

## روش های نوین تشخیص و درمان ناباروری با علت نامشخص

دکتر عبدالرسول اکبریان\*  
دکتر لادن حقیقی\*\*

### چکیده

ناباروری با علت نامشخص ( $Unexplained\ infertility = UEI$ ) به مواردی از نازایی ها اطلاق می گردد که با روشهای تشخیصی استاندارد شامل بررسی مایع منی، آزمایش پس از مقاربت، بیوپسی آندومتر، هیستروسالپنگوگرافی و لاپاروسکوپی نتوان عامل مسئول عدم باروری را یافت که البته با پیشرفت دانش و تکنولوژی و انجام روشهای ارزیابی پیچیده خصوصاً در طی دو دهه اخیر شیوع این مسئله کاهش یافته و در حال حاضر به حدود ۱۰ درصد می رسد. در این مقاله ابتدا روشهای جدید و دقیق تشخیصی در  $UEI$  نظیر بررسی اسپرم، بررسیهای هیستوشیمیایی و ایمونوهیستوشیمیایی آندومتر، بررسیهای ایمونولوژیکی و ... بررسی می گردد و سپس به شرح روشهای درمانی از جمله هیپراستیمولاسیون تخمدان، تلقیح داخل رحمی اسپرم، انتقال گامت (زیگوت) به درون لوله فالوپ و ... پرداخته می شود.

کلیدواژه ها: ۱- باروری ۲- ناباروری ۳- ناباروری با علت نامشخص

### مقدمه

باروری فرآیند پیچیده ای است که به تأثیرات متقابل ساختمان تشریحی و عملکرد طبیعی سیستم تولید مثل زن و مرد بستگی دارد و هر عاملی که سبب اختلال در این امر گردد ممکن است زمینه ساز نازایی شود. نازایی عبارتست از عدم باروری متعاقب یکسال مقاربت بدون استفاده از روشهای پیشگیری، که شیوع آن در بین زوجهای در سنین باروری بین ۱۵ - ۱۰ درصد است.<sup>(۲۰)</sup> ناباروری با علت نامشخص ( $Unexplained\ infertility = UEI$ ) به مواردی اطلاق می گردد که با روشهای تشخیصی استاندارد موجود هیچ علت مشخصی را برای آنها نتوان یافت. اصولاً وجود چنین مسئله ای نمایانگر محدودیت اطلاعات مادر مورد مکانیسمهای کنترل کننده باروری در انسان است و میزان شیوع آن به تبحر و تجربه پزشک، وجود امکانات کلینیکی و پاراکلینیکی و

توان بیمار در انجام ارزیابیهای وسیع بستگی دارد. در طی دو دهه اخیر مطالعات وسیع به همراه استفاده از تکنولوژی پیشرفته موجب شناسائی طیف وسیعتری از علل ناباروری گردیده است، به طوری که شیوع  $UEI$  از ۵۰ درصد به ۱۰ درصد کاهش یافته است.<sup>(۲۰)</sup> (نمودار ۱)

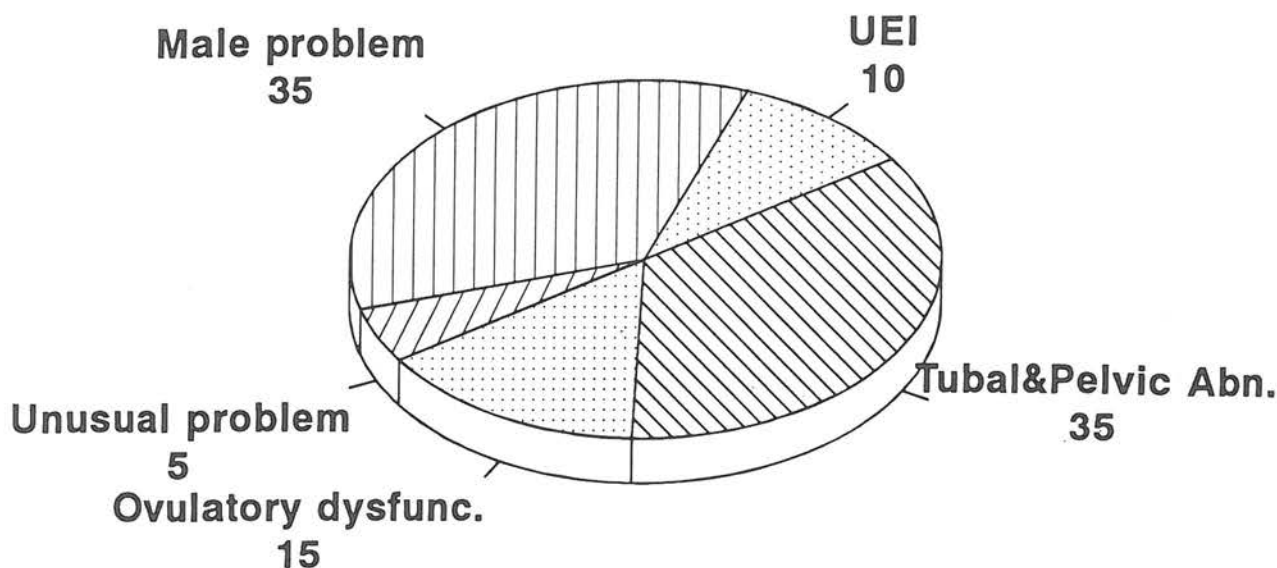
در این مقاله پیشرفتهایی که در چندسال اخیر در زمینه شناخت علل و درمان ناباروری حاصل شده است مورد بررسی قرار گرفته است. به امید آن که در آینده نزدیک واژه " ناباروری با علت نامشخص " از صفحه مجهولات پزشکی محو شود.

