

دکتر اشرف آل یاسین

ART) Assisted Reproduction Techniques) در بیماران روماتیسمی

دکتر اشرف آل یاسین

نازایی در حدود ۱۰-۲۰ درصد زوجین در سنین باروری دیده می‌شود و سقط مکرر در ۱ درصد زوجین یافت می‌شود. علل نازایی شامل عدم تخمک گذاری، کارکرد نامناسب سیستم اندوکرین، فاکتور لوله‌ای و رحمی در خانم و اشکال در اسپرم مردان می‌باشد.

در حدود ۵-۱۰ درصد موارد علت نازایی ناشناخته (Unexplained) می‌باشد.^۱

بیماری‌های روماتیسمی التهابی (اتوایمیون) از قبیل آرتریت روماتوئید، لوپوس، سندرم آنتی فسفولیپید، اسکلوئودرمی، میوزیت و غیره عمدتاً در زنان در سنین باروری دیده می‌شود که می‌تواند باعث نازایی و کاهش باروری از طریق مکانیسم‌های متفاوت شوند. آنتی بادی‌های تولید شده در سرم مانند آنتی فسفولیپید، آنتی تیروئید آنتی بادی یا آنتی بادی آنتی نوکلئار مستقیماً عامل کاهش باروری هستند حتی در مواردی که بیماری از نظر بالینی ظاهر نشده باشد. اتوایمیونیتی در تمام مراحل باروری تأثیر می‌گذارد و می‌تواند عامل نارسایی تخمدان و بیضه شده و با تولید آنتی تروفوبلاست آنتی بادی مانع از لانه‌گزینی و از دست رفتن باروری شود.^۱

نازایی ممکن است ثانویه به واسکولیت همراه با بیماری‌های اتوایمون مثل لوپوس اریتروماتوز و یا دیابت نوع I (Type I) ایجاد شود.

گاهاً با تولید آنتی بادی آنتی اندومتريال، آندومتريوز ایجاد می‌شود که آندومتريوز ایجاد شده با مکانیسم‌های مختلف نازایی ایجاد می‌کند.^۱



همچنین نقش بیماری‌های روماتیسمی در کاهش باروری در هنگام شعله ور شدن یا تشدید بیماری و استفاده از داورهای سیتوتوکسیک و ضدالتهابی مثل سیکلوفسفامید، NSAIDsها و دوز بالای استروئیدها یا به دنبال درگیری ارگان حیاتی مثل کلیه می‌باشد^۱.

یکی از علل نازایی که عوامل اتوایمیون در آن نقش به سزایی دارد، نارسایی تخمدان Premature Ovarian Failure (POF) می‌باشد. نارسایی زودرس تخمدان به یائسگی قبل از سن ۴۰ سالگی اطلاق می‌شود و علل مختلفی دارد ولی در ۱۰-۳۰ درصد موارد علت POF ناشناخته است و یک بیماری اتوایمیون مثل هیپوتیروئیدی، هیپوآدرنالیزم، میاستنی گراو، لوپوس و آرتریت روماتوئید همراه آن دیده می‌شود و یا این که در طی سال‌های بعد مبتلا به بیماری اتوایمیون خواهند شد. علاوه بر بررسی عملکرد آدرنال و تیروئید در ابتدا باید مانیتورینگ منظم از نظر بروز بیماری‌های اتوایمیون در آنها انجام شود. واکنش اتوایمیون در تخمدان به صورت موضعی یا درگیری تمام تخمدان می‌باشد. از شواهد اثبات علت اتوایمیون در POF، حضور اتو آنتی بادی علیه سلول‌های تولید کننده استروئید در ۸۰ درصد موارد، بروز التهاب در تخمدان (Oophoritis) که ناشی از ارتشاح سلول‌های لنفوسیت، پلاسماسل و T-cell (همراه با سلول‌های CD4 + CD8) است. در ضمن التهاب را عمدتاً در فولیکول‌های پره اوولاتوری و کورپوس لوتئوم می‌توان یافت^۱.

تشخیص POF براساس علائم بالینی، سونوگرافی (اندازه گیری حجم تخمدان، شمارش فولیکول آنترال (AFC) و بررسی آزمایشگاهی (اندازه گیری Inhibin, AMH, FSH) می‌باشد. در موارد نادر به دنبال درمان بیماری اتوایمیون و کنترل آن، فعالیت تخمدانی از سر گرفته می‌شود و حتی حاملگی نیز اتفاق می‌افتد ولی در مواردی که در بیوپسی انجام شده فولیکول گزارش نشود جهت درمان نازایی، تخمک‌اهدایی پیشنهاد می‌شود^۱.

