



نمای نزدیک

گرادآوری و ترجمه: فرزانه منصوحی
دبیر زیست‌شناسی شهرستان مبارکه

فناوری کمک باروری

مسئله‌ی «ناباروری» همیشه به عنوان یک معما مورد توجه انسان‌ها بوده و در مورد علت آن، تصورات متفاوت شده است. در طول تاریخ، انسان همواره نگران تولید مثل خود بوده و کوشیده است، به نحوی

مشکل ناباروری رافع کند. با پیشرفت زمان و علم، مسئله‌ی ناباروری از حالت ابتدایی خود خارج شد. تغییرات عمده از دوره‌ی رنسانس به بعد رخ دادند، به طوری که تشریح دقیق دستگاه تناسلی در این زمان صورت گرفت و استفاده از روش‌های محرک تخمک‌گذاری و باروری آزمایشگاهی و دیگر روش‌های کمک باروری^۱ رایج شدند.

با تولد لوئیس براون، به عنوان اولین کودک تولد یافته از لقاح آزمایشگاهی در ۱۹۷۸، آگاهی مردم از درمان‌های نوین ناباروری افزایش یافت. از آن سال به بعد، روش‌های جدید کمک باروری به سرعت رشد و گسترش یافتند. به کارگیری این تکنیک‌ها، امید به حاملگی را در زوجینی که علی‌رغم درمان‌های متعدد جراحی و دارویی صاحب فرزند نشده بودند، افزایش داد. همگام با این پیشرفت‌ها، در ایران نیز درمان نازایی پیشرفت نسبتاً قابل قبولی داشته است و اولین فرزند حاصل از باروری آزمایشگاهی به نام **وجیهه قاسمی**، در دی‌ماه ۱۳۶۹ در بیمارستان «افشار» یزد متولد شد.

بر پایه‌ی گزارش «سازمان بهداشت جهانی»^۲، در حال حاضر به طور تقریبی بیش از ۸۰ میلیون زوج در جهان و بیش از یک و نیم میلیون زوج ایرانی نازا هستند. بر اساس این گزارش، ۱۵-۱۰ درصد از زوج‌های جهان معمولاً با مشکل نازایی مواجه هستند. روش متداول برای کمک به زوج‌های نابارور مایل به داشتن فرزند، جراحی برای رفع مشکلات ساختمانی دستگاه تولید مثل، استفاده از داروهای باروری برای تحریک تخمک‌گذاری، انتقال

روش تکامل زیادی یافته است. اولین تجربه‌ی IVF در مورد یک بیمار با مشکل لوله‌های فالوپ بود، اما در اوایل دهه‌ی ۸۰ در مورد سایر علل نازایی مردانه و زنانه نیز به کار گرفته شد. زوج‌هایی که برای IVF انتخاب می‌شوند، باید از نظر آلودگی به ویروس HIV و هپاتیت بررسی شوند. بهتر است، مصرف دخانیات قطع شود، چرا که مطالعات نشان داده، تعداد سیکل‌های مورد نیاز در افراد سیگاری برای ایجاد حاملگی، دو برابر است. موفقیت IVF با افزایش سن کاهش می‌یابد و در زنان کم‌تر یا مساوی ۳۵ سال، حدود ۳۰ درصد و در زنان ۴۰ سال و بالاتر، حدود ۱۰ درصد است علت آن کاهش کیفیت اووسیت و اثر منفی کاهش پاسخ‌دهی تخمدان‌هاست. علاوه بر این، هرچه FSH افزایش یابد، میزان موفقیت IVF کاهش می‌یابد.