### بحث

در ارزیابی علت ناباروری بایستی کلیه عوامل مؤثر احتمالی و منطقی در زن و مرد بررسی شود و یافتن یک علت،

\* دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

\*\* استادیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران



نمودار ۱- درصد شیوع علل مختلف ناباروری

می شود.

احتمال وجود سایر علل را نمی‌کند زیرا در ۳۵ درصد موارد بیش از یک عامل در بروز ناباروری دخالت دارد.

روشهای تشخیصی استاندارد در تشخیص علت ناباروری عبارتند از:

بررسی مایع منی (*Semen analysis*)، آزمایش پس از مقاربت (*Post coital test = PCT*)، بیوپسی آندومتر و اندازه‌گیری پروژسترون خون در فاز لوتئال، هیستروسالپینگوگرافی و لاپاروسکوپی (۲۰).

زوج دارای *UEI* را بایستی بطور جداگانه و با ارزیابیهای تشخیصی دقیقتر موجود بررسی نمود. البته توضیح این مطلب ضروری است که برخی از روشهای تشخیصی در *UEI* از نظر عنوان مشابه روش‌های استاندارد می‌باشد ولی از لحاظ تکنیک و کیفیت متفاوت هستند به عنوان مثال بررسی مایع منی استاندارد شامل ارزیابی چند پارامتر ساده و نسبتاً کمی اسپرم است در حالیکه در زوج مبتلا به *UEI* با استفاده از تکنولوژی پیشرفته، کیفیت و عملکرد اسپرم نیز بررسی می‌گردد و یادر بیوپسی آندومتر استاندارد صرفاً آندومتر *Dating* می‌گردد در حالی که در صورت لزوم آزمایشات دقیق تر هیستوشیمیائی یا ایمونوهیستوشیمیائی نیز انجام

روشهای موجود در بررسی فاکتورهای مربوط به مرد

الف) بررسی مایع منی: در این بررسی تعداد اسپرمهای متحرک و طبیعی بهترین شاخص باروری است. امروزه روشهای عینی و کمی با استفاده از لیزر، داپلر و میکروگرافی ویدئویی و با کمک کامپیوتر برای تعیین مورفولوژی و تحرک اسپرم جایگزین روشهای ذهنی شده و کوچکترین تغییر در مورفولوژی و تحرک اسپرم را مشخص می‌سازند. روشهای تشخیصی دیگری که در بعضی از موارد *UEI* که با روشهای سنتی غیرقابل تشخیص می‌باشند بکار گرفته می‌شوند عبارتست از: ارزیابی عملکرد آکروزوم (که در نفوذ اسپرم به تخمک اهمیت بسزائی دارد) توسط میکروسکوپهای *Phase contrast*، ارزیابی قدرت بارورسازی اسپرم از طریق اندازه‌گیری قدرت نفوذ اسپرم به تخمک فاقد زونای هامستر در یک یا دو مرحله (*Sperm penetration assay = SPA*) (که البته این تست باید فقط در مواردی که *PCT* مکرراً مختل بوده و علت دیگری برای ناباروری تشخیص داده نمی‌شود انجام گیرد)، ارزیابی اکروزین اسپرم که وجود آن برای نفوذ

اسپرم پداخل زونا لازم بوده و میزان آن با مورفولوژی اسپرم مرتبط است و بررسی تشدید فعالیت اسپرم ناشی از مایع فولیکولی (*Follicular fluid-induced hyperactivation*) که در تعدادی از موارد *UEI* به میزان قابل توجهی کمتر از افراد طبیعی بوده است.

ب) اندازه‌گیری پرولاکتین سرم: گرچه افزایش پرولاکتین سرم یک علت نادر ناباروری است با این حال توصیه می‌شود که میزان پرولاکتین بیماران نابارور اندازه‌گیری شود زیرا مشاهده شده که میزان متوسط پرولاکتین در این بیماران به میزان قابل توجهی بالاتر از مردان بارور است. در بیش از ۹۰ درصد مردانی که هیپرپرولاکتینمی دارند اختلالاتی از جمله ناتوانی جنسی (*Impotence*)، کم‌کاری گونادها، کاهش یا فقدان میل جنسی (*libido*) دیده شده است.

ج) اندازه‌گیری ایمونوگلوبولینهای سرم و مایع منی: مشاهده شده که در تعدادی از مردان با *UEI* میزان *IgM* سرم و مایع منی بیش از افراد بارور است، لذا به نظر می‌رسد که پدیده‌های ایمونولوژیک در بروز بعضی از موارد *UEI* دخالت داشته باشند.