بیماری‌های اتوایمیون همراه با نازایی

SLE (Systemic Lupus Erythematosus)

SLE در ۱ درصد بیماران نازا دیده می‌شود که در مقایسه با جمعیت عمومی افزایش قابل ملاحظه‌ای دارد. علت نازایی در این بیماران اختلال قاعدگی و عدم تخمک‌گذاری است که در ۵۳ درصد زنان مبتلا زیر سن ۴۰ سال دیده می‌شود. در بیمارانی که حملات تشدید بیماری در آنها زیاده‌تر می‌شود شیوع اختلال قاعدگی بیشتر است.

علل اختلال قاعدگی در بیماران لوپوسی

الف- کاهش عملکرد تخمدانی به دلیل Oophoritis که باعث تخریب فولیکول‌های تخمدانی و در نهایت بروز POF می‌شود.

ب - نفرت لوپوسی که منجر به نارسایی کلیه و افزایش پرولاکتین (هیپرپرولاکتینمی) و هیپوگوناדיسم و آمنوره می‌شود.

ج - حضور آنتی فسفولیپید آنتی بادی مثبت که در یک سوم بیماران لوپوسی دیده می‌شود به عنوان عامل سقط در این بیماران شناخته شده و در نتیجه عامل کاهش باروری است^۱ (جدول ۱).

د - درمان‌های طبی (مدیکال) که در مرحله فعال بیماری یا شعله ور شدن بیماری از آنها استفاده می‌شود مثل دوز بالای استروئید، NSAIDها، سیکلوفسفامید با اثر روی عملکرد تخمدانی، عامل اختلال قاعدگی است.

Drug	Effect
NSAIDs	
Females	May inhibit ovulation
Males	No influence on spermatogenesis
Chloroquine, Hydroxychloroquins	Dose not impair fertility in males females
Sulfasalazine	
Females	Risk of influence on fertility
Males	Reversible oligospermia, asthenozoospermia, and teratozoospermia
Cyclophosphamide	
Females	Risk of infertility related to cumulative dose and age Protect ovarian function by treatment with a GRH analog
Males	Risk of infertility related to cumulative dose Cryopreservation of sperm necessary before treatment
Methotrexate	
Females	No influence on fertility
Males	Reversible impairment of spermatogenesis possible Stop 3 months before planning a pregnancy
Leflunomide	
Females	No influence on fertility Perform washout before planning pregnancy
Males	Few data; no influence on male fertility
Mycophenolate mofetil	Dose not impair fertility in males or females
Azathioprine	Dose not impair fertility in males or females
Cyclosporine	Dose not impair fertility in males or females
TNF α blocker	
Females	No influence on fertility
Males	No influence on spermatogenesis or fertility
*NSAIDs= nonsteroidal anti-inflammatory drugs; GRH= gonadotropin-releasing hormone; TNF α = tumor necrosis factor α .	

جدول ۱: Effect of NSAIDs, immunosuppressive drugs, and biologic agents on male and Female fertility



دیابت نوع I (Type I Diabetes Mellitus)

کاهش باروری در این بیماری ناشی از منارک دیررس، منوپوز زودرس، نقص عملکرد اندوکراین و اختلال قاعدگی می‌باشد. عوامل تأثیر گذار دیگر Sexual dysfunction ناشی از هیپرگلیسمی، بروز PCO (Poly Cystic Ovary) به دنبال هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین و هیپراندروژنی و عدم تخمک گذاری می‌باشد. عدم کنترل دیابت و بالا بودن سطح HgbA1C عامل شناخته شده سقط مکرر است. به هر حال کنترل دقیق دیابت می‌تواند با بهبود باروری همراه باشد.^۱

تیروئیدیت اتوایمیون (Autoimmune Thyroid Disease)

همان‌طور که می‌دانید بالغ شدن تخمک (Oocyte maturation) نیاز به سطح طبیعی هورمون تیروئید دارد. تیروئیدیت اتوایمون از علل شایع هیپوتیروئیدی در سنین باروری می‌باشد که باعث اختلال قاعدگی، نازایی و عوارض حاملگی می‌شود. ارتباط قوی بین اختلالات اتوایمیون تیروئید و بروز نارسایی تخمدان و آندومتریوز وجود دارد و در بیماران PCO (Poly Cystic Ovary) در مقایسه با کنترل شایع‌تر است. درمان‌های پیشنهادی استفاده از داروهای تیروئیدی می‌باشد که در صورت عدم پاسخ به درمان گاهی IVIG نیز توصیه می‌شود.^۱

