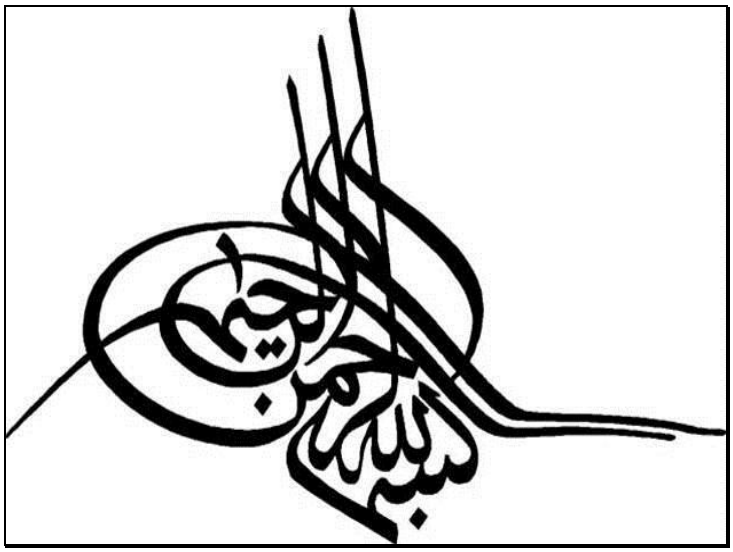
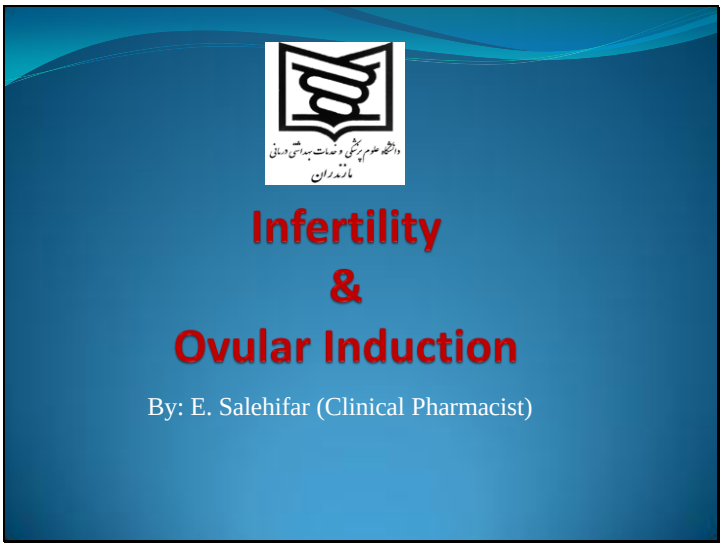
کارگاه کنتراسپشن با داروهای نوین، روش پیشگیری اورژانسی و القا بارداری

القاء بارداری و جایگاه گونادوتروپینهای مختلف در درمان نازایی

مدرس:آقای دکتر صالحی فر





DEFINITIONS

- failure of a couple to conceive after 12 months of regular intercourse without use of contraception
- 8 % of couples
- Fecundability: the probability of achieving a pregnancy in one menstrual cycle
  - 0.25 in the first 3 months, then 0.15 during the next 9 months
- Subfertility: prolonged time of unwanted nonconception (36 months) in couples who are not sterile
- Race: 2 times in black women

به چه زوجی می گوییم که بارداریشان مختل هست؟ اگر زن و شوهری ۱۲ ماه با همدیگر به صوت منظم و با قصد باردارشدن مقاربت داشته باشند ولی بارداری اتفاق نیافتد می گوییم که مشکل وجود دارد و می توان برچسب نازایی را بر آنان زد.

۸ درصد از زوجین معمولاً بطور متوسط چنین مشکلی را دارند. یک واژه دیگر تحت عنوان Fecundability است که به این صورت نیست. در هر سیکل احتمال باردار شدن حدوداً ۲۰ تا ۲۵ درصد است البته در ۳ ماه اول و پس از ماه چهارم تا ماه ۷-۸ ۱۵درصد وحتی کمتر از آن یعنی ۱۰ درصد و از ماه ٦ ام اگر بارداری اتفاق نیافتد می توان این ظن قوی را داشت که قطعاً مشکلی وجود دارد. ولی به صورت پزشکی رسماً تنها در زمان ۱۲ ماه تصمیم می گیریم که مشکل جدی وجود دارد پس Fecundability احتمال باردار نشدن در هرسیکل را می گوییم .

برخی از افراد نیز واقعاً مشکلی ندارند و مسئله ای نیست که ما واقعاً بخواهیم آنها را درمان کنیم. گاهی می بینیم که بسیار از افراد بدون درمان در طی زمان ۲ تا ۳ سال باردار می شوند و به آنها subfirtility می گوییم یعنی افرادی که احتمال باردارشدنشان کمتر است.

نژاد می تواند روی احتمال نازائی مؤثرباشد مثلاً در مورد خانم های سیاه پوست نازائی در حدود ۲ برابر سایر نژادها می باشد.

Etiology

(WHO study in developed countries)

- female factor infertility: 37 %
- male factor infertility: 8 %
- both male and female factor infertility: 35 %
- unexplained infertility: 5%
- became pregnant during the study: 15 %

➢ importance of evaluating both partners of the infertile couple

معمولاً به سراغ خانم ها می روند و علل نازایی را در آنها جستجو می کنند ولی اتفاقاً در بسیاری از کتابها می گویند که ابتدا باید احتمال نازایی در آقایان رد شود و اگر دلیل خاصی پیدا نگردید یعنی مثلاً در ارتباط با sperm count ، مورفولوژی اسپرم، حرکت اسپرم مشکلی نبود بعد باید سراغ همسر رفت.

مواردی که مشکل مربوط به خانم ها می باشد ۳۷ درصد و در ارتباط با آقایان ۸ درصد است ولی مواردی که مشکل مشترک است یعنی هم در ارتباط با آقا و هم در ارتباط با خانم می باشد ۳۵ درصد می باشد. در ۵ درصد از موارد نیز نمی توانیم دلیل خاصی را پیدا کنیم و در مطالعه ای که سازمان جهانی بهداشت انجام داده است ۱۵ درصد از موارد نیز درحین مطالعه باردار شده اند.