### روشهای موجود در بررسی فاکتورهای مربوط به زن

الف) ارزیابی سرویکس و انتقال اسپرم: در ۱۰ - ۵ درصد موارد ناباروری، فاکتور سرویکال دخالت دارد که از طریق *PCT* و آزمایش نفوذ اسپرم به موکوس (*Sperm-cervical mucous penetration test*) ارزیابی می‌شود. در صورت تکرار *PCT* غیرطبیعی بایستی آزمایش دوم انجام گیرد و در صورت طبیعی بودن موکوس سرویکس، کاهش یا فقدان حرکت و یا وجود حرکات درجای لرزشی (*Shaking-quivering*) اسپرم در *PCT*، نمایانگر لزوم بررسیهای ایمونولوژیک می‌باشد و در صورت منفی بودن این بررسیها در مرحله بعد بایستی آزمایش قابلیت نفوذ به اووسیت‌هاستری یا *Double-cross over mucous penetration assay* انجام شود. در بررسی زوجهای دچار *UEI* بهترین شاخص باروری *PCT* و در صورت منفی بودن آن، میزان اسپرمهای متحرک و طبیعی است. عوامل مؤثر در انتقال اسپرم در داخل رحم و

لوله‌ها عبارتست از: انقباضات میومتر و حرکات مژکی (*Ciliary*) در سطح سلولهای آندومتر، تحرک اسپرم، فونکسیون ناحیه *Cornua* (که تحت تأثیر پروستاگلاندینهاست)، تحرک لوله‌ها، حرکات مژکی سلولهای آندوسالپنکس و جریان مایع داخل لوله. با توجه به این که بسیاری از این فعالیتها در حال حاضر از نظر کلینیکی قابل ارزیابی نیستند، لذا احتمال می‌رود که در بعضی افراد با *UEI* یکی از مراحل فوق مختل باشد.

ب) ارزیابی آندومتر: از طریق بیوپسی آندومتر در فاز لوتال و انجام مطالعات هیستولوژیک، هیستوشیمیایی و ایمونوهیستوشیمیایی با آنتی‌بادیهای منوکلونال در بعضی از بیماران *UEI* نتایج زیر بدست آمده است:

۱- تکامل تأخیری آندومتر، عمدتاً در قسمت غددی که در ۲۰ درصد این بیماران (در مقایسه با ۳ درصد افراد کنترل) وجود داشته باشد.

۲- کاهش و تأخیر قدرت ترشحی سلولهای آندومتر علیرغم مقادیر طبیعی پروژسترون خون، که این مسئله نمایانگر اختلال فعالیت اولیه در آندومتر است.

۳- کاهش بیوسنتز و توزیع گلیکوکونژوگه‌ها و نتیجتاً ایجاد محیط نامناسب در آندومتر در حوالی مرحله لانه‌گزینی. (۱۵)

۴- کاهش میزان پروتئین جفتی ۱۴ در مایع حاصل از شستشوی رحم در روزهای ۱۰ و ۱۲ پس از اوج‌گیری *LH surge*. این مسئله نیز نمایانگر اختلال فعالیت آندومتر در این بیماران است. همچنین در بعضی از بیماران با *UEI* اختلال در اتصال بلاستوسیت به رحم و لانه‌گزینی وجود دارد که علل احتمالی آن عبارتست از: فقدان آنزیمهای لازم برای جداشدن زونا، فقدان رسپتورهای اپیتلیوم رحمی و کمبود فیبرونکتین، وجود مهارکننده‌هایی در لومن رحم (سیتوکینها)، فقدان عوامل رشد نظیر گرانولوسیت، ماکروفاژ، عامل محرک کلنی و ... (۵).

ج) ارزیابی لوله فالوپ و پرتوتون: در بعضی از بیماران با *UEI* می‌توان درجات متفاوتی از آندومتریوز را از طریق لاپاروسکوپی مشاهده کرد و احتمال این که این بیماری پس از تحقیقات اولیه رخ داده باشد لزوم انجام لاپاروسکوپی مجدد را

پس از ۲ سال ایجاب می‌نماید. امروزه باروش رادیونوکلئید هیستروسالپینگوگرافی امکان بررسی وضعیت عملکرد لوله‌ها وجود دارد که با استفاده از این روش میزان انسداد دو طرفه لوله‌ها با این روش در بیماران مبتلا به *UEI* به میزان زیادی بیش از زنان طبیعی یا کسانی که ناباروری با علت مربوط به مرد دارند گزارش شده است (۱۶/۷ درصد در مقابل صفر درصد). همچنین در این بیماران حجم مایع صفاقی و میزان ترومبوکسان  $\beta_2$  و  $\alpha$  *PGF1* لنفوسیت‌های *T* و ماکروفاژهای آن که مسئول سنتز  $\alpha$ -*TNF* و اینترلوکین *I* می‌باشند، و میزان سیتوکین‌های موجود در مایع صفاقی و همچنین لوله، بیش از افراد طبیعی بوده است که این مواد می‌توانند خود سبب مهار عمل لقاح شوند. بررسی دقیق مایع صفاقی با لاپاروسکوپ در بیماران *UEI* نشان می‌دهد که برخلاف تصورات قبلی اسپرم همواره قادر است از سیستم تناسلی عبور نماید، در تعدادی از بیماران *UEI* از طریق لاپاروسکوپی می‌توان یک عامل اتیولوژیک نظیر آندومتریوز، چسبندگی‌ها و بیماریهای لوله را یافت. هیستروسکوپی در ارزیابی این بیماران خصوصاً انواع ثانویه با ارزش است و در بعضی موارد از جمله ناهنجاریهای *Cornual ostia* ممکن است تنها روش تشخیصی باشد.