درمان نازایی در بیماران اتوایمیون

بیماری‌های اتوایمیون در زنان شایع‌تر از مردان و عمدتاً در سنین باروری دیده می‌شود. از این رو به نظر می‌رسد ارتباطی بین سیستم ایمنی و هورمون‌ها وجود دارد. افزایش هورمون‌ها به خصوص استروژن می‌تواند باعث تشدید و شعله ور شدن بیماری و بروز ترومبوز در این بیماران شود. باید قبل از شروع درمان ابتدا ارزیابی عملکرد گنادها، معاینه ژنیکولوژیک و مشخص کردن میزان باروری انجام شود.^۳

Evaluation of gonadal functioning	
Female	
1.	Tanner stage, age of menarche, and menstrual cycle
2.	Gynecologic examination
3.	Ovarian function in regular menses FSH, LH, and estradiol (on days 1-3 of the menstrual cycle) Progesterone (7 days before the next menstruation)
4.	Hormones in irregular menses prolactin Thyroid function and testosterone (signs and symptoms of hyperandrogenism)
5.	Pelvis ultrasound (ovarian volumes and antral follicle count)
6.	Other markers of ovarian function Serum inhibin B and anti-mullerian hormones Dynamic tests (clomiphene citrate challenge test, GRH agonist-stimulating test, and exogenous FSH ovarian reserve test)
Male	
1.	Tanner stage and age of spermatarche
2.	Urologic examination
3.	Testicular ultrasound
4.	Hormones FSH, LH, morning total testosterone, and inhibin B
5.	Semen analysis and antisperm antibodies
*FSH= follicle-stimulating hormone; LH= luteinizing hormone; GRH= gonadotropin-releasing hormone.	

جدول ۲: Assessment of female and male gonadal functioning in clinical practice

در مورد عوارض درمان ناباروری که ممکن است در طی درمان ایجاد شود باید با بیمار صحبت کرد. متخصص می‌بایست اطلاعات کافی از عوارض ایاتروژنیک (ART (Assisted Reproductive Technology) داشته و اثرات آنها را نیز بر روی این بیماران بداند و با انتخاب درمان‌های مناسب از بروز عوارض ناخواسته پیشگیری کند. این عوارض شامل:

(Ovarian Hyper Stimulation Syndrome) OHSS

تحریک بیش از اندازه تخمدان‌ها که به دنبال مصرف داروهای محرک تخمک گذاری به طور ناخواسته در بیماران نازا به خصوص جوان، PCO و لاغر دیده می‌شود. به طور طبیعی به دنبال تحریک تخمک گذاری تغییرات انعقادی شامل: افزایش فیبرینوژن به علت افزایش استرادیول، افزایش فاکتور Von willebrand، کاهش آنتی ترومبین III، افزایش پلاکتی و کاهش فعالیت فیبرینولیز که باعث افزایش حالت انعقادپذیری و بروز ترومبوز در حین درمان می‌شود. مسائل فوق در موارد OHSS، شدت بیشتری پیدا می‌کند^{۴-۶}.



در موارد تحریک بیش از اندازه تخمدان (OHSS) که به دنبال تزریق آمپول HCG و ترشح VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) و سایر فاکتورها بروز می‌کند، باعث افزایش نفوذپذیری عروق، ایجاد آسیت، پلورال افیوژن، افزایش غلظت خون و کاهش پرفوزیون کلیوی و حتی در موارد شدید بیماری، می‌تواند باعث (DIC (Disseminated Intravascular Coagulation و ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) و ترومبوز عروقی (آمبولی ریه) و حتی مرگ شود.^۲ از طرف دیگر در بیماران اتوایمیون سطح VEGF ارتباط با فعالیت بیماری دارد. پس OHSS به علت هیپرآستروژنی و تولید بالای VEGF می‌تواند باعث تشدید بیماری شناخته شده یا حتی بروز بیماری اتوایمیون در فرد شود. برای پیشگیری باید از پروتکل‌های درمانی Mild و نزدیک به حالت فیزیولوژیک در افراد با بیماری شناخته شده اتوایمیون استفاده کرد.^{۷، ۸}

ب - چندقلویی: باید بدانیم که دوره خطرناک برای بیمار نازا با بیماری‌های اتوایمیون فقط محدود به تحریک تخمک گذاری و انجام ART و بیهوشی نیست، بلکه حاملگی با توجه به عوارض مادری-جنینی می‌تواند عوارض جدی برای بیمار به جا گذارد.

