

روش های کمک باروری (ART) در نظام تحول سلامت

بهزاد بهرام زاده

کارشناس آزمایشگاه ناباروری مرکز آموزشی درمانی الزهرا(س) دانشگاه علوم پزشکی تبریز- ایران

مقدمه

ناتوانی در رسیدن زوجین به بارداری بعد از یک سال نزدیکی بدون جلوگیری را نازایی گویند. امروزه مشکلات باروری روز به روز در حال افزایش است. طبق آمار ناباروری ۱۵ درصد کل جمعیت ناباروری دارند که از این میان ۴۰ درصد آن مربوط به مردان است. ۲۰-۱۰ درصد مردان اسپرم کم تولید می کنند و ۳-۲ درصد کاملاً نابارور هستند و ۸۵ درصد این مشکل با روش های مختلف درمان می شود. سن، مهم ترین فاکتور در نازایی زوجین است. عوامل متعددی در جوامع امروزی باعث کاهش میزان تولد و باروری شده است که از جمله آن ها می توان به ازدواج دیر هنگام، تمایل به فرزنددار شدن با تاخیر، افزایش سن، عوامل محیطی مثل سبک زندگی، چاقی و اضافه وزن در زنان که منجر به اختلال قاعدگی، کاهش بارداری، افزایش سقط و عوارض بارداری و نوزادی می شود اشاره کرد. چاقی در مردان نیز باعث غیرطبیعی شدن پارامترهای مایع منی و اثر نامطلوب بر باروری می شود. سوء مصرف مواد مخدر، سیگار و به ویژه قلیان و الکل باعث کاهش باروری در زن و مرد می شود. باروری زنان در سنین ۲۰ تا ۲۴ سالگی به اوج می رسد و تا ۳۲ سالگی کاهش نسبی اندکی دارد و بعد از آن به شکل پیش رونده ای کاهش می یابد. اختلال عملکرد تخمدانی در ۲۰ تا ۴۰ درصد موارد از جمله علل ناباروری زوجین است که بیشتر در زوج های جوان شایع است. بیماری های لوله ای و صفاق نیز ۳۰ تا ۴۰ درصد علل را تشکیل می دهند که در زوجین جوان و مسن شیوع نسبتاً مشابهی دارد. هرچه میزان ویتامین D در فرد کمتر باشد احتمال بروز ناباروری بیشتر می شود علاوه بر این افرادی که دچار کمبود ویتامین D هستند حتی در صورت باردار شدن نیز ریسک سقط جنین در آنها بسیار بالاست. فاکتورهای مردانه هم ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد را شامل می شود و در زوج های مسن شایع تر است. از علل ناباروری در مردان می توان به تولید کم اسپرم توسط بیضه ها، زنده ماندن کم اسپرم، واریکوسل، بیضه های افتاده، بیماری های عفونی، بیماری های اندوکراین، مشکلات جنسی مادرزادی، تغذیه نامناسب بویژه کمبود پروتئین اشاره کرد. به علت اینکه فاکتور مردانه علل بسیاری از موارد نازایی را شامل می شود، باید بررسی شوهر از همان ابتدا و همزمان با بررسی خانم انجام شود. از این رو بعد از معاینه و شرح حال اولیه از طریق آزمایش اسپرموگرام وضعیت تعداد، تحرک و شکل اسپرم ها بررسی و در صورت نیاز اقدامات لازم بر اساس آن ها جهت دهی شده و به متخصص اورولوژی ارجاع داده می شود. اصلاح سبک زندگی، کاهش وزن بیماران، داروهای خوراکی و تزریقی برای تقویت اسپرم و نیز تحریک تخمک گذاری به عنوان اولین، موثرترین و کم تهجمی ترین روش های درمان نازایی هستند. سندرم تخمدان پلی سیستیک یا نشانگان تخمدان پرکیست، شایع ترین اختلال غدد درون ریز در زنان است. یکی از علل ناباروری در زنان، عدم تخمک گذاری است و سندرم تخمدان پلی سیستیک مهمترین علت این دسته از ناباروری ها محسوب می شود. دانشمندان ارتباط بین ناباروری ناشناخته در زنان و یک ویروس کمتر شناخته شده خانواده "هرپس" به نام HHV-6A را پیدا کردند که گفته می شود از طریق بزاق انتقال می یابد. زنانی که به HHV-6A آلوده هستند سطوح بالاتری از استرادیول را دارند. استرادیول هورمونی است که میزان آن بستگی به چرخه قاعدگی

