

درمان دارویی در ناباروری مردان

دکتر بهرنگ آبادپور

مقدمه ای بر علل ناباروری مردان

روزانه تقریباً ۱۲۰ میلیون اسپرم در یک مرد بالغ تولید می شود که سیر تولید آن از اسپرماتوگونی تیره نوع A شروع شده و به اسپرماتوزوئید بالغ می رسد.

یک دوره کامل اسپرماتوژنز در انسان حدوداً سه ماه است.

تنظیم هورمونی کارکرد بیضه به صورت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد می باشد که از طریق فیدبک منفی روی هیپوتالاموس و هیپوفیز انجام می شود.

بیضه ها دارای دو کارکرد می باشند، یکی تولید هورمون تستوسترون که تحت اثر تحریکی هورمون LH هیپوفیز می باشد و دیگری تولید اسپرم که با تحریک هورمون FSH هیپوفیز صورت می گیرد.

اسپرم ها از طریق سد خونی - بیضه ای از خون و سیستم ایمنی بدن جدا نگه داشته می شود که هر اختلالی در این سد موجب در معرض قرارگیری اسپرم ها و فعال شدن سیستم ایمنی بر علیه آنها می شود.

علل ناباروری مردان

A. علل پیش از بیضه

(1) مربوط به هیپوتالاموس

■ سندروم کالمن

(2) مربوط به هیپوفیز

■ اختلال کل غده هیپوفیز (پان هایپو پیتوتاریسم)

✓ تروما

✓ جراحی

✓ انفارکتوس

✓ تومورها

✓ رادیاسیون

✓ بیماری های عفونی

-
- کمبود ایزوله گنادوتروپینهای هیپوفیز
 - ✓ کمبود ایزوله LH (Fertile eunuch syndrome)
 - ✓ کمبود ایزوله FSH

- Androgen Excess (3)
- با منشأ داخلی (Endogene)
- با منشأ خارجی (Exogene)

- Estrogen Excess (4)
- Prolactin Excess (5)
- (6) اختلالات تیروئید
- Glucocorticoid Excess (7)

B. علل بیضه ای (Testicular)

- اختلالات ژنتیک
- اختلالات آندروژن
- فقدان بیضه دو طرف (vanishing testes syndrome)
- کریپتواریکدیسم
- واریکوسل
- داروهای شیمی درمانی
- پرتوتابی
- آنتی بادی های ضد اسپرم
- مواد گنادوتوکسیک
- بعضی از داروها

✓ آنتی آندروژنها - بعضی از آنتی بیوتیکها - داروهای ضد سل - توکسین های متابولیک - آنتیگونیستهای کانال کلسیمی - آنتی کولینرژیکها

-
- توکسین های محل کار
 - سندروم های همراه با اختلالات جنسیتی
 - تومورهای بیضه
 - اختلالات ساختمانی اسپرم
 - سنگ شکنی خارج اندامی برای سنگ های دیستال حالب
 - عفونت ها
 - گرما
 - ناباروری ایدیوپاتیک

Sperm Oxidative Stress ❖

اسپرم طی فرایند اسپرماتوژنز مستعد آسیب بوسیله رادیکالهای آزاد اکسیژن (ROS) است.

در حالت نرمال تعادلی بین تولید ROS و فعالیت آنتی اکسیدان در سیستم تولید مثل انسان وجود دارد اما این تعادل ممکن است از طریق تولید بیش از حد ROS بهم بخورد که این سبب اختلال در اسپرماتوژنز و آسیب DNA اسپرم شود که نتیجه آن کاهش باروری (Subfertility) خواهد بود. که این توجیه کننده نقش داروهای آنتی اکسیدان در جهت درمان اختلالات باروری مردان است.

اختصاراً چندی از عواملی که می تواند باعث oxidative stress می شوند شامل:

الکل - سیگار و تنباکو - عوامل محرک مثل ماریجوانا - چاقی بیش از حد - دیابت - استرس روانی - افزایش سن - واریکوسل - آلودگی های محیطی - عفونت های دستگاه ادراری و ژنیتال

می باشد که به طور تئوریک نقش آنتی اکسیدان ها را در درمان اصلی یا کمکی این وضعیت ها نشان می دهد.

همراه یا بعد از اصلاح روش زندگی (lifestyle)، درمان دارویی جز قدم های ابتدایی در درمان ناباروری مردان شمرده می شود.

تا حالا درمان دارویی را داراری موفقیت خیلی بالایی نمی دانستند و معمولاً اگر درمان جراحی مد نظر نبود یا با موفقیت روبرو نمی شد سراغ روش های ART می رفتند که در سال های اخیر این موضوع در حال تغییر است.

درمان دارویی اگر مد نظر باشد باید حداقل ۳-۶ ماه مصرف شود بطوریکه حداقل یک دوره اسپرمتوژنز را شامل شود و اگر موفقیت آمیز نبود می توان سراغ ART رفت.

لذا در زوج هایی که به هر دلیلی عجله برای بچه دار شدن هست درمان دارویی به تنهایی زیاد بکار گرفته نمی شود و زودتر ART بکار گرفته می شود و درمان دارویی در کنار یا موازی ART مورد استفاده قرار می گیرد.