بنابر این نکته ای که در این اسلاید روی آن تاکید می شود آن است که باید روی هر دو جنس هم آقا و هم خانم تأکید کرد و اتفاقاً اول باید بررسی در روی آقایان انجام گیرد.

The causes of male infertility

- Primary testicular defects: 30 to 40 %
- Post-testicular defects (transport): 10 to 20 %
- Hypothalamic pituitary disease (secondary hypogonadism) : 1 to 2 %
- Idiopathic: 40 to 50 %

➢ > 80% : low sperm concentrations, ↓ sperm motility, normal morphology

دلایل نازایی در آقایان:

۱. مشکلات موجود در خود بیضه ← کروموزوم Y در اسپرم مشکل داشته باشد و عملاً احتمال باردار کردن تخمک با آن خیلی ضعیف باشد که خودش ٤٠-٣٠ درصد از موارد را در بر می گیرد.

۲. مشکلات مربوط به بعد از بیضه ← مثلاً در transport اسپرم اختلال وجود دارد که در ٢٠-١٠ درصد از موارد می باشد.

۳. مشکلات مربوط به مغز (هیپوتالاموس ، هیپوفیز، گناد) که در مورد خانمها تخمدان و درمورد آقایان بیضه می باشد: ممکن است این مسیر مشکل داشته باشد که شامل ٢-١ درصد از موارد می باشد.

٤. در آقایان در حدود ٥٠-٤٠ درصد از موارد علل نامشخصی را دارا می باشند.

می گیرند ولی در بیش از ٨٠ درصد از موارد یا شمارش اسپرم پایین تر از حد انتظارات countدر مجموع یک اسپرم است و یا اینکه مورفولوژی اسپرم طبیعی می باشد ولی در عین آن اسپرم تحرک کافی ندارد و نمی تواند تخمک را بارور کند.

Female factors

- Ovulatory disorders (25 %)
- Endometriosis (15 %)
- Pelvic adhesions (12 %)
- Tubal blockage (11 %)
- Other tubal abnormalities (11 %)
- Hyperprolactinemia (7 %)
- Other causes (19%)

female factors :

۱. مشکلات تخمک گذاری

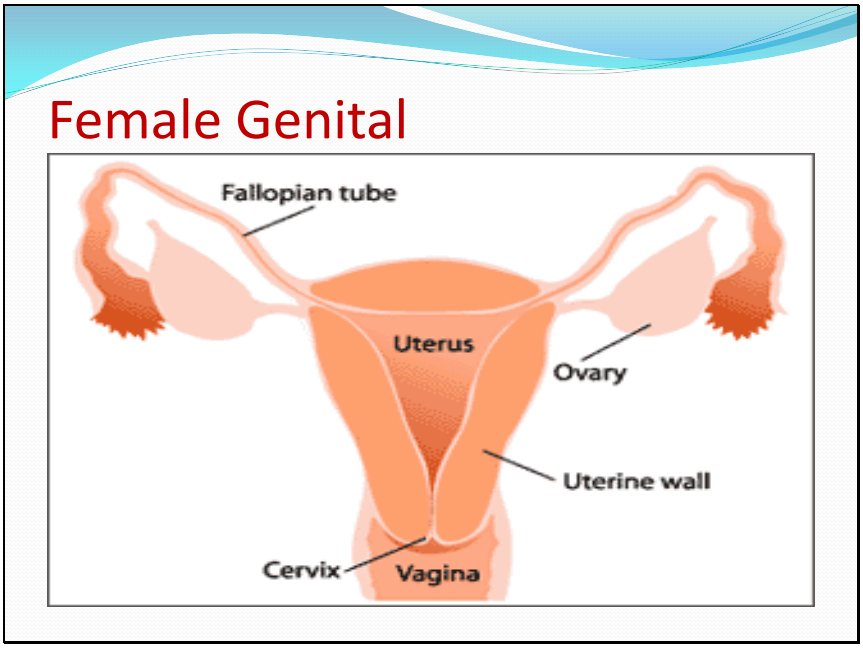
۲. آندومتریوز

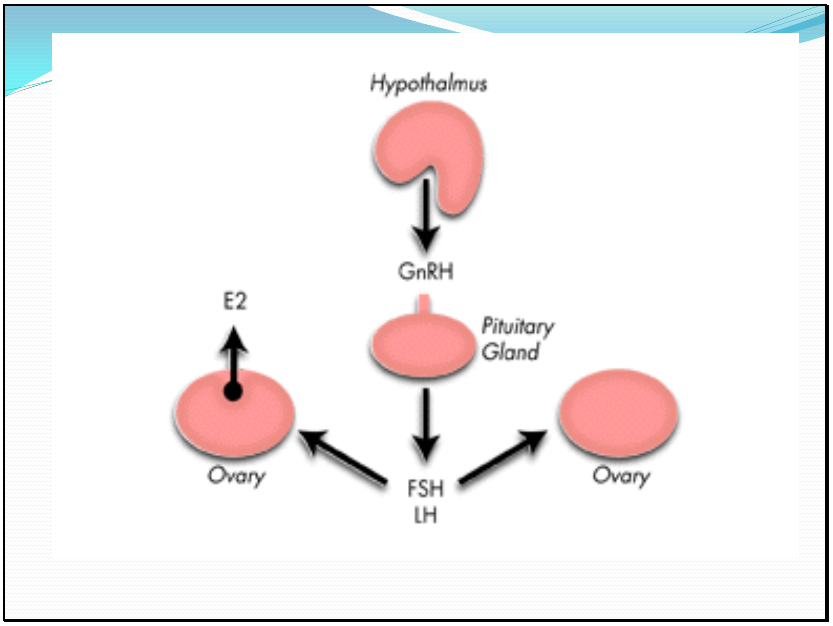
این دوشایع ترین موارد بوده و در واقع ٤٠ درصد از موارد را بـه خـود اختصـاص می دهنـد. بحـــث ما دردرمان دارویی نیز همین بحث تحریک تخمک گذاری می باشد.