اثرات حاملگی بر بیماری‌های اتوایمیون

شعله‌ور شدن بیماری در طی حاملگی و بعد از زایمان، بروز جدی‌تر پره اکلامپسی و فشار خون و تشدید پروتئینوری می‌باشد. دیگر این که بیماری‌های اتوایمیون با افزایش سقط، IUGR (Intrauterine Growth Restriction) و نارسایی جفتی همراه هستند که به نظر می‌رسد عوارض فوق در مادران حامله چندقلو سالم در مقایسه با تک قلو شایع‌تر می‌باشد. پس در مادر حامله با بیماری اتوایمیون بروز عوارض، جدی‌تر و خطرناک‌تر است.^۲

به منظور پیشگیری از چندقلویی و عوارض ناشی از آن و همچنین پیشگیری از بروز OHSS دیررس که ناشی از مثبت شدن β hCG است (بیش از اندازه که در چندقلویی دیده می‌شود). در این بیماران توصیه به انتقال یک جنین (SET) به رحم می‌شود.^۹

پروتکل‌های درمانی پیشنهادی جهت انجام ART در بیماران نازا عمدتاً به صورت Long Protocol می‌باشد.

درمان به صورت استفاده از قرص جلوگیری از شروع قاعدگی تا ۲۱ پرئود و بعد شروع آمپول GnRH agonist از روز ۲۱ سیکل جهت Down regulation می‌باشد. سپس با شروع قاعدگی بعدی و ایجاد

هیپوگنادیسم به دنبال مصرف GnRH-a، گونادوتروپین شروع می‌شود. در این نوع پروتکل جهت رشد فولیکول‌ها نیاز به گونادوتروپین زیادتری است. از جمله مشکلاتی که در پروتکل درمانی فوق وجود دارد، مصرف OCP می‌باشد که در این بیماران منع مصرف دارد. چون بعضاً عامل شعله ور شدن بیماری می‌شود. مسئله بعدی استفاده از دوز بالاتر گونادوتروپین است که موجب رشد تعداد زیادتری فولیکول در یک سیکل درمانی و افزایش استرادیول بالاتر می‌شود. استرادیول بالا موجب افزایش انعقادپذیری و بروز ترومبوز شده و دیگر این که استروژن بالا محرک شعله ور شدن و تشدید بیماری است.

با توجه به عوامل ذکر شده استفاده از Long پروتکل در بیماران اتوایمیون پیشنهاد نمی‌گردد و توصیه به بکار بردن پروتکل آلترناتیو به نام Friendly می‌شود که عبارتند از^۱:

۱- Natural Cycle IVF (NC IVF): در این روش با استفاده از جمع آوری تخمک از تخمدانی که قاعدگی خودبخود دارد بدون استفاده از هیچ درمانی در طی سیکل قاعدگی، IVF انجام می‌شود. در این پروتکل به علت احتمال تخمک گذاری خودبخود، شانس به دست آوردن تخمک پایین می‌باشد.

۲- Modified Natural Cycle: در این پروتکل انجام IVF در همان سیکل طبیعی فرد می‌باشد. با این تفاوت که جهت پیشگیری از تخمک گذاری خودبخود از هورمون در طی سیکل استفاده می‌شود که شامل GnRH antagonist همراه با rFSH یا HMG با دوز پایین به منظور پیشگیری از LH surge زودرس می‌باشد و بعد استفاده از HCG به منظور رسیده شدن کامل تخمک (Final Oocyte Maturation) می‌باشد. در این حالت بعد از انتقال جنین حمایت فاز لوتئال توسط پروژسترون ترجیحاً پروژسترون واژینال برای جلوگیری از عبور کبدی آن استفاده می‌شود (First- Pass- Effect).

۳- Mild Stimulation Protocol: استفاده از گونادوتروپین با دوز کم ۷۵ تا ۱۵۰ واحد از روز ۵-۶ سیکل قاعدگی و زمانی که فولیکول به ۱۴ میلی‌متر رسید GnRH- antagonist برای جلوگیری از LH surge زودرس استفاده می‌شود و زمانی که فولیکول به ۲۰-۱۸ میلی‌متر رسید HCG تزریق و ۳۴-۳۶ ساعت بعد Pick up Oocyte انجام می‌شود. بعد از تشکیل جنین، روز دوم تا سوم بعد

1- IVF = In Vitro Fertilization



از OPU (Oocyte Pick Up) جنین را به رحم منتقل نموده و جهت حمایت فاز لوتئال پروژسترون به کار برده می‌شود.

۴- انجام ART با استفاده از داروهایی مانند تاموکسی فن (Anti-estrogen) یا Aromatase Inhibin (Letrozol) جهت COH (تحریک تخمک گذاری کنترل شده) برای جلوگیری از هیپر استروژنی.

