرت باروری است اما به‌عنوان زوج نابارور به اثبات رسیده‌اند. IVF با یا بدون ICSI می‌تواند زمانی در نظر گرفته شود که نیازی برای درمان یک عامل ناباروری در زن، بدون توجه به وجود واریکوسل و کیفیت مایع منی کمتر از حد مطلوب، وجود دارد (۵۲،۵۳).

□ نقص پس‌تستیکولار

انتخاب‌های درمانی برای ناباروری ناشی از آزواسپرمی انسدادی عبارتند از: IVF-ICSI و روش‌های میکروجرراحی. اختلال در انزال به‌خصوص نارسایی دفع (خروج) مایع منی، با

جدول ۴ - داروهای مورد استفاده در درمان ناباروری ایدیوپاتیک (۵۱).

آنتی‌استروژن‌ها (تاموکسیفن، کلومیفن)
آنتی‌اکسیدان‌ها (ال - کارنیتین، گلوتاتیون؛ ویتامین C، A و E)
مهارکننده‌های آروماتاز
گونادوتروپین‌ها
اولیگومینرال‌ها (زینک، سلنیوم)
پنتوکسی‌فیلین

شیوه زندگی مانند کاهش استرس، ترک سیگار توقف مصرف داروهای قاچاق مانند آمفتامین‌ها و موارد مشابه، به پیشرفت روند درمان ناباروری در بیمار کمک نماید. به‌علاوه، یادآوری به بیمار پیرامون زمان صحیح مقاربت نیز کمک بزرگی در روند درمان ناباروری خواهد بود. معمولاً توصیه می‌شود که مقاربت واژینال هر دو روز نزدیک به زمان تخمک‌گذاری شریک جنسی زن انجام شود. پیشرفت‌های صورت گرفته در ART نتایج درمان‌های باروری را در بسیاری از زوجها بهبود بخشیده ولی مطالعات جامع‌تری به منظور آگاهی بیشتر پیرامون علل ناشناخته ناباروری در آقایان باید صورت گرفته و درمان‌های مؤثرتری پیدا شود.

که گاه بین ۱۵ تا حتی ۲۵ سال به‌صورت متفرقه و بدون نتیجه، برای درمان ناباروری خود تلاش نموده‌اند و اکثراً سن باروری خود را از دست داده‌اند. بنابراین یکی از موارد مهمی که داروساز باید به بیماران نابارور متذکر شود، مراجعه مستقیم به مراکز درمان ناباروری مانند مرکز ابن‌سینا و مرکز رویان است. نقش داروساز در این زمینه شناسایی داروهایی است که ممکن است اثرات نامطلوبی بر باروری زوجین داشته و به‌علاوه، با پیشنهاد داروهای جایگزین و ارابه مشاوره مناسب در استفاده درست از داروها، می‌توانند کمک مهمی در درمان باروری در این افراد داشته باشند. در قدم بعدی داروساز باید با تشویق به ایجاد تغییرات مثبت در

منابع

1. دیرکوند مقدم ا. دل‌پیشه ع. بررسی میزان ناباروری در ایران به روش مرور سیستماتیک. مجله زنان، مامایی و نازایی ایران ۱۳۹۲؛ ۱۶: ۷-۱.
2. Marc A. Fritz M. Leon Speroff M. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
3. Available from: <http://www.royaninstitute.org/>.
4. Maheshwar A. Hamilton M. Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. Hum Reprod 2008; 23(3): 538-542.
5. Robker RL. Effects of obesity on female fertility. Obesity Res Clin Pract 2011; 5: 3.
6. Moran L J. Polycystic ovary syndrome and weight management. Women's Health 2010; 6(2): 271-283.
7. Brassard M. AinMelk Y. Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. Med Clin N Am 2008; 92(5): 1163-1192.
8. Robins JC. Carson SA. Female fertility: what every urologist must understand. Urol Clin N Am 2008; 35(2): 173-181.
9. Juul A. Possible fetal determinants of male infertility. Nature Rev Endocrinol 2014; 10: 553-562.
10. Bcop GCY. Matzke GR. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach; 2009
11. Wilkes S. Murdoch A. Obesity and female fertility: a primary care perspective, J Family Plan Reprod Health Care 2009; 35(3): 181-185.
12. Loret de Mola JR. Obesity and its relationship to infertility in men and women. Obstet Gynecol Clin N Am 2009; 36(2): 333-346.
13. Singh AK. Tomar S. Verma N. Do Aromatase Inhibitors offer Better Choice Than Selective Estrogen Receptor Modulators For Management of Polycystic Ovarian Syndrome? J Med Health Sci 2014; 3: 14-18.
14. Mahdavi A. Pejovic T. Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. Fertil Steril 2006; 85(4): 819-826.
15. Lacy C. Drug information handbook. Vol. 17.