زنان دارد و عفونت HHV-6A را تشدید می کند. سندروم تخمدان پلی کیستیک، یائسگی زودهنگام، فیبریدهای رحمی، چسبندگی رحمی و آندومتریوز نیز از دلایل ناباروری زنان می باشد. از علائم ناباروری در زنان دوره‌های قاعدگی غیرطبیعی، نامنظم و یا نداشتن قاعدگی است که البته در برخی موارد ناباروری زنان به یک مشکل هورمونی مربوط می شود که ممکن است مشکلات پوستی، رشد موهای تیره پشت لب و افزایش وزن از نشانه‌های آن باشد.

درمان های کمک باروری

درمان‌های کمک باروری (ART) شامل IUI یا تلقیح داخل رحمی که روشی ساده تر و اولیه در موارد ناباروری های خفیف به علت مردانه، غیرطبیعی بودن ترشحات دهانه رحم و نازایی با علت ناشناخته کاربرد دارد. میزان موفقیت روش های کمک باروری بستگی به عوامل متفاوتی از جمله سن زن و شوهر دارد؛ سن مادر و ذخیره تخمدانی وی مهم ترین فاکتور موفقیت IUI است. این میزان حدود حداکثر ۲۰ درصد در هر سیکل درمانی است و به طور متوسط پنج تا شش سیکل برای هر بیمار انجام می شود. روش لقاح خارج رحمی (IVF) و میکرو اینجکشن (ICSI) یا تزریق اسپرم داخل تخمک، روش هایی هستند که در آن ها تخمک از بدن زن خارج می شود و در آزمایشگاه برای لقاح با اسپرم مجاور می شوند و سپس جنین های تشکیل شده به درون رحم انتقال داده می شوند. این روش در نازایی های ناشی از عوامل لوله ای، آندومتریوز (وجود غدد و بافت آندومتر) به طور پیشرفته در زنان، نازایی ناشی از علل مردانه، اختلال عملکرد تخمک گذاری، نازایی توجیه نشده، نارسایی تخمدان و کاهش ذخایر تخمدانی موثر است. برای حفظ قابلیت باروری، به ویژه در بیماران سرطانی که شیمی درمانی یا پرتودرمانی منجر به کاهش باروری فرد می شود یا در زنانی که پیش بینی می کنند با تاخیر فرزنددار خواهند شد با انجام IVF می توان تخمک یا جنین را فریز کرده و برای استفاده در آینده ذخیره کرد. در مواردی که احتمال به ارث رسیدن بیماری ژنتیکی از والدین وجود دارد نیز می توان از این تکنیک استفاده کرد. علت ناباروری، مهارت و تکنیک کادر آزمایشگاه و پزشک انتقال دهنده و سابقه قبلی بارداری از جمله عوامل تاثیرگذار بر موفقیت روش های درمان باروری محسوب می شوند. با توجه به هزینه های بالای درمان های کمک باروری، طرح ۸۵ درصدی برکت با داشتن شرایط زیر ۴۲ سال سن برای خانم ها و داشتن تابعیت ایرانی حداقل یکی از زوجین و نداشتن فرزند به منظور پیشبرد اهداف افزایش جمعیت پیرو بیانات مقام معظم رهبر ی ایجاد گردید که این از نظر پرداخت هزینه ها کمک بسیار قابل توجهی به زوجین می نماید و متعاقب آن بنیان های خانواده را مستحکم تر و میزان طلاق ناشی از ناباروری را کاهش می دهد.