در پروتکل‌های درمانی فوق هر چند تعداد تخمک‌های به دست آمده کمتر و در نتیجه جنین‌های حاصله هم کم می‌باشد ولی چون محیط فولیکولی به حالت فیزیولوژیک نزدیک‌تر است نه تنها میزان حاملگی کم نمی‌شود بلکه افزایش نیز داریم. در ضمن میزان افزایش E_2 به حداقل می‌رسد که نزدیک به نرمال است و از عوارض هیپر استروژنی ذکر شده پیشگیری به عمل می‌آید. نکته بعدی که باید ذکر شود با پروتکل‌های درمانی فوق درصد جنین‌های با کروموزوم سالم افزایش می‌یابد با توجه به نکات ذکر شده فوق، هزینه درمان کاهش می‌یابد.^۲

درمان پیشنهادی برای جلوگیری از چندقلویی

۱- SET (Single Embryo Transfer): در این روش به شرطی که بیمار جوان و جنین حاصله از کیفیت بالایی برخوردار باشد (Grade I) یک جنین در مرحله بلاستوسیست (روز ۵ بعد از گرفتن تخمک) به رحم منتقل می‌شود. در این روش میزان حاملگی کاهش نمی‌یابد ولی میزان دوقلویی به کمتر از ۵ درصد می‌رسد.^{۹، ۱۰}

۲- Cancellation of Cycle: سیکل درمانی وقتی که تعداد فولیکول‌ها (در سونوگرافی) بیش از ۱۰ عدد باشد یا سطح استرادیول بیش از ۲۵۰۰-۱۵۰۰ Pg/dl باشد سیکل درمانی را متوقف می‌کنیم.^{۱۰}

۳- Coasting: در سیکل‌های با استفاده از GnRH-a (Long Protocol) توصیه می‌شود که گونادوتریوپین را قطع و GnRH-a را ادامه دهیم تا سطح E_2 پایین بیاید و بعد HCG تزریق شود (برای جلوگیری از OHSS و چندقلویی).^{۱۰}

حفظ باروری در بیماران با بیماری‌های اتوایمیون

در بیماران با بیماری‌های اتوایمیون به علت ناشناخته بودن اتیولوژی بیماری، سیر مزمن و پیشرونده بیماری، شعله‌ور شدن گهگاهی و در نهایت استفاده از داروهای سیتوتوکسیک به خصوص سیکلوفسفامید که به صورت Pulse therapy جهت کنترل بیماری استفاده می‌شود که خود عامل تخریب فولیکول‌های تخمدانی و POF می‌باشد عواملی هستند که توجه به حفظ باروری در این بیماری را طلب می‌کند.^۲

همان طوری که می‌دانید در حدود ۲۰ هفته حاملگی، ۶-۷ میلیون اووسیت در تخمدان‌ها وجود دارد که در بدو تولد به علت آترزی مداوم فولیکولی به حدود ۱-۲ میلیون می‌رسد و در سن ۳۵-۳۷ سالگی حدود ۲۵۰۰۰ می‌باشد و به طور نرمال ۷ سال قبل از بروز یائسگی، باروری از بین می‌رود. از بین رفتن فولیکول‌ها تحت تأثیر سن، ذخیره تخمدانی و بیماری و استفاده از داروها (سیتوتوکسیک) می‌باشد.

یکی از درمان‌های شایع که در زمان تشدید بیماری‌های اتوایمیون جهت سرکوب بیماری و نجات جان بیمار استفاده می‌شود، داروهای سیتوتوکسیک به خصوص سیکلوفسفامید است. اثرات این دارو بر روی تخمدان وابسته به دوز، مدت استفاده از آن و سن بیمار می‌باشد.^۲

داروی فوق از طریق صدمه به فولیکول تخمدانی، مختل شدن بلوغ فولیکولی، کاهش فولیکول‌های پریموردیال، باعث کاهش ذخیره تخمدانی در ابتدا و با ادامه درمان عامل از بین رفتن فونکسیون کامل تخمدان (POF) می‌شود. در طی بررسی، دیده شده که آماتوره ناشی از مصرف دارو در دختران جوان زیر ۲۵ سال نادر ولی با افزایش سن بیمار، افزایش یافته است به طوری که در زنان بین ۳۰-۴۰ سال به ۵۹ درصد می‌رسد.