۳.مشکلات لگن (چسبندگی ها در لولهٔ فالوپ)

٤. پرولاکتین بالا (داروهای hyperprolactinemia ← کابرگولین ـ بروموکریپتین)

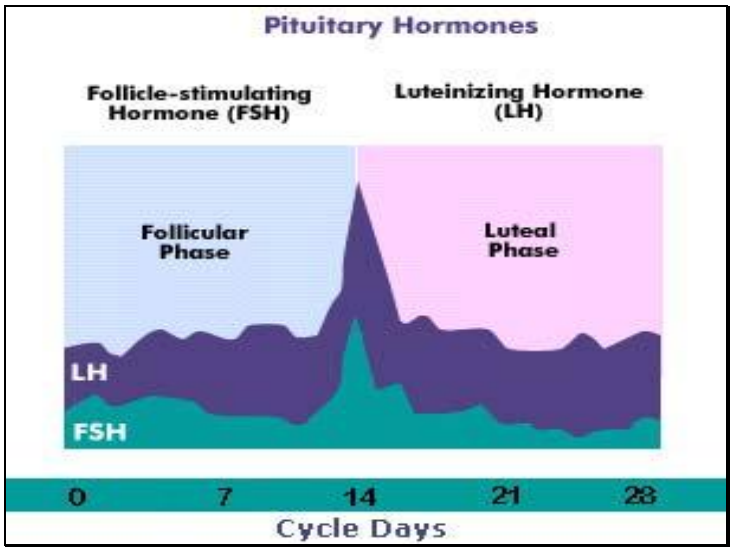
مهمترین بحثی که در ارتباط با خانم ها مطرح است تخمک گذاری می باشد یعنی هیپوتالاموس، هیپوفیز وتخمدان و در اصل مسیر رشد فولیکول وتخمک گذاری آنها مشکل دارد. البته آندومتریوز هم مطرح است.

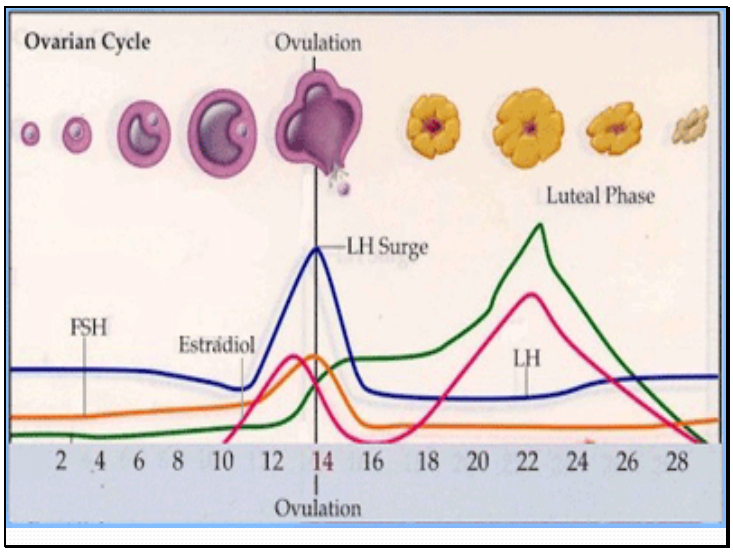




هیپوتالاموس GnRH می سازد که روی هیپوفیز تاثیر می گذارد، هیپوفیز FSH و LH میسازد که این دونیز در روی تخمدان تأثیر می گذارد و تخمدان یک فولیکول را انتخاب می کند که آن نیز رشد کرده و در مرحلهٔ بعدی تخمک گذاری رخ می دهد.

در ناباروری خانمها همگی این مسیرها می توانند دچار مشکل شوند. اما شایع ترین وضعیت آن است که همگی هورمون ها در این مسیرها طبیعی است ولیکن فرد در تخمک گذاری دچار مشکل می باشد.





سیکل در خانم ها ۲ بخش دارد: فولیکولار و لوتئال

نیمه اول سیکل فاز فولیکولار می باشد که در آن فولیکول رشد می کند. روز اول سیکل در خانم ها روزی است که mense می شوند. تا روز ١٤ اُم فولیکول بزرگ شده وتخمک در آن رشد می کند. در روز ١٤اُم یک پیک LH داریم که باعث می شود فولیکول رشد کرده پاره شده وتخمک از آن رها شود. استروژن ترشح شده توسط فولیکول رشد کرده موجب LH surge می شود. استرادیول که مهمترین نوع استروژن می باشد و درنیمه سیکل بالا می رود باعث LH surge شده و آن نیز باعث پارگی فولیکول می شود که در نتیجه تخمک رها شده و به اصطلاح عمل ovulation

صورت می گیرد. سپس فولیکول تبدیل به جسم زرد می شود وجسم زرد نیز پروژسترون می سازد چرا؟ به این دلیل که اگر بارداری صورت گرفته باشد محیط برای لانه گزینی سلول تخم فراهم گردد.

World Health Organization classification of anovulation

- WHO class 1: **Hypogonadotropic hypogonadal anovulation (5-10%)** (hypothalamic amenorrhea)
  - ↓ GnRH, ↓↔ FSH, ↓ estradiol
- WHO class 2: **Normogonadotropic normoestrogenic anovulation (70-85%)**
  - May have normal gonadotropins and estrogens
  - ↓ FSH secretion during the follicular phase of the cycle
  - ➢ **PCOS**
- WHO class 3: **Hypergonadotropic hypoestrogenic anovulation (10-30%)**
  - Premature ovarian failure (early menopause) and ovarian resistance
- **Hyperprolactinemic anovulation**
  - most have oligomenorrhea or amenorrhea
  - serum gonadotropin : ↓ or ↔

دسته بندی ناباروری WHO

← Class I

منظور ما از گنادوتروپین ، FSH وLH است. بنابر این درclass I عمدهٔ مشکل مربوط به هیپوتالاموس می باشد و در نتیجه در این گروه GnRH ↓ و FSH می تواند سطح نرمال و یا پایینی داشته باشد و طبیعتاً سطح استرادیول نیز پایین می آید.

← Class II

در این گروه هم گنادوتروپین ها طبیعی است و هم استروژن. بنابر این FSH وLH طبیعی دارند ولی اشکال کار در این است که در این دسته از افراد FSH بصورت درستی release نمی شود. انتظار ما این است که در فاز فولیکولار ترشح FSH بالا رفته و به دنبال آن فولیکول انتخاب شده و رشد کند ولی در این گروه در فاز اول ترشح FSH پایین می باشد.