اولین حاملگی حاصل از IVF بدون روش‌های القای تخمک‌گذاری بود، ولی امروزه القای تخمک‌گذاری قبل از گرفتن تخمک صورت می‌گیرد. علاوه بر این، کاربرد آگونیست‌های GnRH^{۱۱}، از تخمک‌گذاری زودرس جلوگیری می‌کند و احتمال موفقیت را افزایش می‌دهد. در روش IVF، ۱۵-۱۰ درصد سیکل‌ها منتهی (کنسل) می‌شود که به علت ناکافی بودن پاسخ فولیکولی است. در این روش، برای ارزیابی پاسخ تخمدانی به تحریک، از روش‌های سونوگرافی و اندازه‌گیری استرادیول سرم استفاده می‌شود. حداقل هدف از تحریک، دست‌یابی به رشد یک فولیکول پیشرو به اندازه‌ی حداقل ۱۸ میلی‌متر و رسیدن حداقل ۴-۳ فولیکول

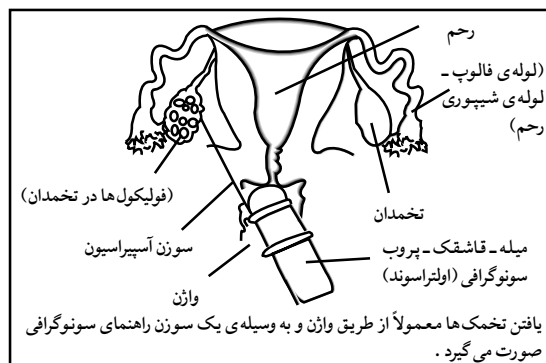
اسپریم متحرک و شسته شده‌ی مرد به رحم^۲ است. این اقدامات اولیه‌ی درمانی برای ۵۰ درصد از ناباروری‌ها مؤثر است و از سال‌ها قبل نیز متداول بوده است. تکنیک‌های جدید، شامل روش‌های درمانی نظیر لقاح خارجی رحمی^۴ و میکرواینجکشن^۵، هیچنگ^۶ معمولی و سه‌بعدی، اهدای تخمک^۷، انتخاب جنس^۸، انجماد جنین و اسپرم و... سبب حصول موفقیت آمیز ۳۰-۲۰ درصد در رفع ناباروری مردان و زنان شده‌اند. به نظر می‌رسد که با پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی نازایی و ژنتیک و پیدایش روشی جدید به نام تشخیص ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی، درصد‌های باروری سیر صعودی داشته باشند. در این مقاله، روش‌های کمک باروری IVF و ICSI به اختصار بررسی، و فهرستی از سایر روش‌ها نیز ارائه می‌شود.

روش کمک باروری IVF

موارد استفاده از IVF در دو جنس به شرح زیر است:

- الف) جنس مذکر:** ۱. اولیگواسپرمی^{۱۰}؛ ۲. آنتی‌بادی اسپرم؛ ۳. ننگه‌داری اسپرم منجمد برای IVF؛ ۴. انتخاب جنس به وسیله‌ی IVF.
- ب) جنس مؤنث:** ۱. ضایعه‌ی لوله‌های فالوپ؛ ۲. اختلالات تخمک‌گذاری؛ ۳. IVF-ET^۹ و رحم اجاره‌ای؛ ۴. آندومترریوز لگن (رشد نابه‌جای بافت آندومتر در لگن).
- حدود دو دهه از تولد اولین نوزاد به روش IVF می‌گذرد و طی این مدت، این

دیگر به قطر ۱۴ میلی متر یا بیش تر و دست یابی به سطح استرادیول در حدود ۲۰۰ میکروگرم در میلی لیتر به ازای هر فولیکول بزرگ (با قطر ۱۴ میلی متر یا بیش تر) است. به محض این که سطح تحریک حاصل شد، تزریق



تصویر ۱. اسپیراسیون تخمک از طریق سونوگرافی واژینال فولیکولی رحم

منفرد ۵ یا ۱۰ هزار واحد HCG^{۱۲} برای القای بلوغ نهایی فولیکول صورت می‌گیرد. فاصله‌ی زمانی بین تزریق HCG و گرفتن اووسیت اهمیت حیاتی دارد. با این که فاصله‌ی زمانی ۳۶-۳۴ ساعت، استاندارد است و تصور می‌شود که بلوغ خوب اووسیت را امکان‌پذیر می‌سازد، می‌توان برای بلوغ بهتر اووسیت تا ۳۹ ساعت صبر کرد که البته فقط اندکی احتمال تخمک‌گذاری را افزایش می‌دهد.