از طرف دیگر در طی پروسه بیماری درگیری تخمدان به صورت Oophritis، درگیری کلیه و سایر ارگان‌ها اتفاق می‌افتد که خود عامل از بین رفتن باروری در این بیماران می‌باشد.^۳

راه‌های حفظ باروری^{۱۱}

۱- استفاده از GnRH-agonist در حین مصرف داروی سیتوتوکسیک می‌باشد. مکانیسم اثر: استفاده مداوم از دارو باعث Desensitization (غیرحساس شدن) هیپوفیز و مهار تخمک‌گذاری و کاهش سطح استروژن و پروژسترون در حد مرحله قبل از بلوغ می‌شود. شرایط هیپوگنادیسم ایجاد



شده مانع از ورود فولیکول‌های پریموردیال به مرحله رشد بعدی فولیکولی می‌شود که تا حدی عامل حفظ باروری است. همچنین از طریق کاهش پروفوزیون تخمدانی سلول‌های ژرم سل را محافظت می‌کند و تخمدان کمتر در معرض داروهای سیتوتوکسیک قرار می‌گیرد. به هر حال علیرغم مکانیسم‌های ذکر شده اثرات محافظتی GnRH مورد بحث می‌باشد ولی روش شایع حفظ باروری است.

Strategies
General recommendations for cyclophosphamide therapy
1. Smallest possible dose
2. Alternative therapies: azathioprine or mycophenolate mofetil
Female patients
GRH agonist (leuprolide 3.75 mg intramuscular [IM] every 4 weeks, triptorelin 3.75 mg IM every 4 weeks, or buserelin 200mg 3 times day intranasal) (40)
1. Begin 1-2 weeks before cyclophosphamide therapy
2. Amenorrhea at 3-8 weeks of GRH agonist use
3. Timing of GRH agonist treatment: 6 months
4. Menses return 6-10 weeks after GRH agonist withdrawal

جدول ۳: General recommendations, gonadotropin-releasing hormone (GRH) agonist therapy, and sperm cryopreservation in cyclophosphamide-treated patients

Embryo Cryopreservation

- ۱- روش استاندارد و مؤثر حفظ باروری در این بیماران است. این تکنیک شامل تحریک تخمک گذاری، جمع آوری اوسیت، تشکیل جنین و فریز جنین می‌باشد.
- ۲- Mature and immature oocyte cryopreservation and IVF : تخمک‌های رسیده (متافاز II) را با استفاده از تکنیک‌های رایج فریز می‌کنیم و در شرایط مناسب بعد از ذوب تخمک با عمل (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) ICSI و تشکیل جنین و آماده سازی رحم، جنین حاصله را به رحم منتقل می‌کنیم.
- ۳- فریز نسج تخمدان: قبل از شروع درمان یک تکه از نسج تخمدان را توسط لاپاراسکوپ برداشته و فریز می‌کنیم و بعد از بهبودی، نسج تخمدان را به خود بیمار و یا در صورتی که بیماری پیشرفته باشد و حاملگی برای بیمار منع داشته باشد، تخمدان را به فرد حامل پیوند می‌کنیم و از طریق لقاح آزمایشگاهی (IVF) حاملگی صورت می‌گیرد. این روش هنوز در دست تحقیق می‌باشد.

<p>Female</p> <p>1. Postpubertal Hormonal contraceptives GRH agonist Embryo and oocyte cryopreservation GRH antagonist Apoptotic inhibitors</p> <p>2. Prepubertal Ovarian tissue banking for future tissue transplantation</p> <p>Male</p> <p>1. Postpubertal Hormonal therapy Sperm cryopreservation for future assisted reproductive technologies</p> <p>2. Propubertal Cryopreservation of spermatogonial stem cells for future autologous intratesticular transplantation</p>	<p>No efficacy (level C) Promising results (level A) Promising results (level A) Under investigation (level C) Experimental</p> <p>Rare cases of successful pregnancies after auto transplantation (level C)</p> <p>No efficacy (level C) Effective and safe (level C)</p> <p>Experimental</p>
<p>*Level C= consensus/expert opinion; GRH= gonadotropin-releasing hormone level A= randomized controlled trial/meta-analysis level B= well-designed, nonrandomized clinical trial (not shown) (79)</p>	

جدول ۴: strategies for maintenance of fertility and evidence levels in female and male patients needing alkylating agents

آماده سازی رحم در بیماران اتوایمیون جهت انتقال جنین فریز

آماده سازی رحم به طور معمول با استفاده از استروژن صنعتی صورت می‌گیرد و مصرف استروژن، بیمار را در معرض خطر ترومبوز قرار می‌دهد بدین جهت روش متداول جهت آماده سازی رحم توصیه نمی‌شود^۱.