یک گروه بزرگ از بیمارانی که نازایی دارند مبتلا به PCO(polycystic ovary) می باشند که اینها نیز در گروه دوم قرار می گیرند. افراد مبتلا به PCO نیز دارای گنادوتروپین طبیعی هستند وهمین طور میزان استروژن نیز در آنها طبیعی است ولی مشکل آنها آن است که تخمدان مشکل دارد و تخمک گذاری نمی کند. علیرغم اینکه هیپوفیز به درستی کار می کند تخمدان خوب پاسخ نمی دهد.

← Class III

در برخی از خانم ها از ۳۷-۳٦ و یا حتی در حدود ٤۰ سالگی mense قطع می گردد.به اینها early menopause و یا در واقع premature ovarian failure گویند. افرادی که زودتر از موعد تخمدانشان از کار می افتد. در این افراد چون تخمدان خیلی مفید و کارآمد نمی باشد، استروژن پایین می آید و در نتیجه فیدبک منفی استروژن روی هیپوتالاموس و هیپوفیز ↓ پیدا می کند. نتیجه آن است که سطح گنادوتروپین های ما بالاتر از حد طبیعی می باشد یعنی در فردی که زود یائسه می شود، سطح GnRH بالاتر از حد طبیعی می باشد. درمان دراین گروه سخت تر از سایرین می باشد یعنی افرادی که زود به مرز یائسگی می رسند. ۳۷-۳٦ ساله هستند و می خواهند باردار شوند درمان در آنها دشوار است و گاهی از اوقات کارشان به IVF کشیده می شود.

* گروه دیگری که در این category نمی گنجند: Hyperprolactinemic anovulation

گروهی که دو شکل آمنوره و منس نامنظم دارند.دارای پرولاکتین بالا می باشند و معمولاً منس کم و الیگومنوره دارند. الیگومنوره افرادی هستند که به جای اینکه هر ٤ هفته منس شوند ۲ ماه یکبار منس می شوند ولی گاهی آمنوره اتفاق می افتد و به کلی سیکل در این افراد قطع می گردد.

Ovulation induction

- Oligoovulation unrelated to ovarian failure
  - fecundability equivalent to that of normal couples (ie, 15 to 25 % per cycle)
  - However, normal fecundability is achieved at the expense of ↑ risk of multiple pregnancy

Options for ovulation induction

Most of these approaches are effective for WHO class 2 patients

- Weight modulation
- Clomiphene citrate or other selective estrogen receptor modulators (SERMs)
- Metformin or other insulin-sensitizing agents
- Gonadotropin therapy
- Aromatase inhibitors
- Laparoscopic ovarian diathermy
- Dopamine agonist: Bromocriptine or Cabergoline (only for hyperprolactinemia)
- Assisted reproductive technology

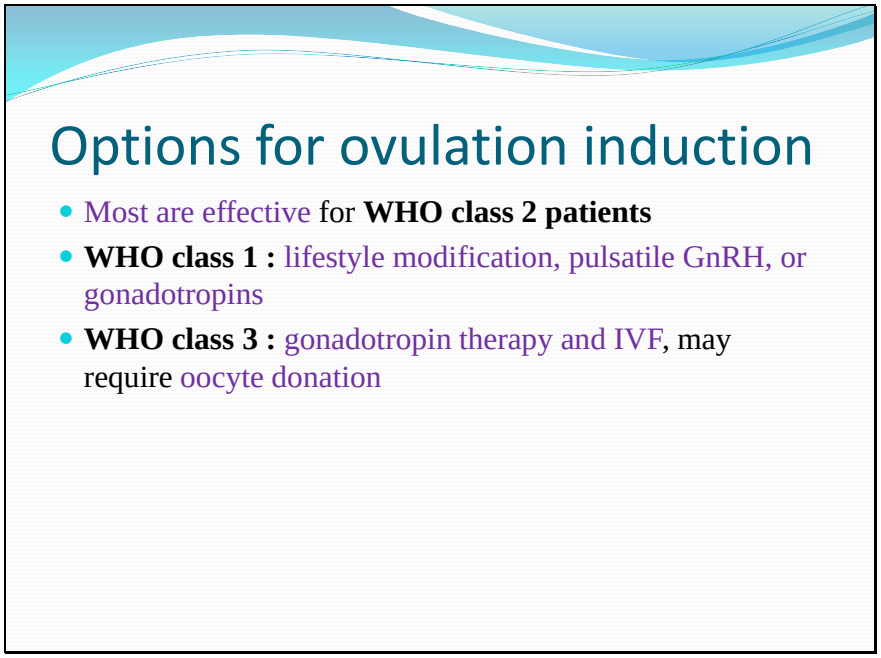
محور بحث ما در حال حاضر تحریک تخمک گذاری است ولی باید گفت خیلی modality های درمان ما مربوط به class II است یعنی افرادی که وضعیت FSH و LH نرمال دارند. دراین مورد درمان خیلی خوب جواب می دهد ولی درکلاس I و III نحوهٔ درمان متفاوت است.

از کارهای خیلی ساده باید شروع کرد. مثلاً در افرادی که PCO دارند اگر ۱۰-۵ درصد از وزن خانم ↓ پیدا کند ۱۰۰-۵۵ درصد اوولاسیون در خانم را بوجود می آورد.

ترتیب درمان به این شکل می باشد که اول کلومیفن می دهیم و یا اینکه تاموکسیفن می دهیم . متفورمین زیاد داروی مطلوبی در درمان PCO نمی باشد و اولین اقدام ما ↓ وزن و بعد کلومیفن است و بعد سراغ متفورمین می رویم. داروی ضد دیابت دیگر که از خانوادهٔ تیازولیدین دیون ها می باشد و درحال حاضر درمقالات ادعا می شود که در تحریک تخمک گذاری مؤثر می باشد(به این دلیل که مشکل ما مقاومت به انسولین می باشد و می خواهیم مقاومت به

انسولین را بشکنیم) پیوگلیتازون (گلوتازون) می باشد. در مرحلۀبعدی گونادوتروپین ها تجویز می شوند و پس از آن مهارکننده های آروماتاز هستند که از این گروه داروی لتروزول را در ایران داریم. در آینده پیش بینی می شود که لتروزول جای داروی کلومیفن را نیز بگیرد. ترس از این دارو به دلیل عارضه ی malformation های احتمالی که ممکن است در خانمهایی که بعداً باردار می شوند ایجاد کند؛ می باشد ولی دارای اثر بسیار و قابلیت های مفیدی می باشد. اقدامات بعدی لاپاروسکوپی و کارهای دیگری است که متخصصین زنان انجام می دهند و مشکلات درون لولۀ فالوپ و خود تخمدان را برطرف می کند. دوپامین آگونیست ها (بروموکریپتین و کابرگولین) فقط در گروهی که پرولاکتین بالایی دارند به کار می رود. اگر تمامی این راه ها را رفتیم و به جواب نرسیدیم سراغ تکنیکهایی نظیر IVF می رویم و سایر مواردی که به آن ART گویند

[ART=Assisted reproductive technology].