تکنیکهای تشخیصی ناباروری

سونوگرافی ساده: تاکنون هیچگونه خطری ناشی از آن به اثبات نرسیده است و باید توجه داشت سونوگرافی هیچ گاه به میزان صد در صد تولد نوزاد سالم را تضمین نمی کند.

سونوگرافی کالر داپلر: جهت بررسی میزان خونرسانی به ارگان های مختلف در بدن از این روش سونوگرافی استفاده می شود.

لاپاراسکوپي: برای بررسی و تشخیص چسبندگی ها، کیست های تخمدانی، فیبروم های رحمی، باز و بسته بودن لوله های رحمی و بررسی وجود احتمالی آندومتریوز به کار می رود.

هیستروسکوپی: یک روش آندوسکوپی تشخیصی داخل رحمی است. با هیستروسکوپی از بین بردن چسبندگی ها برداشتن پولیپ و انجام بیوپسی های متعدد میسر می شود.

هیستروسونوگرافی: برای بررسی بازبودن یا انسداد لوله های رحمی بکار می رود.

عمل تشخیصی PESA: در مواردی که مرد دچار آزواسپرمی انسدادی باشد. یعنی عمل اسپرم سازی در بیضه انجام می شود ولی نقص یا گرفتگی در مسیر خروجی اسپرم وجود دارد، محتویات لوله های مجاور بیضه که اپیدیدیم نام دارد با سوزن کشیده می شود. به این عمل PESA گفته می شود.

عمل تشخیصی TESA: در مواردی که آزواسپرمی انسدادی نباشد ممکن است اسپرم سازی به صورت بسیار محدود داخل بافت بیضه انجام شود ولی به علت محدود بودن میزان آن در مایع اسپرم مشاهده نشود. لذا برای بررسی بافت بیضه و وجود اسپرم در آن قطعه بسیار کوچکی از بیضه برداشته می شود به این عمل TESE گفته می شود.

روش تشخیصی AZF: یکی از شایع ترین علل آزواسپرمی های غیرانسدادی و یا الیگواسپرمی های شدید حذف بخش های کوچکی از کروموزوم Y است که باعث آسیب ژن های دخیل در تولید اسپرم می شود. برای بررسی آن از روش های مولکولی استفاده کرده که AZF نام دارد.

اسپرموگرام: به منظور تجزیه و آنالیز مایع اسپرم انجام می گیرد. مایع اسپرم ترکیبی از اسپرم های شناور در ترشحات بیضه و سایر غدد جنسی است که هنگام انزال از بدن خارج می شود. طی انجام اسپرموگرام وجود اسپرم در مایع اسپرم مشخص می شود و در صورت وجود، تعداد اسپرم ها، میزان تحرک آنها، میزان ترکیبات شیمیایی و عناصر سلولی اندازه گیری می شود که در تشخیص علت ناباروری می تواند مؤثر باشد.

تخمک گذاری و تحریک آن

فولیکول نرمال و بالغ که آماده لقاح و تخمک گذاری است در حدود ۱۸ تا ۳۰ میلی متر قطر دارد. در سیکل منظم، فولیکول های مختلفی بزرگ و بالغ می شوند اما تنها یک فولیکول می تواند پروسه بالغ شدن را در هر ماه کامل کند. فولیکول های تخمدانی محل ذخیره تخمک ها هستند و هورمون های جنسی زنانه مانند پروژسترون و استروژن را تولید می کنند.

در نیمه اول سیکل قاعدگی، یک کیست کوچک که فولی کول نامیده می شود در یکی از تخمدانهای زن شروع به رشد می کند. بافت احاطه کننده این فولیکول باعث ترشح هورمونهای استروژنی می شود. استروژن در دهانه رحم در گردش است و تولید موکوس را تحریک میکند. موکوس مسیر حرکت اسپرم را در لوله فالوپ آسان می کند. استروژن در حال گردش در دیواره رحم باعث رشد بافتی می شود و مکان را برای لقاح تخمک و اسپرم فراهم می کند.