د) ارزیابی از نظر وجود عفونت‌ها: مشاهده شده که شیوع عفونت‌های کلامیدیایی و مایکوپلاسمایی در آندومتر و سرویکس بیماران *UEI* بیش از افراد کنترل بارور است (۱۲) و درمان با تتراسیکلین یا داکسی‌سیکلین در بعضی از این بیماران احتمال حاملگی را افزایش داده است. همچنین درمان با آسیکلوویر در بعضی از بیماران *UEI* که آندومتريت تحت حاد مقاوم دارند میزان حاملگی را افزایش می‌دهد، خصوصاً اگر پس از درمان بیوپسی آندومتر منفی گردد. (۱۶)

ه) ارزیابی تخمک‌گذاری: با مانیتورینگ تکامل فولیکولی و تخمک‌گذاری از طریق سونوگرافی و فعالیت جسم زرد از طریق اندازه‌گیری روزانه پروژسترون بزاق مشخص گردیده که در بیماران *UEI* شیوع کیست‌های لوتئال (کورپوس لوتئوم کیستیک، *Luteinized unruptured follicle = LUF*) بیش از افراد بارور است. همچنین با اندازه‌گیری سریال *LH/FSH* پروژسترون و استرادیول سرم و سونوگرافی سریال، برخی

اختلالات خفیف در فولیکولوژنز و یا ترشحات هورمونی نیز در این بیماران مشاهده گردیده است (از قبیل *LUF*، اختلال تکامل فولیکول، افزایش نادرست *LH* در طول سیکل و *LH surge* پائین‌تر از حد طبیعی) در حالی که در تمامی این موارد سیکل‌های قاعدگی، طبیعی، *BBT*، دو مرحله‌ای، طول مدت دوره لوتئال، طبیعی و میزان پروژسترون میدلوتئال نمایانگر تخمک‌گذاری بوده است.

بنظر می‌رسد که علت اختلالات فوق فعالیت نادرست محور هیپوتالاموس - هیپوفیز باشد زیرا تجویز آگونیست‌های *GnRH* توأم یا بدون گونادوتروپین‌ها در بسیاری از موارد منجر به باروری شده است. البته اختلالات فوق در زنان بارور هم ممکن است رخ دهد، ولی میزان بروز آن در مبتلایان به ناباروری بیشتر است. این مسئله می‌تواند توجه‌کننده بسیاری از حاملگیهای خودبخود در بیماران *UEI* نیز باشد.

و) ارزیابی ایمونولوژیک: اختلالات ایمونولوژیکی در ۴۰-۱۴ درصد بیماران *UEI* وجود دارد و در ۳ درصد موارد تنها عامل مسئول *UEI* می‌باشد. این اختلالات شامل شیوع بالای اتوآنتی‌بادیهای علیه عضلات صاف، فسفولیپیدها و آنتی‌ژنهای هسته‌ای در سرم (۲۱)، گاماپاتی‌ها خصوصاً *IGM* و لوپوس آنتی‌کواگولان، و آنتی‌بادی‌های ضد اسپرم در سیستم تناسلی است که بین این آنتی‌بادی‌ها و طول مدت ناباروری ارتباط وجود دارد. آنتی‌بادی‌های کلاس *IgA* یا *IgG* که توسط پلاسموسیت‌ها از نسوج مجاور بدخل مایع صفاقی یا لوله آزاد می‌شوند می‌توانند سبب اختلال تحرک اسپرم، کاهش تعداد اسپرم‌ها از طریق مجتمع‌سازی آنها (*Clumping*)، اختلال اسپرم‌ها از طریق مجاور بدخل مایع صفاقی یا لوله آزاد می‌شوند به زونا گردند. شایعترین روشهای جستجوی آنتی‌بادیهای آنتی‌اسپرم عبارتند از: ماکرو و میکرو آگلوتیناسیون، ایموبیلیزاسیون و *ELISA*، که روش اخیر از سادگی و سرعت بیشتری برخوردار است. در بعضی موارد *UEI* اتوآنتی‌بادی علیه زونا وجود دارد. رابطه بین سیستم *HLA* و *UEI* نیز مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده که در این زوجها شیوع هموزیگوسیتی در لوکوس *B* بیش از زوجها بارور است. (۸)

می‌رسد.<sup>(۷)</sup> تاکنون در مطالعات انجام شده ارتباط مشخصی بین سن مرد و میزان حاملگی مشاهده نشده است. در انواع ثانویه *UEI* که یک سوم از کل بیماران را تشکیل می‌دهند میزان حاملگی دوبرابر انواع اولیه آن گزارش شده است. وضعیت اجتماعی - اقتصادی زوج نیز در پیش‌آگهی مؤثر است. همچنین بررسی‌ها نشان می‌دهند که میزان حاملگی در مبتلایان به *UEI*، پس از بکارگیری روشهای متفاوت درمانی دوبرابر موارد درمان نشده بوده است،<sup>(۶)</sup> که خودبیمانگر ارزش درمان این بیماران می‌باشد.