Weight modulation

- For patients with BMI > 27 or BMI < 17 kg/m2 (eating disorders, severe exercise)
  - Ovulatory dysfunction and subfertility
- PCOS:
  - ↓5 to 10 % Wt: ovulation of 55 to 100 % of women within six months
  - **Weight loss:** inexpensive, low-intervention modality with no side effects, other health benefits and thus **should be a first-line treatment for obese anovulatory women**

چه افرادی باید وزن را ↓ دهند؟ در افرادی که۲۷ <BMI را دارند باید وزن را ↓ دهند. در مورد خانمی BMI او هنوز به ۲۷ نرسیده است نیز بایستی وزن را کم کند. همه باید وزن خود را کم کنند چون کاهش وزن و نرمال بودن آن فقط بحث fertility نیست بحث سایر مسائل مربوط به سلامتی نیز مطرح است. در موردخانم هایی که خیلی لاغر هستند نیز توصیه به آن می شود که باردار نشوند بلکه رژیمی می دهند که کمی وزن آنها ↑ پیدا کند و بعد اجازه بارداری می دهد. یعنی باید هر دو طرف را در نظر گرفت هرچند که در PCO مشکل اصلی چاقی فرد است.

درمورد PCO اولین مورد نگاه کردن به ظاهر فرد، آکنه، هیرسوتیسم و وزن فرد است.

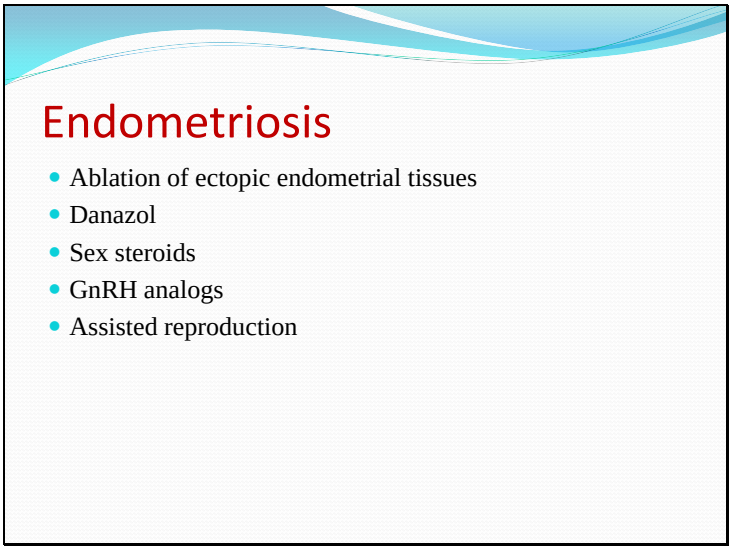
PCOs

- Ovarian cysts
  - LH/FSH>3/1 → high androgen from follicles → follicle atresia & ↑ estrogen → **Anovulation**
- Obesity (insulin resistance), Acne, Hyrsutism, Oligomenorrhea, Amenorrhea
- **Management:** Weight loss, Clomiphen, Metformin, Gonadotropins

در سونوگرافی موجود در اسلاید نیز تخمدان پراز کیست مشاهده می شود. در این افراد سطح LH بالا بوده و همین طور نسبت LH/FSH بیش از $3/1$ است. میزان آندروژن های زیادی release می شود وعملاً هم آندروژن بالا تبدیل به استروژن می شود و استروژن بالا در بدن این فرد مثل یک contraceptive عمل می کند. یعنی فیدبک منفی و مهار هیپوتالاموس و در نتیجه تخمک گذاری اتفاق نمی افتد ضمن آنکه خود استروژن در نهایت باعث تحلیل فولیکول (follicle atresia)می گردد.

بحث دیگری که مطرح می گردد مقاومت به انسولین می باشد و به همین دلیل تجویز متفورمین در این افراد مطرح می گردد .آیا ما کلومیفن به این افراد می دهیم یاخیر؟ کلومیفن به آنها می دهیم ولی در مورد PCO از یک مورد می ترسیم و آن اینکه ممکن است کلومیفن بیش از حد تخمدان را تحریک کند وکیست ها بزرگ تر بشوند و در واقع پاره شوند و نتیجهٔ آن خونریزی شدید است. بنابر این کلومیفن را با دوز کمتر مثلاً نصف قرص ۲۵ میلی گرم در روز می دهیم و اگر در آن سیکل باردار نشد در سیکل های بعدی دوز را بالاتر می بریم.

اگر در پی ۳ راه گفته شده (وزن، کلومیفن، متفورمین) درمان مؤثر نبود، در نهایت به سراغ HCG و HMG می رویم.



درمان اصلی ما در آندومتریوزیس دارویی نیست بلکه جداکردن آن بافت یعنی جراحی است.

درمان های دارویی:

۱. دانازول Danazol

۲. contraceptive ها نیز تا حدی می توانند موثر باشند و پس از اینکه فرد خواست باردار شود آن را قطع می کند.

داروهای دیگر به ویژه GnRH آنالوگ ها (بعنوان مثال دکاپپتیل) می تواند مؤثر باشد و اگر تمامی این راه ها و مؤثر نبود سراغ IVF می آییم .