در اواسط سیکل قاعدگی غده هیپوفیز باعث آزاد شدن هورمون LH می شود که این هورمون به آزاد شدن تخمک از تخمدان کمک می کند. سرانجام LH ترشح هورمون پروژسترون را از فولیکول آغاز می کند. حالا فولیکول لتنوم نامیده میشود و ترشح پروژسترون را تا قاعدگی ادامه می دهد. اگر بارداری اتفاق بیافتد این هورمون همچنان در حال ترشح باقی می ماند و باعث لقاح تخمک و اسپرم می شود. سلول جدید ترکیبی از تخمک و اسپرم هورمون HCG را ترشح می کند. این هورمون باعث ادامه یافتن ترشح هورمونهای پروژسترون و استروژن می شود. اگر بارداری اتفاق نیافتد به یکباره پروژسترون کاهش می یابد و دیواره رحم فرو ریخته و خونریزی صورت میگیرد.

در شروع هر چرخه قاعدگی، حدود ۱۲ تا ۲۰ فولیکول اولیه حاوی تخمک نارس تحت تاثیر هورمون محرک فولیکولی (FSH) شروع به رشد می کنند تا به فولیکول ثانوی بدل شوند. خود فولیکول های اولیه از فولیکول های ابتدایی منشأ می گیرند. فولیکول های اولیه در تخمدان جنین مونث در ۱۰ تا ۳۰ هفتگی به وجود می آیند. تا حدود روز ۹ چرخه قاعدگی، تنها یکی از فولیکول های ثانوی باقی می ماند و بقیه فولیکول های در حال رشد تحلیل می روند. فولیکول باقی مانده که فولیکول غالب نام دارد، مقدار زیادی هورمون جنسی زنانه یا استرادیول تولید می کند. در روز ۱۴ سیکل، تولید هورمون محرک لوتئینی کننده (LH) اوج می گیرد و این امر باعث تبدیل فولیکول ثانوی به فولیکول ثالثیه می شود که در طول ۲۴ تا ۳۶ ساعت بعدی آزاد می شود. در روز تخمک گذاری بدلیل ترشح پروژسترون، دمای بدن حدود ۴ درجه فارنهایت افزایش می یابد. دو هورمون استروژن و پروژسترون مسئول تغییرات فیزیکی و فیزیولوژیکی بدن در نیمه دوم سیکل قاعدگی هستند.

تقریباً در ۲۵-۱۵ درصد از موارد ناباروری اختلال عمل تخمک گذاری دیده می شود و در مواردی که تنها دلیل ناباروری باشد جواب به درمان بسیار رضایت بخش است. در موارد استفاده از روش های کمک باروری (ART)، یکی از اقداماتی که در ابتدا انجام می شود، تحریک تخمک گذاری جهت به دست آوردن تعداد مناسب تخمک با کیفیت بالا می باشد در حال حاضر "کلومیفن سیترات" متداول ترین و رایج ترین دارو در تحریک تخمک گذاری می باشد. در مواقعی که سطح استروژن و گنادوتروپین ها FSH، LH، مترشحه از هیپوفیز طبیعی است ولی اختلال در تخمک گذاری وجود دارد؛ مانند (خانم های مبتلا به PCOS) داروی مناسب برای تحریک تخمک گذاری، کلومیفن سیترات می باشد. درمان با کلومیفن سیترات، با دوز یک قرص (۵۰ میلی گرم روزانه)، از روز سوم تا هفتم و یا پنجم تا نهم سیکل قاعدگی شروع می شود و برای بررسی وضعیت فولیکول ها، در روز دهم سیکل (در صورت شروع درمان از روز سوم) و یا روز دوازدهم سیکل (در صورت درمان از روز پنجم) سونوگرافی انجام می شود. در صورت رسیدگی فولیکول ها به اندازه مورد نظر (۲۰-۱۸ میلی متر) پزشک می تواند با تجویز آمپول HCG زمان تخمک گذاری را تعیین نماید. بهترین زمان نزدیکی برای باروری یک الی دو روز حوالی تخمک گذاری است. معمولاً این درمان سه الی پنج دوره تکرار می شود. میزان دوز کلومیفن تا سه قرص در روز (۱۵۰ میلی گرم) قابل افزایش است ولی بیش از آن توصیه نمی شود. در موارد استفاده از روش IUI برای باروری، عموماً استفاده از کلومفین سیترات شانس باروری را افزایش می دهد. به همین منظور، پزشک از روز سوم یا پنجم سیکل قاعدگی به مدت چهار روز برای بیمار یک تا دو قرص کلومفین سیترات روزانه تجویز می نماید. سپس با انجام سونوگرافی در روز ۱۰ یا ۱۲ سیکل قاعدگی، اگر اندازه و وضعیت فولیکول ها به ۲۰-۱۸ میلی متر رسیده باشد با تزریق ۵۰۰۰ یا ۱۰/۰۰۰ واحد HCG بیمار را برای انجام IUI به مدت ۳۸-۳۶ ساعت پس از آن آماده می نماید.