-
- ✓ پیشگیری از ناباروری و اصلاح روش زندگی
 - ✓ ارکیوپکسی UDT حداکثر تا یکسالگی
 - ✓ آموزش و آگاهی رسانی در مورد تورسیون بیضه و تروما
 - ✓ احتیاط در استفاده از داروها بخصوص در کودکان
 - ✓ به تاخیر نیانداختن بچه دار شدن
 - ✓ رعایت ایمنی شغلی و تغییر مشاغل پر خطر برای افراد کم بارور یا نابارور
 - ✓ احتیاط و توجه به تداخلات درمانی بیماریهای دیگر با باروری مثل سنگ شکنی
 - ✓ عدم مصرف سیگار و تنباکو و مواد مخدر و محرک
 - ✓ کاهش استرس، ورزش منظم و سبک

مواردی از درمان های دارویی در ناباروری مردان

❖ اختلالات هورمونی

• Hypogonadotropic-hypogonadism

تنها اندیکاسیون ثابت شده برای استفاده از گنادوتروپین ها کم کاری ثانویه (عدم ترشح از هیپوفیز) و کم کاری ثالثیه (عدم ترشح از هیپوتالاموس) بیضه است.

که در این حالت درمان اصلی شامل تجویز HCG به مدت چند هفته و پس از آن اضافه کردن HMG یا rFSH می باشد.

در مورد کمبود ایزوله گنادوتروپین ها درمان اصلی استفاده از جایگزینی هورمونی همان گنادوتروپین است

• آزواسپرمی یا اولیگواسپرمی ناشی از مصرف استروئیدهای آنابولیک

در این موارد هرچند درمان اصلی حذف داروهای مذکور و حداقل سه تا چهار ماه انتظار است از گادوتروپین ها برای تسریع بهبودی استفاده می شود.

❖ عفونت ها

هنگامی که با علائم بالینی آشکار و بررسی های آزمایشگاهی یا رادیولوژیک وجود التهاب و عفونت در هر کدام از اعضای ژنیتال تشخیص داده شد در مان اصلی عبارت است از تجویز آنتی بیوتیک مناسب و همچنین استفاده از ضد التهاب ها (NSAID)

در بعضی مطالعات گفته شده که استفاده از دیکلوفناک همزمان با آنتی بیوتیک احتمال انسداد پس از اپیدیدموارکیت را کاهش میدهد.

گاهی عفونت حاد در عضو خاص مشاهده نمی شود ولی در آزمایش اسپرموگرام پیواسپرمی داریم در این حالت ابتدا بیمار از نظر بیماری های STD و التهاب پروستات و التهاب اپیدیدیم بررسی می شود و ترشح پروستات آزمایش می شود. مایع منی جهت کشت ارسال می شود.

در صورتیکه در بررسی های فوق عفونت در محل خاص تشخیص داده نشود و پیواسپرمی ایدیوپاتیک داشته باشیم درمان های زیر برای آن استفاده شده است

درمان تجربی با آنتی بیوتیک - داروهای ضد التهاب NSAID - ویتامین های E و C و A- آنتی اکسیدانهای دیگر- همچنین در بعضی از مطالعات استفاده از کتوتیفن به مدت ۱۲ هفته موثر بوده است.

❖ اولیگواسپرمی ایدیوپاتیک

در درمان اولیگواسپرمی که در بررسی ها هیچ علت خاصی برای آن یافت نشده است در مطالعات مختلف از گنادوتروپین ها (بیشتر FSH) - آنتی استروژن ها (کلومیفن سترات یا تاموکسیفن - ویتامین A و E - اسید فولیک - روی - کارنیتین - آرژنین استفاده شده است

❖ درمان دارویی تجربی ناباروری ایدیوپاتیک مردان

این درمانها به طور کلی به دو دسته طبقه بندی می شوند یکی داروهای هورمونی و دیگری آنتی اکسیدان ها. داروهای هورمونی شامل گنادوتروپین ها ، آندروژنها ، بلوک کننده های گیرنده استروژن ، مهارکننده های آروماتاز هستند از طرف دیگر آنتی اکسیدان ها شامل ویتامین ها - روی - کارنیتین و کیوتن می باشد. اگرچه به دلیل فقدان مطالعات بزرگ شواهد علمی قطعی برای اثربخشی این داروها محدود است بررسی های سیستمیک متاآنالیز نشان داده اند که استفاده از گنادوتروپین ها ، ضد استروژن ها و آنتی اکسیدان های خوراکی سبب افزایش Live birth rate در مقایسه با درمان های کنترل شده اند

Adjuvant drug therapy after varicocelectomy ❖

در بعضی از مطالعات استفاده از آنتی اکسیدان های خوراکی بعد از واریکوسلکتومی نتایج بهتری در بازگشت کیفیت اسپرم ها و پیش آگهی بهتر باروری در مقایسه با گروه بدون درمان دارویی داشته است همچنین گروه تحت درمان با آنتی اکسیدان ها کاهش بیشتر و سریع تری در DFI اسپرم ها پس از واریکوسلکتومی داشته اند.

Drug groups

1. Androgens
2. Gonadotropins
3. Gonadotropin-Releasing Hormones
4. Anti-estrogens
5. Testolactone
6. Mesterolone
7. Antibiotics
8. Steroids

-
9. Alpha-agonists
 10. Anti histamines
 11. NSAIDs
 12. Antioxidants
 13. Carnitine
 14. Vitamins (A-C-E) and folic acid
 15. zinc and selenium
 16. Arginine
 17. Pentoxifylline
 18. sildenafil