Endocrine abnormalities

- Thyroid disease
- DM
- Prolactinoma (anovulation, amenorrhea, complete GnRH suppression)
  - High PRL: lactation, tumors, stress, drugs (D2 blockers, opioids, …)
- High adrenal androgen
- Hepatic disease

نکته مهم آن است که خیلی زود تصمیم نگیریم که فرد نازا حتماً مشکل در تخمدان و یا دربیضه دارد بلکه ممکن است که اصلاً مشکل در تیروئید داشته باشد و مثلاً هایپوتیروئید باشد. ابتدا باید این موارد را مد نظر قرار دهیم. یک تست TSHبدهیم یعنی سنجش T_4و T_3 . در برخی از بیماران فرد دیابتی است و به دلیل دیابت باردار نمی شود و باید دیابت را کنترل کنیم همان طور که گفته شد در بیماران مبتلا به PCO نیز Insulin resistance مطرح می باشد، در دیابت تیپ IIهم مشکل همین است الآن هم که متاسفانه سن ابتلا به دیابت نوع دوم پایین آمده است یعنی خانم ۳۰ ساله مبتلا به دیابت نوع دوم است و تا این مورد را حل نکنیم یعنی مقاومت به انسولین رانشکنیم عملاً ovulation روی نمی دهد.

پرولاکتینوما یعنی پرولاکتین بالا نیز باید بررسی شود معمولاً نیز متخصصین زنان چنین کاری را انجام می دهند و از نظر T_3 , T_4و پرولاکتین و همین طور از نظر FBS، قندخون دو ساعت بعد از غذا بیمار را می سنجند. پس ابتدا یک work up اولیه انجام می دهیم و بعد از آن سراغ بقیه راهها می رویم. گاهی اوقات ممکن است که بالارفتن پرولاکتین به دلیل استرس ها باشد و یا اینکه تروماها و یا یک مشکل خاصی در خانواده باشد و یا اختلاف بین زن و شوهر وجوددارد. این موارد موضوعاتی است که بایستی به آن فکر کرد. بالارفتن پرولاکتین برابر است با ↓ سطح FSH وLH و عدم تخمک گذاری . یعنی ابتدا استرس ها را کم کرده و خود این مورد کمک به برطرف شدن مشکل می کند.

Infertility:
Immunologic reaction to sperm

- Sperm washing
- High-dose corticosteroids
- Vitamin C
- ART

دربرخی از نسخ prednisolone روزی 20mg دیده می شود. چرا پردنیزولون می دهیم؟ برخی از اوقات مشکلاتی که درآقایان وجود دارد اتوایمیون است یعنی Ab هایی ساخته می شود که آنها نمی گذارند اسپرم به درستی کاربکند برای برطرف کردن مشکل بحث sperm washing مطرح می گردد که این Abها را از سطرح اسپرم جدا بکنیم. اقدامات High – dose corticosteroids ، دادن ویتامین C موثر است و اگر مشکل حل نشد آخرین راه حل همیشه ART می باشد.

Infertility: Anovulation

- PCOs
- Stress
- Trauma
- Alteration in body weight
- Excessive athletic activity

جمع بندی در مورد Anovulation

مهمترین مواردی که وجود دارد:

۱. تخمدان پلی کیستیک (آمنوره اولیه؟← هیپوتالاموس و هیپوفیز خوب کار نمی کنند یعنی مثلاً سطح GnRH کافی نباشد و یا سطح FSH وLH که در هیپوفیز ساخته می شود به اندازه کافی نمی باشد و ممکن است که ما این menstruation را نداشته باشیم. معمولاً مشکل در هیپوتالاموس و هیپوفیز است و خیلی ربطی به ژنتیک ندارد. درمان هم باید بررسی شود وسطوح LH , FSH بررسی شود و اگر مشکل در هیپوفیز است Hormone replacement تراپی و بحث گنادوتروپین تراپی را درنظر بگیریم. اگر FSH وLH بالا در فرد می بینیم ممکن است که تخمدان مشکل داشته باشد و به خوبی پاسخ نمی دهد و ما در این افراد contraceptive می دهیم. گاهی حتی سطح FSH وLH را با تجویز دارو تا حدی بالاتر آوریم تا mensturation اتفاق بیافتد و به هر حال بایستی جنبه های مختلف را در فرد در نظر گرفت.

۲. استرس ها

۳.تروماها

٤. افرادی که خیلی شدید فعالیت فیزیکی انجام می دهند مثلاً خانمی که به صورت حرفه ای ورزش می کند mense نامرتب دارد، باروری مختل می شود وتخمک گذاری هم مشکل دارد.

Drugs used to induce ovulation

- Clomiphen citrate Tab: 50 mg
- HCG (Pregnyl®) inj: 500, 1500, 5000 (IM)
- Gonadotropins
  - HMG (Menotropin) (Pergonal®): 75 U FSH + 75 U LH (IM)
  - Urofollitropin (Metrodin®): 75 U FSH (IM)
  - Follitropin (Gonal-F®): 75 U or 150 U (SC)
- GnRH agonists: Buserilin (superfact®), Nafarelin
- GnRH antagonist: Ganirelex, Cetrorelix

داروهای مورد استفاده در القاء تخمک گذاری:

۱. Clomiphen

۲. HCG (pregnyl®):

Pregnyl از pregnancy گرفته شده است. HCG مخففHuman chorionic Gonadotropin است و منظور گنادوتروپین هایی است که ازجفت گرفته می شود. عملاً میزان آن در بارداری بالا می رود و می تواند سطوح کافی پروژسترون را تأمین کند.

۳. گونادوتروپین ها

- Human menopausal Gonadotropin (HMG): از ادرار خانم یائسه گرفته می شود. چرا در ادرارخانم یائسه FSH وLH بالا است ؟ چون تخمدان کار نمی کند و استروژن ، پروژسترون ساخته نمی شود ودر واقع هیپوفیز و هیپوتالاموس به شدت تخمدان را تحریک می کنند. دربین گنادوتروپین ها (HMG)(pergonal®)(Menotropin) هم دارای FSH است و هم LH منتها در بیماری که مثلاً PCO دارد ما نمی خواهیم LH بدهیم فقط می خواهیم چیزی بدهیم که مشکل القا تخمک گذاری بکند یعنی FSH ، اگر LH بدهیم خودش سطح آندروژن ها را در خانم ها بالا میبرد و مشکلات ناشی از PCO را تشدید می کند. بنابراین سراغ ترکیباتی می رویم که تنها FSH را داشته باشند.