مهمترین مسئله قبل از درمان، انتخاب و تفسیر دقیق روشهای تشخیصی و آگاهی از محدودیتهای آنها و تشخیص عامل پاتولوژیک است. درمان در مواردی اندیکاسیون دارد که مدت ناباروری ۳ سال یا بیشتر طول کشیده باشد، زیرا تأثیر هرگونه روش درمانی قبل از گذشت ۳ سال اثبات نشده است. البته در مواردی که سن زن ۳۵ سال یا بیشتر است ارزیابی و درمان را نباید به تعویق انداخت. همچنین روشهای تجربی نظیر استفاده از آگونستهای دوپامین در درمان این‌گونه بیماران تأثیری ندارد.

اصولاً راه‌حلهایی که در مورد یک زوج با *UEI* وجود دارد عبارتست از:

(الف) روشهای درمانی متفاوت

(ب) پذیرش فرزند (*Adoption*)

(ج) تلقیح مصنوعی اسپرم دهنده

(*Artificial insemination of donor sperm*)

روشهای درمانی متفاوتی که در حال حاضر وجود دارند عبارتند از:

۱- تلقیح مصنوعی اسپرم شوهر:

(*Artificial insemination of husband's sperm=AIH*)

استفاده از این روش غالباً نتایج امیدوارکننده‌ای ندارد مگر در مواردی که پس از هیپراستیمولاسیون تخمدان با کلومیف و *FSH* انجام گردد.<sup>(۱۸)</sup>

۲- تلقیح داخل رحمی اسپرم:

(*Intra uterine insemination=IUI*)

در سالهای قبل تأکید زیادی بر استفاده از این روش می‌شده است

(ز) ارزیابی سایکولوژیک: در ۵ درصد موارد فاکتورهای عاطفی عامل ناباروری می‌باشند. امروزه دیده شده که میزان خودکشی در افراد نابارور دوبرابر افراد بارور است که خود نمایانگر شدت استرس و ناامیدی در این افراد می‌باشد. همچنین پروفایل شاخص‌های استرس بر اساس اندازه‌گیری پرولاکتین پایه و اندازه‌گیری‌های روان‌شناختی نیز نمایانگر آن است که زوجهای نابارور بیش از زوجهای بارور تحت استرس هستند. اثرات استرس روی فرآیند تولید مثل از طریق سیستم اتونوم و نورواندوکرین اعمال می‌شود. و در مردان بصورت کاهش تعداد اسپرم، ناتوانی جنسی، مقاربت بدون انزال و انزال رتروگراد و در زنان بصورت اختلالات تخمک‌گذاری و قاعدگی و حتی قطع قاعدگی، اسپاسم لوله‌ها، تغییرات حرکتی لوله‌ها و انتقال گامتها بروز می‌کند. گاهی حاملگی‌هایی هم پس از پذیرش فرزند دیده می‌شود که احتمالاً علت آن کاهش فشار عاطفی و تسهیل حاملگی است.

(ح) ارزیابی زمینه آلرژیک: استعداد به آتوپي (*Atopy*) که توسط سه شاخص: وجود تاریخچه‌ای از واکنش نسبت به آلرژنهای مخصوص، تستهای پوستی آلرژن و میزان *IgE* پلاسما ارزیابی می‌شود، در زوجهای با *UEI* بیش از افراد بارور است. در مطالعات انجام شده در بیش از نیمی از موارد در این زوجها یکی از سه شاخص فوق وجود داشته و شیوع مقادیر بالای *IgE* در آنها به میزان قابل توجهی بیش از افراد کنترل بوده است.<sup>(۱۳)</sup>

## پیش‌آگهی و درمان

میزان حاملگی در زوجهای درمان نشده با *UEI* حدود ۱/۵ الی ۳ درصد در هر ماه است. پس از ۳ سال ناباروری میزان حاملگی به ازای گذشت هر ماه حدود دو درصد کاهش می‌یابد. تقریباً ۶۰ درصد این زوجها در طی سه سال بارور می‌شوند و این میزان پس از ۱۰ سال تا ۸۰ درصد نیز می‌رسد. سن زن عامل مؤثری در پیش‌آگهی است. به طوری که در سنین ۳۵ سال یا بیشتر میزان حاملگی تا یک سوم برابر نیز کاهش می‌یابد و با افزایش طول مدت ناباروری بیش از ۳ سال به ازای هر سال افزایش سن میزان کاهش احتمال حاملگی به ۹ درصد



ولی در حال حاضر به نظرمی رسد که میزان حاملگی با انجام IUI به تنهایی با عدم درمان تفاوتی نداشته باشد.