به دست آوردن تخمک و اسپرم

داروهای تخمک‌گذاری غالباً طی یک دوره‌ی ۱۰-۷ روزه داده می‌شوند. از داروها ممکن است به تنهایی یا در ترکیب با هم استفاده کرد و پزشک می‌تواند، سازوکار اثر هر دارو و عوارض احتمالی آن را توضیح دهد. HCG ۱۰ هزار واحد در روز تزریق می‌شود. هنگامی که تعداد دو یا بیش تری از فولیکول‌ها به قطر ۲۲-۲۰ میلی متر رسیده باشند، طبق برنامه‌ی تنظیمی، عمل برداشت تخمک‌ها حدود ۳۶ ساعت بعد از تزریق HCG انجام می‌شود.

روش جدید برداشت تخمک‌ها، اسپیراسیون فولیکول با راهنمایی سونوگرافی از طریق واژن^{۱۳} است. این روش، جراحی سرپایی محسوب می‌شود. هنگامی که فولیکول‌های بالغ در تخمدان‌ها دیده شدند، متخصص سوزن مخصوص را از طریق واژن به داخل فولیکول‌ها هدایت می‌کند و اووسیت‌های رسیده به وسیله‌ی پمپ خلأ متصل به سوزنی که از سونوگرافی

بلوغ کنترل می‌کنند؛ چون درجه‌ی بلوغ، زمان تلقیح یا اضافه کردن اسپرم به آن‌ها را تعیین می‌کند. معمولاً اووسیت‌های بالغ در محیط Ham's f10، در ظرف‌های مخصوص زیر پارافین و در انکوباتور CO₂ نگه‌داری می‌شوند.

برای جدا کردن اسپرم‌ها از مایع سمن، بایدیکی از روش‌های شنا به سمت بالا^{۱۴}، یا شنا به سمت پایین^{۱۵}، به کار گرفته شود، و یا اسپرم‌ها روی شیب غلظت محیط‌هایی نظیر پرکول یا پیور جدا شوند.

باروری آزمایشگاهی

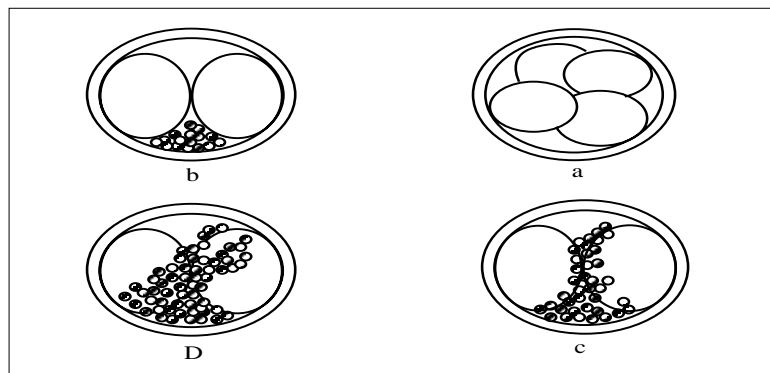
تا قبل از اقدام به تلقیح، اووسیت‌ها باید حدود ۳۰ دقیقه در انکوباتور باقی بمانند. در صورت وجود اسپرم متحرک و بارور، حدود ۹۰-۸۵ درصد اووسیت‌های بالغ می‌توانند، بارور شوند و تقسیمات را آغاز کنند. با این حال می‌توان مکرراً اووسیت‌ها را بررسی کرد و در صورت نیاز، تصمیم به تلقیح مجدد گرفت؛ اگر چه میزان حاملگی کاهش می‌یابد. حدود ۶ درصد تخمک‌ها بیش از دو پیش هسته دارند که بیانگر ورود بیش تر از یک اسپرم است. این مرحله مهم است و باید این تخمک‌های غیرطبیعی را در همان مراحل اول شناسایی و جدا کرد. تخمک‌های لقاح یافته و جنین‌های در حال رشد، در محیط Ham's