– urofollitropin (Metrodin®) ← فقط دارای ۷۵ واحد FSH است ناخالصی دارد و از ادرار گرفته می شود و مقداری LH دارد.

ـ follitropin (Gonal-F®) ← خیلی خالص شده تر است و ازطریق تکنیکهای recombinant تولید شده است.

٤. GnRH agoinst

٥. GnRH antogaonist

Management

- **Pharmacotherapy**
- Surgery
- Assisted reproduction techniques (ART)
  - In vitro fertilization (IVF)
  - Gamete intrafallopian transfer (GIFT)
  - Zygote intrafallopian transfer (ZIFT)
  - Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)

راهکارهای کلی درمان ناباروری

Clomiphene (Clomid®)

- Tab: 50 mg
- Partial antagonist of estrogen → ↑FSH, ↑LH
- Specially effective in patients with ↑estrogen & intact HPO axis including PCOs
- 50 mg/d for 5 days started on day 5 of cycle (25 mg for PCOs), 100-150 mg/d for next cycles, (max: 3-6 courses)
- For male infertility: 50-400 mg/d for 2-12 months
- HCG (5000-10000 U) may be given 3-4 days after the last dose
- Ovulation in up to 80% of well selected patients with a conception rate of 40%

توصیه ها در مورد کلومیفن : از روز ۵ اُم تا روز دهم روزی یک عدد ترجیحاً شبها درهنگام خواب ۱ عدد استفاده شود. وضعیت مقاربت یا intercourse از روز دهم به بعد یک روز در میان مقاربت اتفاق بیافتد خوب است (در برخی از کتب هر روز ذکر شده است).

کلومیفن درآقایان هم تجویز می شود ولی دوز آن متفاوت است: از ۵۰ تا ٤۰۰ میلی گرم در روز درطی ۲ تا ۱۲ ماه یعنی ۳۰ روز ماه را باید استفاده کند و drug holiday هم نداریم.

در مورد کلومیفن اگر با ۵۰ میلی گرم شروع کردیم و بارداری اتفاق نیافتاد تاچه قدر می توان دوز را بالا برد وتا چند سیکل می توان آن را تجویز کرد؟ معمولاً در ماه بعد می گوییم روزانه ۲ قرص بخورد البته برخی از پزشکان ریسک نمی کنند و ماه بعدی را هم می گویند همان یک قرص را از روز پنجم بخورد. در ماه سوم اگر بخواهیم ریسک نکنیم شبی ۲ قرص از شب پنجم تا دهم یعنی ۱۰ قرص میدهیم. ماه بعد هر شب ۱۵۰ میلی گرم می تواند بخورد ولی از دوز

۱۵۰ میلی گرم بالاتر نمی رویم. حداکثر مصرف کلومیفن ۱۵ عدد قرص دریک ماه می تواند باشد و کلاً بین ۳ تا ٦ ماه می توان کلومیفن را ادامه داد. از چه می ترسیم؟ از تحریک تخمدان.

اثربخشی: در ۸۰ درصد از مواد ovulation صورت می گیرد و در ٤۰ درصد از موارد بارداری روی می دهد. یعنی در نهایت efficacy ٤۰ درصد است چون همگی تخمک گذاری ها منجر به بارداری نمی شود.

Clomiphene (Clomid®)

- Intercourse: based on sonography (pelvic, transvaginal), basal body temp, Urinary LH
  - generally every other day for 1 week from day 10
- Adverse effects: Multiple pregnancy (5-12.3%), flashing (11%), visual disturbances (<2%), ovarian enlargement, OHSS (<1%: abdominal distension & pain, vaginal bleeding, dizziness, pelvic pain, ↓ UO, dyspnea)
- Contraindications: Ovarian cyst, liver dis., undiagnosed uterine bleeding, pregnancy

در ارتباط با Intercourse باید گفت یک روز درمیان از روز دهم باید صورت بگیرد اما می توان به خانم های بیمار این توصیه را کرد که در هنگام تخمک گذاری دمای بدن مقدار کمی به دلیل بالارفتن سطح پروژسترون ↑ می یابد که البته درحد ۰.۵ درجه فارنهایت یا 0.3-0.4° c است. که می تواند از سوی بیمار با دماسنج کنترل شود. زمان اندازه گیری حرارت هم خیلی مهم است که باید صبح پس از بیدار شدن از خواب و قبل از انجام هر فعالیتی دما را اندازه بگیرد. راههای دیگری هم هست و به ویژه سونوگرافی. متخصص زنان می گویندکه در واقع باید سونوگرافی هم انجام گیرد(یا سونوگرافی عادی و یاترانس واژینال) نگاه می کنند و می گویند چند فولیکول رشد کرده است. چون بسیاری از افراد نازا بوده اند و با مصرف این دارو ۲ یا ۳ قلو زاییده اند.

هشدارهایی که در رابطه با مصرف HMG می دهند نیز به دلیل عارضه Ovarian hyper stimulation می باشد. به دلیل اینکه آنقدر ما تخمدان را تحریک کرده ایم که ممکن است فرد دچار خونریزی شدید و اتساع شکمی شود و افت فشارخون ، مشکلات کلیوی ، تنفسی و حتی بالقوه می تواند خطر مرگ مادر را نیز در پی داشته باشد.

به همین دلیل توصیه می شود که از شب دهم به بعد سونوگرافی انجام گیرد و حداکثر چیزی که ما می پذیریم آن است که ۲ فولیکول رشد کند و بیش از دو قلو نباید ایجاد شود. از این دو فولیکول هم ممکن است یک عددتحلیل برود ویکی بماند و سلول تخم را تشکیل دهد. اگر بیش از ۲ تا فولیکول یعنی ۳ عدد و یا بیشتر باشد می گوییم روز ١٤ اُم HCG نگیرد (روز ١٤ ام یک HCG به خانم داده می شود چون ممکن است فرد مشکل LH surgeهم داشته باشد پس HCG می دهیم که تخمک گذاری بااطمینان بالاتری حاصل گردد) و یا اگر همگی تخمک ها رشد کرده اند با لیزرتراپی و یا لاپاروسکوپی تخمک ها را باید از بین برد که رشد چندین تخمک باعث تهدید سلامتی خود فرد نشود.