روش آماده سازی رحم

- ۱- انتقال جنین در سیکل Natural: در بیماری که خودبخود پرئود می‌شود با انجام سونوگرافی سریال وقتی که فولیکول بالغ شد و تخمک گذاری صورت گرفت ۳-۵ روز بعد، حدود روز ۱۷-۱۶ پرئود جنین را ذوب و به رحم منتقل می‌کنیم^۱.
- ۲- در صورتی که بیمار سیکل قاعدگی نامنظم داشته و یا یائسه شده باشد، به منظور پیشگیری از ترومبوز، از استروژن Natural استفاده می‌شود یا آن که از نوع ترانس درمال به علت عدم عبور



کبدی (First Pass Effect) و اثرات آن روی سیستم انعقادی که کمتر از خوراکی است استفاده می‌شود^{۱۱}. بعد از انتقال جنین جهت حمایت فاز لوتئال فقط از پروژسترون استفاده شود. نوع natural بهتر از صناعی بوده و تجویز واژینال ارجح می‌باشد.

استفاده از آنتی کواگولانت در حین انجام ART در این بیماران

استفاده از هپارین به طور روتین جهت پیشگیری از ترومبوز توصیه نمی‌شود مگر در بیماران لوپوسی با آنتی فسفولیپید مثبت، آنتی کواگولانت به کار برده می‌شود^{۱۲}.

در بیش از یک سوم بیماران لوپوسی، آنتی فسفولیپید مثبت یافت می‌شود. آنتی فسفولیپید آنتی بادی یک گروه هترولوگ آنتی بادی بر علیه فسفولیپید غشای سلولی و پروتئین متصل شونده به فسفولیپید است و شامل آنتی کاردیولیپین آنتی بادی (ACL)، لوپوس آنتی کواگولانت، Anti β_2 -Glycoprotein I می‌باشد که نقش پاتوفیزیولوژیک آنها در کاهش باروری شامل موارد زیر می‌باشد:

- ۱- ACL: با تغییر محیط آندومتر مانع رشد امبریو در داخل رحم شده و در نتیجه لانه‌گزینی اتفاق نمی‌افتد.
- ۲- ترومبوز واسکولار عروق آندومتر منجر به کاهش جریان خون در محل لانه‌گزینی می‌شود. ترومبوز ناشی از اتصال ایمونوگلوبولین به پلاکت و مامبران اندوتلیال فسفولیپیدی می‌باشد.
- ۳- تداخل با تشکیل Syncytiotrophoblaste می‌کند^{۱۳}.

در بیماران فوق مصرف آنتی کواگولانت به اشکال زیر می‌باشد:

- ۱- در زنان با آنتی فسفولیپید آنتی بادی مثبت و بدون سابقه ترومبوز قبلی، شروع هپارین به صورت ترومبوپروفیلاکسی از زمان انتقال جنین صورت می‌گیرد.
 - ۲- در زنان با آنتی فسفولیپید آنتی بادی مثبت با سابقه ترومبوز باید وارفارین را قبل از شروع تحریک تخمک گذاری تبدیل به هپارین درمانی کرد و به منظور کاهش خونریزی به دنبال پانکچر (OPU)، هپارین ۱۲-۲۴ ساعت قبل از گرفتن تخمک قطع نموده و بعد در صورت وضعیت کلینیکی پایدار (Stable) درمان با هپارین ۶-۱۲ ساعت بعد از تخمک گیری شروع شود.
- درمان با هپارین تا زمان انجام تست حاملگی ادامه یافته و در صورت مثبت بودن تست بارداری در سرتاسر حاملگی ادامه دارد^{۱۴}.

در بیماران با سابقه ترمبوز همراه با هپارین باید از آسپرین با دوز کم استفاده شود که معمولاً برای جلوگیری از خونریزی ۵-۷ روز قبل از گرفتن تخمک قطع می‌شود.^{۱۰}

در صورتی که آنتی کاردیولپین آنتی بادی مثبت باشد و سابقه انجام IVF (۲ تا ۳ بار) بدون نتیجه مثبت داشته باشند توصیه به مصرف متیل پردنیزولون و آسپرین می‌شود.^{۱۲}

در ضمن بیماران با آنتی فسفولیپید در مواقع غیرحاملگی نیز مستعد به ترومبوز عروقی هستند.