واژینال به طرف تخمدان‌ها هدایت می‌شود، تخلیه می‌شود (تصویر ۱). بعد از برداشت، تخمک‌ها در لوله‌های استریل به آزمایشگاه منتقل و در پتری دیش ریخته می‌شوند (تصویر ۲). سپس اووسیت‌ها را در



تصویر ۲. جمع‌آوری تخمک‌ها از مایع

آزمایشگاه جنین‌شناسی، از نظر درجه‌ی



تصویر ۳. ارزیابی جنین‌ها بر اساس وضعیت تقسیمات سلولی و کیفیت مورفولوژی آن‌ها.
 (a) بلاستومرهای مساوی بدون هیچ گونه Fragment؛
 (b) بلاستومرهای مساوی با میزان کم تر از ۱۰٪ Fragment؛
 (c) بلاستومرهای مساوی و غیرمساوی و حاوی کم تر از ۵۰٪ Fragment؛
 (d) بلاستومرهای مساوی و یا غیرمساوی و میزان بیش از ۵۰٪ Fragment

f10 نگره داری می شوند.

موفقیت آمیز نبودن لقاح، کنترل کیفیت جنین ها

۲۴ ساعت بعد از جداسازی، تخم ها را برای بررسی وضعیت تقسیمات سلولی جنین و با توجه به مرفولوژی آن ها تقسیم بندی می کنند. جنین های با درجه ی ۱^۶ بالاتر، شانس حاملگی بیش تری دارند (تصویر ۳). جنین ها معمولاً قبل از انتقال مورد بررسی قرار می گیرند و جنین های ۸-۲ سلولی با کیفیت و درجه ی بالاتر برای انتقال انتخاب می شوند که بیش ترین میزان جنین های منتقل شده، دارای grade A است. با در نظر گرفتن سن بیمار، اگر کیفیت جنین ها در grade A باشد، حداکثر چهار جنین و در صورتی که grade پایین تر از A باشد، پنج تا شش جنین انتقال داده می شوند. جنین های انتخاب شده، در قطره ی ۲۵۰ میکرولیتر محیط کشت حاوی ۵۰ درصد سرم که از روغن پارافین پوشیده شده و از شب قبل برای برقراری تعادل در انکوباتور CO₂ قرار گرفته است، منتقل می شوند. پس از آماده سازی بیمار، با استفاده از سرنگ توپر کولین و اتصال آن به سرنگ مخصوص انتقال، جنین ها منتقل می شوند.

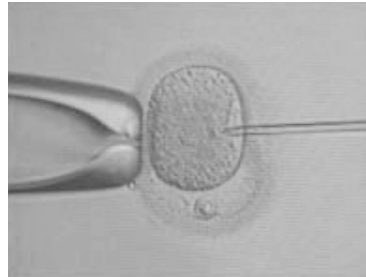
از کل حاملگی های ناشی از IVF، حدود ۳ درصد اکتوپیک یا نابه جا هستند و حدود ۲۰ درصد آن ها سقط خود به خودی می شوند. احتمال حاملگی چندقلویی ۳۵ درصد است، ولی ناهنجارهای مادرزادی افزایش نمی یابند.