۳- هیپراستیمولاسیون تخمدان: هیپراستیمولاسیون تخمدان با کلومید یا کلومید همراه با FSH یا HMG خصوصاً توأم با یکی از روشهای IUI، تلقیح درون صفاقی اسپرم، GIFT یا IVF نتایج امیدوارکننده‌ای را دنبال داشته است.<sup>(۱۰)</sup> در مطالعات تصادفی و کنترل شده میزان حاملگی ماهانه با مصرف کلومید به ۳ برابر یعنی ۹ درصد و با HMG به ۱۰ الی ۱۵ درصد می‌رسد و میزان جمعی حاملگی پس از ۶ سیکل هیپراستیمولاسیون به حدود ۴۰ درصد رسیده است که قابل مقایسه با ۳ سیکل IVF می‌باشد.<sup>(۲۰)</sup> همچنین در بعضی از مطالعات در موارد هیپراستیمولاسیون و IUI میزان حاملگی به ازای هر بیمار، ۳۴/۷ درصد در گروه درمان شده در مقابل ۸/۹ درصد در گروه درمان نشده بوده است.

۴- هورمون رشد (GH) + HMG + HCG: در حال حاضر گزارشاتی دال بر اثرات سینرژیک GH و HMG در تحریک تخمک‌گذاری در دسترس است. به طوری که در عده‌ای از بیماران UEI که در آنها پاسخ هورمون رشد به کلونیدین منفی یا کاهش یافته بوده، افزودن GH به مجموعه HCG و HMG سبب کاهش میزان مورد نیاز HMG و افزایش میزان تخمک‌گذاری و حاملگی گردیده است، لذا تست کلونیدین می‌تواند در تشخیص این گروه از بیماران مفید باشد.<sup>(۳)</sup>

۵- آنالوگهای HMG + GnRH: به نظرمی رسد که مهار هیپوفیز با آنالوگهای GnRH و سپس تحریک تخمدان با HMG ممکن است سبب تصحیح اختلالات جزئی در سطح محور هیپوتالاموس - هیپوفیز شود.<sup>(۱۱)</sup> روش دیگر استفاده از آنالوگهای GnRH بصورت متناوب است. که در این روش پس از مهار LH با کمک استروئیدهای جنسی، GnRH بطور متناوب و از طریق پمپهای اتوماتیک تجویز می‌گردد تا سبب ایجاد نوسانات منظم LH شود.<sup>(۴)</sup>

۶- تیوریدازین: مقادیر اندک تیوریدازین (۵ mg روزانه) از طریق اثرات ضد اضطرابی خود سبب افزایش میزان باروری می‌گردد. این روش درمانی میزان سقط، ناهنجاریهای مادرزادی و مرگ و میر نوزادان را در گروه تحت درمان نسبت

به گروه کنترل تغییری نداده است.<sup>(۱۹)</sup>

۷- بروموکریپتین: استفاده از آن تنها در مواردی که هیپرپرولاکتینمی با نارسایی فاز لوتئال و یا گالاکتوره فشاری (با فشردن پستانها مشخص می‌گردد) با پرولاکتین در حد بالای طبیعی همراه باشد اندیکاسیون دارد،<sup>(۱۱)</sup> چرا که میزان پرولاکتین در صورت عدم وجود نارسایی فاز لوتئال ممکن است بطور فیزیولوژیک نیز افزایش یابد به عنوان مثال در اثر استرس، خواب، ورزش و ... و یا ممکن است مولکول آن از نظر ایمنولوژیک فعال و از نظر بیولوژیک غیرفعال باشد.

۸- پرفوزیون اسپرم بداخل لوله فالوپ:

(Fallopian tube sperm perfusion = FSP)

مجموعه‌ای است از هیپراستیمولاسیون تخمدان و تلقیح سوسپانسیونی از اسپرم به حجم ۴cc بداخل رحم یا لوله فالوپ. میزان تولد (birth rate) در کمتر از ۲ بار استفاده از این روش حدود ۴۰ درصد است. این روش نسبت به سایر روشها از جمله GIFT، ZIFT و IVF خاصیت تهاجمی و هزینه کمتری دارد و نیازی به تبحر و تجهیزات لازم برای کشت اووسیت و آمبریوی انسانی نیز ندارد. در مقایسه FSP و IUI در بیماران مبتلا به UEI دیده شده که میزان حاملگی حاصله از طریق FSP به ازای هر سیکل و به ازای هر بیمار به میزان با اهمیتی بیش از IUI بوده است.<sup>(۱۲)</sup>

۹- تلقیح مستقیم درون صفاقی اسپرم:

(Direct intraperitoneal insemination = DIPI)

استفاده از این روش بصورت سرپایی می‌تواند نتایج امیدبخشی را به دنبال داشته باشد و توصیه می‌شود قبل از اقدام به سایر روشهای گرانتر و تهاجمی‌تر مورد استفاده قرار گیرد.<sup>(۹)</sup>