Lexi-comp Hudson, OH; 2009.

16. Mathur R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(6): 596-609.

17. Radosh L. Drug treatments for polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician* 2009; 79(8): 671-676.

18. Palomba S. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009; 92(5): 1646-1658.

19. Eckmann KR, Kockler DR. Aromatase inhibitors for ovulation and pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Annal Pharmacother* 2009; 43(7-8): 1338-1346.

20. Tulandi T. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85(6): 1761-1765.

21. Hughes B. 2009 FDA drug approvals. *Nature Revi Drug Discover* 2010; 9(2): 89-92.

22. Gibreel A, Bhattacharya S. Recombinant follitropin alfa/lutropin alfa in fertility treatment. *Biologics: Target Ther* 2010; 4: 5.

23. Merviel P. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 2010; 93(1): 79-88.

24. McCarthy MP. Women's lived experience of infertility after unsuccessful medical intervention. *J Midwife Women's Health* 2008; 53(4): 319-324.

25. Wright VC. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2003. Morbidity and mortality weekly report. *Surveillance Summar* (Washington, DC: 2002) 2006; 55(4): 1-22.

26. Moragianni VA, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after assisted reproductive technology. *Current Opini Obstet Gynecol* 2010; 22(3): 189-192.

27. use, C.r.o.m.p.f.h., 2010.

28. Van Schanke A. Absorption, distribution, metabolism and excretion of corifollitropin alfa, a recombinant hormone with a sustained follicle-stimulating activity. *Pharmacology* 2010; 85(2): 77-87.

29. Devroey P. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Human Reproduct* 2009; 24(12): 3063-3072.

30. Loutradis D. Corifollitropin alfa, a long-acting follicle-stimulating hormone agonist for the treatment of infertility. *Current Opin Invest Drugs* (London, England: 2000) 2009; 10(4): 372-380.

31. Collins JA, Van Steirteghem A. Overall prognosis with current treatment of infertility. *Human Reprod Update* 2004; 10(4): 309-316.

32. Monga M. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology* 2004; 63(1): 126-130.

33. Gadea J. The male reproductive tract and spermatogenesis. *Textbook of Clinical Embryology*; 2013: 18.

34. Funke S. Male reproductive tract abnormalities: more common after assisted reproduction? *Early Human Develop* 2010; 86(9): 547-550.

35. Jungwirth A. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Euro Urol* 2012; 62(2): 324-332.

36. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metabol* 2011; 25(2): 271-285.

37. Dandona P, Rosenberg M. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2010; 64(6): 682-696.

38. Nudel DM, Monoski MM. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urologic Clin N Am* 2002; 29(4): 965-973.

39. Brugh III VM. Male factor infertility. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 2003; 32(3): 689-707.

40. Medicine PC. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril* 2008; 9(Suppl 3): S1-S6.

41. Staff A. The Evaluation of the Azoospermic Male: AUA Best Practice Statement. 2010.

42. Association AU. The optimal evaluation of the infertile male: AUA best practice statement. Revised 2010. 2012.

43. Huang LJY, Lü N. [WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: its applicability to andrology laboratories in China]. *Zhonghua nan ke xue*= National J Androl

منابع (ادامه)

- 2010; 16(10): 867-871.
44. Sokol RZ. Endocrinology of male infertility: evaluation and treatment. in Seminars in reproductive medicine. Thieme Medical Publishers; 2009.
45. Medicine, P.C.o.A.S.f.R. and P.C.o.S.f.A.R. Technology, Genetic considerations related to intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Fertil Steril 2008; 90(5 Suppl): S182.
46. Alukal JP. Lamb DJ. Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI)–What are the Risks? Urol Clin N Am 2008; 35(2): 277-288.
47. Alukal JP. Lipshultz LI. Why treat the male in the era of assisted reproduction? in Seminars in reproductive medicine. Thieme Medical Publishers; 2009.
48. Mah PM. Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. in Seminars in reproductive medicine. Thieme Medical Publishers; 2002.
49. Chan I. Assessment and management of male androgen disorders: An update. Austral Family Phys 2014; 43(5): 277.
50. Palermo GD. Treatment of Male Infertility, in Human Fertility; 2014: 385-405.
51. Abdel-Meguid TA. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. Euro Urology 2011; 59(3): 455-461.
52. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., Report on varicocele and infertility. American Society of Reproductive Medicine website; 2009.
53. Association AU. The management of obstructive azoospermia: AUA best practice statement. Revised; 2012.
54. Ko EY. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. J Urol 2012; 187(3): 973-978.