روش کمک باروری ICSI

موارد کاربرد عبارت اند از:

۱. آزو اسپرمی^{۱۷}
۲. اولیگو اسپرمی شدید
۳. وجود آنتی بادی ضد اسپرم
۴. نازایی مقاوم به درمان

به دنبال روش های ایجاد سوراخ در «زونا پلوسیدا»^{۱۸} برای تسهیل ورود اسپرم به تخمک، روش ICSI ابداع شد که اولین بار توسط ون استرینگم^{۱۹} و همکارانش در



تصویر ۴. تزریق اسپرم به داخل تخمک

بلژیک انجام گرفت. در مواردی که تعداد اسپرم کم است، تکنیک مخصوص میکرواینجکشن (ICSI) به کار می رود (تصویر ۴). در روش ICSI یک اسپرم مستقیماً به داخل سیتوپلاسم تخمک تزریق می شود.

حدود ۱۸-۱۶ ساعت بعد از میکرواینجکشن، لقاح کامل و دو پیش هسته در داخل تخمک مشاهده می شود. این وضعیت «زایگوت» نامیده می شود. حدود ۳۰ ساعت پس از لقاح، تخمک لقاح یافته به دو سلول تقسیم، و «رویانه» نامیده می شود. رویانه طی کشت، چندین تقسیم سلولی انجام می دهد. پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت، جنین ۴ تا ۱۲ سلولی، آماده ی انتقال به رحم می شود.

به منظور انجام ICSI، پیپت تزریق کننده ی اسپرم در «میکرومانیپولاتور»^{۲۰} قرار داده می شود و بعد از تهیه ی پتری دیش کوچک و مخصوص، با پارافین پوشیده می شود. اسپرم مطابق روش استاندارد تهیه و شمارش نهایی آن انجام می شود. اینک اسپرم برای قرار دادن در محلول آماده است. دقیقاً قبل از عمل تزریق، یک میکرولیتر از اسپرمی که از سمن جدا شده (با غلظت ۲-۱ میلیون در میلی لیتر) یا اسپرمی که با بیوپسی بیضه به دست آمده است، به پتری دیش انتقال می یابد و سپس اووسیت ها به ظرف تزریق اضافه می شوند. پتری دیش حاوی اووسیت و اسپرم به میکروسکوپ حاوی میکرومانیپولار منتقل می شوند.

یک اسپرم با شکل طبیعی و حرکت پیشرونده ی آرام انتخاب و برای بی حرکت کردن اسپرم، سر پیپت تزریق روی دم اسپرم

گذاشته می شود. با کشیدن پیپت، دم اسپرم شکسته و سپس به داخل پیپت تزریق کشیده می شود. بعد از مشاهده ی اووسیت زیر میکروسکوپ، اسپرم به درون آن تزریق می گردد. پس از ۱۶ ساعت از تزریق اسپرم، برای مشاهده ی صدمات احتمالی و هم چنین حضور پرونوکلئوس، اووسیت مجدداً بررسی می شود. سپس با توجه به سن بیمار ۴۸-۳۶ ساعت بعد، ۶-۴ جنین بر اساس اووسیت انتخاب و برای انتقال به رحم آماده می شوند.

سایر روش های کمک باروری

به غیر از موارد فوق، تکنیک های جدید تری هم وجود دارند که عبارت اند از:

- Gamet Intra Fallopian Transfer : GIFT
- Zygote Intra Fallopian Transfer : ZIFT
- Tubal Embryo Transfer : TET
- Peritoneal Oocyte & Sperm Transfer : POST
- Testicular Sperm Extraction : TEST
- Micro Surgical Epididymal Sperm Aspiration : MESA

در روش GIFT، اووسیت ها و اسپرم، در روش ZIFT اووسیت های بارور شده و در روش TET رویان های در حال تقسیم، به داخل لوله های فالوپ منتقل می شوند. در روش Post، اووسیت و اسپرم داخل حفره ی لگنی قرار می گیرند. دو روش آخر، از تکنیک های گرفتن و تزریق اسپرم هستند و جزو روش های ART به حساب می آیند.

زیرنویس

1. Assistant Reproductive Technology (ART)
2. World Health Organization (WHO)
3. Intra Uterin Insemination (IUI)
4. In Vitro Fertilization (IVF)
5. Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)