۱۰- انتقال گامت (زیگوت) درون لوله فالوپ:

(Gamete/Zygote intra fallopian transfer = GIFT/ZIFT)

GIFT یک روش مؤثر و نسبتاً ساده در درمان UEI می‌باشد. در یک مطالعه مجموع میزان حاملگی با سه سیکل GIFT در یک گروه تجربی با گروه کنترلی که تحت هیچگونه درمانی قرار نگرفتند در مدت ۲ سال مقایسه گردید که نتیجه حاصله این میزان در گروه درمان شده ۵۲ درصد و در گروه کنترل ۳۰

آینده‌نگر در مورد درمان مؤثر و مناسب با شرایط هر یک از بیماران استفاده شده باشد انجام نیافته است در حالی که انجام اینگونه مطالعات به علت شیوع حاملگیهای غیروابسته به درمان، در ارزیابی نتایج درمانی حائز اهمیت می‌باشد. البته در ۳ سال اخیر روند فزاینده استفاده از این روشها بخصوص در ارتباط با باروری کمک شده (*Assisted conception*) مشاهده می‌شود، که امکان متاآنالیز را در بعضی موارد خاص فراهم نموده است. با این حال بسیاری از مطالعات حاوی اشکالات متعددی نظیر تعداد اندک نمونه‌ها، استفاده نادرست از روش *cross-over*، یا تصادفی بودن کاذب می‌باشند. لذا انجام مطالعات کنترل شده صحیح بایستی مورد تشویق قرار گیرد. همچنین این مطالعات بایستی از کیفیت بالایی برخوردار بوده و در صورت امکان بصورت چندمرکزی و یا حتی بین‌المللی سازمان‌دهی گردند.

## References

- 1) Aboulghar M.A., Mansour R.T.; Successful treatment of long term unexplained infertility with gonadotropin releasing hormone agonist analogue and human menopausal gonadotropin; *Acta.Obstet. Gynecol. scand.* ; 69(4); 1990; PP:313-5
- 2) Balash J., Jone I.; Human invitro fertilization in couples with unexplained infertility and a poor post coital test; *Gynecol. Endocrinol.* ; 3(4); 1989; PP: 289-95
- 3) Blumenfeld Z., Amit T.; Synergistic effect of growth hormone and gonadotropins in achieving conception in "clonidin-negative" patients with unexplained infertility; *Ann. N.Y.Acad. Sci.*; 626; 1991; PP: 250-65
- 4) Bohnet H.G.; Unexplained infertility and its treatment with intermittent GnRH application; *J.Steroid. Biochem.*; 23(58); 1985; PP: 863-5
- 5) Clark D.; Endometrial molecular and cellular determination of fertility, *progress in infertility*; 4th

درصد بوده است. بطور کلی میزان موفقیت *GIFT* حدود ۲۵ درصد در هر سیکل می‌باشد و بهترین نتیجه درمانی با این روش در آندومتر یوز و *UEI* بدست می‌آید. در بعضی مطالعات با مقایسه نتایج حاصل از *GIFT* و هیپراستیمولاسیون تخمدان نتیجه‌گیری شده که هیچگونه اختلاف آماری معنی داری بین این دو نوع درمان وجود ندارد. لذا میزان موفقیت در *GIFT* حداقل تا حدی با هیپراستیمولاسیون تخمدان به تنهایی، قابل مقایسه است، در نتیجه هیپراستیمولاسیون تخمدان در *UEI* بایستی قبل از انجام هرگونه روش کمکی پیچیده‌تری انجام گیرد. همچنین بررسیها نشان داده که میزان موفقیت *GIFT* و *ZIFT* در زوجهای *UEI* مشابه است (۲۲)

۱۱- *IVF*: امروزه یکی از موارد استفاده استاندارد *UEI, IVF* است خصوصاً بدنبال استفاده از آنالوگهای *GnRH* همراه با گونادوتروپینها که میزان موفقیت آن حدود ۳۰ درصد به ازای هر سیکل رسیده است و نتایج آن در انواع ثانویه *UEI* بهتر از انواع اولیه می‌باشد. یکی از شاخصهای میزان موفقیت *IVF* در *UEI* آزمایش پس از مقاربت (*PCT*) است. (۲) در یک بررسی میزان لقاح اووسیتها در مواردی که *PCT* خوبی وجود داشت ۶۱/۵ درصد و در غیر این صورت ۳/۳۶ درصد بوده است. عدم باروری در یک سیکل *IVF* الزاماً به معنی عدم پاسخدهی در سیکلهای بعدی نیست، لذا قبل از استفاده از سایر روشهای درمانی حداقل ۳ سیکل *IVF* بایستی انجام گیرد، (۱۷) در ضمن به علت مشکلات و هزینه *IVF*، قبل از انجام این روش بایستی از روشهای ساده‌تری نظیر *GIFT*، هیپراستیمولاسیون تخمدان، *IUI* و ... استفاده نمود.