زمان انجام IVF در بیماران اتوایمیون شناخته شده

بیشترین مطالعات مربوط به بیماران لوپوسی است که تحت درمان ART قرار گرفته اند. به هر حال توصیه می‌شود زمانی ART (درمان نازایی) شروع شود که حداقل به مدت ۶ ماه بیماری خاموش باشد و بهتر این که ۱۲ ماه در مرحله خاموشی باشد. در مرحله بهبود بیماری مصرف دارویی ضد التهابی منعی ندارد و زمانی که درمان ART را شروع می‌کنیم بهتر است دوز دارویی نگهدارنده را کمی افزایش بدهیم.^۲

در بیماران لوپوسی که وضعیت مطرح شده در جدول را دارند از انجام ART منع شوند.^{۱۰}

Systemic lupus in acute flare (6-12 following months)
 Badly controlled arterial hypertension
 Pulmonary hypertension
 Advanced renal disease
 Severe valvulopathy or heart disease
 Major previous thrombotic events
 Comment on risk of anti phospholipid syndrome and anti-Ro/anti-La antibodies

جدول ۵: Clinical situations in which ovarian stimulation should be discouraged in women with SLE

سایر بیماری‌های روماتیسمی مثل واسکولیت که شامل گرانولوماتوزیس پلی آنژیت، پلی آرتريت ندوزا و بهجت به ندرت روی بارداری اثر می‌گذارند ولی به علت استفاده از داروهای سیتوتوکسیک و با توجه به شدت بیماری همراه با عوارض شدید در حاملگی، توصیه به ART با روش‌های زیر می‌شود.^{۱۳}



- ۱- حفظ باروری و فریز امبریو، که در مرحله خاموش (حداقل به مدت ۶ ماه) و شرایط پایدار بیمار، جنین به رحم منتقل شود.
- ۲- انجام ART برای به دست آوردن تخمک و استفاده از رحم کرایه می‌باشد.

درمان در بیماران آرتریت روماتوئید در زمان بهبود بیماری توصیه می‌شود و انجام ART (حتی در بیمارانی که مقاوم به درمان و مجبور به استفاده از داروی Etanercept که یک TNF inhibitor می‌باشند) را توصیه می‌کنند، هرچند که نیاز به مطالعه وسیع‌تر دارد^۴.

سرانجام ART در بیماران با بیماری اتوایمیون

مطالعات عمدتاً در مورد بیماران لوپوسی در دسترس می‌باشد ولی میزان حاملگی و تولد زنده در این بیماران با انجام ART نسبت به گروه کنترل کمتر است. نوزادان متولد شده در این بیماران مشابه سایر بیماران ART است با این تفاوت که آنها از نظر ژنتیک مستعد به بیماری اتوایمیون می‌باشند^۲.

References

1. Howard J, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *Journal of autoimmunity* 2012; 38:266-277.
2. Ocosta M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology* 2008; 47:38-41.
3. SilvaGlovis A, Bonfa E, OstensenM. Maintenance of fertility in patients with Rheumatic disease needing Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs. *American college of rheumatology* 2010; 62:1682-1690.
4. Indagaki J, Sugiura-ogasawara M, Nomiza M, et al. An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patient. *Human reprod* 2003; 18:544-549.
5. Kaider A, Kaider B, JanowiczP. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *AM J reprodimmunol* 1999; 42:335- 460.
6. Hornstein M, Davis O, Massey J, et.al. Antiphospholipid antibodies and in the vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertilsteril* 2000; 73:330-333.
7. Manno M, Tomei F, Fasciani A. Ovarian hyperstimulation syndrome. The best approaches for prevention and treatment. A mini- review. *Curr women's health rev* 2007; 3:49-54.
8. Stewart J, Hamilton J, MurdochA. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. *Hum reprod* 1997; 12:2167-2173.
9. Blumemfeld Z. Treatment with gonadotropins releasing hormone agonist and prevention of multiple gestations in lupus or ant:phospholipid syndrome patients undergoing in vitro fertilization: comment on the article by guballa et.al. *Arthritis rheum* 2002; 46:2542.
10. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertilsteril* 2009; 92:1803-1810.
11. Preetakaurchugh. Management of women with systemic lupus erythematosus. *Maturitas* 2013; 1-8.
12. YingV, ZhongY, Andetal C. A retrospective study on IVF outcome in patients with anticardiolipin antibody: effects of methylprednisolone plus low-dose aspirin adjuvant treatment. *Journal of reproductive immunology* 2012; 94:196-201.
13. PagnouxC, Mahendira D. Fertility and pregnancy in vasculitis. *Best practice & research clinical rheumatology*. 2013; 27:79-94.
14. Sills E, perloe M, et. al. Successful ovulation Induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with Etanercept. *American journal of reproductive immunology* 2001; 46:366- 368.