از داروه‌ای دیگر تحریک تخمک گذاری **Human Menopausal Gonadotropin** می باشد. که به طور طبیعی از ادرار خانم های یائسه تهیه می شود و حاوی **FSH** و **LH** می باشد. استفاده از این دارو نیاز به کنترل دقیق دارد و برای پیشگیری از تحریک بیش از حد تخمدان، بررسی جواب تخمدان باید با فواصل ۴-۲ روز یکبار صورت بگیرد. هدف از درمان با این دارو، افزایش سطح **FSH** تا بالای مرز لازم جهت تحریک رشد تخمدان می باشد و زمانی که قطر ۴-۲ عدد فولیکول نهایی به بالای ۱۲ میلی متر رسید دارو با دوز پایین تر تجویز می شود. این دارو در سیکل درمانی **IUI**، معمولاً تحت نظر پزشک متخصص برای تحریک تخمک گذاری به تنهایی یا همراه با کلومیفن سترات مورد استفاده قرار می گیرد و در سیکل های درمانی لقاح خارج رحمی همراه با سایر داروهای محرک تخمدان تجویز می گردد. از داروهای دیگری که جهت تحریک تخمدان و دست یابی به تعداد فولیکول بیشتر در سیکل درمانی **ART** از آن استفاده می شود، آگونیست های **GnRHa**، (هورمون رها کننده گنادوتروپین ها) می باشد. آگونیست های **GnRHa** (سوپر فکت، دیفرلین، دکاپیتیل)، هورمون های تزریقی جهت تحریک تخمک گذاری هستند.

درمان ناباروری به روش **PRP** برای نخستین بار در کشور امسال انجام شد. بیمارانی که با استفاده از روش های کمک باروری به طور مکرر دچار شکست لانه گزینی شده بودند، پلاکت تغلیظ شده ای که از خون خود فرد تهیه می شود، ۲۴-۳۶ ساعت قبل از انتقال جنین به داخل رحم تزریق می شود. این عمل منجر به باروری بیش از ۶۵ درصد افراد نابارور تحت درمان شده است. از روش درمانی **PRP** قبلاً در درمان بعضی از اعضای بدن از جمله پوست، چشم، ارتوپدی و... استفاده شده است.

انتقاد به طرح درمان رایگان ناباروری

ناباروری اولیه به مواردی اطلاق می شود که زوج هیچ بار سابقه و تجربه باردار شدن و حتی سقط هم نداشته باشد اما ناباروری ثانویه یعنی زوجینی هستند که فرزندی دارند ولی برای وقتی برای فرزند دوم اقدام می کنند، باردار نمی شود. زنی نیز ممکن است وجود داشته باشد که چندین بار سقط کرده است ولی فرزندی ندارد؛ این نیز جزو ناباروری ثانویه محسوب می شود. طرح ۸۵ درصدی برکت فقط ناباروری اولیه را بررسی کرده است و ناباروری ثانویه در این طرح بررسی نشده است و این بزرگترین ایراد این طرح می باشد.