۱۲- *AID*: به عنوان آخرین راه‌حل در مواردی که شواهدی از اختلالات ایمنولوژیک یا اختلال در قدرت بارورسازی مرد وجود داشته باشد بکار می‌رود. در این حالت نیز بهتر است قبل از *IVF, AID* انجام شود.

## نتیجه

علیرغم ارائه روشهای متفاوت درمانی، گزارشات منتشر شده در مورد درمان ناباروری در ۲۵ سال گذشته نشان می‌دهد که تاکنون مطالعاتی که در آنها از روشهای تصادفی و

ed; 1994; PP:37-43

6) Collins J.A., Milner R.A.; *The effect of treatment on pregnancy among couples with unexplained infertility*; *Int.J.Fertil.*; 36(3); 1991; PP: 140-1, 145-52

7) Collins J.A., Rowe T.C.; *Age of the female partner is a prognostic factor in prolonged unexplained infertility; a multicenter study*; *Fertil. Steril.*; 52(1); 1989; PP: 15-20

8) Coulam C.B., Moore S.B.; *Investigating unexplained infertility*; *Am.J. Obster. Gynecol.*; 158(6 pt1) ; 1988; PP: 1374-81

9) Crosignani P.G., Ragni G.; *Intraperitoneal insemination in the treatment of male and unexplained infertility*; *Fertil. Steril.* ; 55(2); 1991; PP: 333-7

10) Crosignani P.G., Walters D.E.; *The ESHRE multicenter trial on the treatment of unexplained infertility, a preliminary report European Society of Human Reproduction and Embryology*; *Hum. Reprod.* ; 6(7); 1991; PP: 953-8

11) Devane G.W., Guzick D.S.; *Bromocriptine therapy in normoprolactinemic women with unexplained infertility and galactorrhea*; *Fertil. Steril.*; 46(6); 1986; PP: 1026-31

12) Fedel L., Acaia B.; *Recovery of chlamidia trachomatis from the endometria of women with unexplained infertility*; *J.Reprod. Med.*; 34(6) ; 1989; PP: 393-6

13) Harrison R.F., Unwin A.; *Atopy in copules with unexplained infertility*; *Br.J. Obstet. Gynecol.*; 96(2); 1989; PP: 192-5

14) Kahn J.A., Fallopian tube sperm perfusion (ESP) Versus intrauterine insemination (IUI) in the

*treatment of unexplained infertility, a prospective randomized study*; *Hum. Reprod.*; 8(6); 1993; PP: 890-4

15) Klentzeris, L.D., Bulmer, J.N.; *Lectin binding of endometrium in women with unexplained infertility*; *Fertil. Steril.*; 56(4) ; 1991; PP: 660-7

16) Kundsinn R.B., Falk, L.; *Acyclovir treatment of twelve unexplained infertile couples*; *Int. J. Fertil.*; 32(3) ; 1987; PP: 200-4

17) Lipitz S., Rabinvici, J.; *Complete failure of fertilization in couples with unexplained infertility, implication for subsequent invitro fertilization cycles*; *Fertil. Steril.*; 59(2) ; 1993; PP: 348-52

18) Melis G.B., Paoletti A.M.; *Pharmacologic induction of multiple follicular development improves the success rate of artificial insemination with husband's semen in couples with male-related or unexplained infertility*; *Fertil. Steril.*; 47(3); 1987; PP: 441-5

19) sharma J.B., Sharma S.; *Role of thioridazine in unexplained infertility*; *Int. J. Gynecol. Obstet.*; 37(1) ; 1992; PP: 37-41

20) Speroff L., Glass R.H., Kase N.G.; *Female infertility; Clinical gynecologic endocrinology and infertility*; 5th ed; 1994; 809;P:831

21) Taylor P.V., Campbell J.U.; *Presence of auto-antibodies in women with unexplained infertility*; *Am.J. Obstet Gynecol.*; 167(2); 1989;PP:377-9

22) Yang Y.S., Ho H.N; *Treatment of patients with unexplained infertility, gamete intrafallopian transfer (GIFT) Versus tubal embryo transfer(TET)*; *Taiwan.I. Hueh.Hui.Tsa. chih*; 90(6); 1991; PP: 547-50



---

## UPDATE ON UNEXPLAINED INFERTILITY

A. R. Akbarian , M.D. \*

L. Haghghi, M.D. \*\*

### ABSTRACT

*Unexplained infertility is considered when with application of standard investigations, including semen analysis, post coital test, endometrial biopsy, hysterosalpingography, and laparoscopy, etiologic factors are not found. With advances in science and technology and taking advantage of various assessment procedures especially during the last two decades, the prevalence of this entity is decreasing and at present it is about 10% .*

*In this paper first the new diagnostic procedures such as sperm function tests, histochemical and immunohistochemical studies of endometrium, immunological studies and then various treatment methods including: ovarian hyperstimulation, intra uterine insemination, and intra fallopian gamete (zygote) transfer are described.*

**Key words:**

- 1) Fertility**
- 2) Infertility**
- 3) Unexplained infertility(UEI)**

---

\* Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Iran University of Medical Sciences and Health Services

\*\* Assistant Professor of Obstetrics & Gynecology, Iran University of Medical Sciences and Health Services