پس عارضهٔ Multiple pregnancy را هم با کلومیفن و هم با HMG داریم . در مورد کلومیفن مطابق اسلاید احتمال ٪۱۲-۵ می باشد ولی در رابطه با HMG احتمال ۲۵ درصد است که خیلی بالا می باشد. یعنی از هر ٤ نفری که ما HMGمی دهیم یک نفر دوقلو یا سه قلو می آورد. البته ریسک سه قلو کمتر و درحد 0.8 میباشد و دوقلو خیلی زیاد است.

درچه افرادی نباید کلومیفن داده شود؟ مبتلایان به کیست تخمدان (به جز موردی که گفته شد در PCO می دهیم با دوز خیلی پایین تر) ، در افرادی که خونریزی های تشخیص داده نشدهٔ واژینال دارند، در فردی که باردار شده باشد دیگر clomid جایگاهی ندارد.

Addition of metformin

- Correction of hyperinsulinemia in anovulatory women with **PCOs**
- ↑menstrual cyclicity and improving spontaneous ovulation. However, it **does not appear to improve live birth rates**
- Dose:
  - target dose: 1500 to 2550 mg daily (not clinically significant responses at <1000 mg daily)
  - 500 mg with lunch, then BD with lunch and dinner and then TDS

احتمال آنکه بچه ی زنده ای بخواهد با متفورمین به دنیا بیاید خیلی کم است. شاید موجب بهبود تخمک گذاری بشود ولی احتمال به دنیا آمدن کودک زنده خیلی پایین است ما ترجیحا کلومیفن را می دهیم و اگر تاثیری نداشت می توان متفورمین را نیز امتحان کرد.

دوز آن در نسخ معمولاً ۵۰۰ میلی گرم در روز اول، روز دوم ۵۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت و در روز سوم TDS می دهیم. یعنی کمتر از ۱ گرم متفورمین اصلاً مؤثر نمی باشد. منتها باید عارضه گوارشی متفورمین را نیز مد نظر قرار داد.

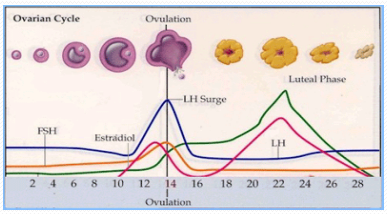
Tamoxifen

- Less antiestrogenic effect at the uterine level
- Dose: 20 mg/day five days starting on day 3-5 of the cycle
- *ovulation and pregnancy rates* between tamoxifen and clomiphene : No significant difference

جایگاه تاموکسیفن؟ کلومیفن partial agonist است در حالیکه تاموکسیفن full antagonist می باشد. تاموکسیفن بایستی20mg /day تجویز شود قرص های ما 10mg است و باید روزی ۲ قرص مصرف گردد. از روز سوم تا روز پنجم سیکل باید شروع شود و مثل کلومیفن اثر بخشی دارد.

HCG (Pergonal®)

- In patients on HMG or clomiphen, 5000-10000 U on day 14 or when follicle diameter ≥ 20 mm in sonography
- Mimics LH activity with higher half-life (>24 hr vs 60 min)



گاهی اوقات HCG را همراه با کلومیفن به صورت ۱ عدد آمپول درروز ۱٤ اُم می دهیم. در برخی از موارد گفته می شود که مشکل خانم Luteal phase insufficiency است یعنی در نیمه دوم سیکل می باشد و LH به اندازه کافی ندارد و ممکن است فقط بگوییم در روز ۱٤ام بیمار یک HCG بزند و اگر این دو راه را رفتیم و نتیجه نگرفتیم سراغ تجویز همزمان HMG , HCG می رویم.

عملاً HCG ای که می دهیم همان LH است فقط تفاوت آن است که LH نیمه عمر کوتاه تری درحدود ٦۰ دقیقه دارد در حالیکه HCG نیمه عمر بالاتری در حدود ۲٤ ساعت دارد.

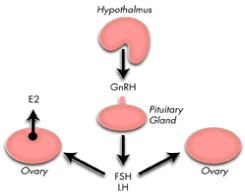
Gonadotropins

- HMG (Menotropin) (Pergonal®): 75 U FSH + 75 U LH (IM)
- Urofollitropin (Metrodin®): 75 U FSH (IM)
- Follitropin (Gonal-F®): 75 U or 150 U FSH (SC)
  - Urofollitropin & follitropin are preferred in PCOs

گونادوتروپین های ما HMG ، urofollitropin و Follitropin هستند که ارزان ترین همان طور که پیش از این اشاره شده HMG است ودر خیلی از افراد ما می توانیم بدهیم ولی اگر خانمی داریم که PCOدارد و نمی خواهیم به او زیاد LH بدهیم باید ترکیبی داد که فقط FSH دارد. می توانیم سراغ Gonal –F بیاییم که خلوص بیشتر دارد ولی از نظر efficacy با هم تفاوتی ندارند وتنها در برخی از شرایط Gonal-F می تواند ارجحیت داشته باشد.

Gonadotropins

- For anovulation in amenorrheic women with hypothalamic-pituitary insufficiency
- Follicular recruitment for IVF
  - **A major concern:** Ovarian Hyper Stimulation Syndrome (OHSS)



گونادوتروپین ها را زمانی می دهیم که خانم FSH وLH پایین داشته باشد. در افرادی که می خواهیم IVF را انجام دهیم نیز HMG تجویز می شود. چون می خواهیم یک سری از فولیکول ها را با آن رشد دهیم تا بزرگ تر شوند و سپس آنها را جدا کرده و خارج کنیم و لقاح را انجام دهیم. یک نگرانی بزرگ, سندرم تحریک بیش ار اندازه ی تخمدان است.

HMG (75 u FSH & LH IM)

- **Follicle maturation:**
  - daily from day 3 or 4 for 7-12 days, then 5000-10000 HCG 1 day after last dose of HMG
  - if no response after 3 cycles, then ↑ to 150 U FSH & LH
- **Spermatogenesis:**
  - after 4-6 month treatment with HCG, 1 amp HMG 3 times/week (with 2000 U HCG twice weekly) for at least 4 months

آیا در آقایان می توان HMG را استفاده کرد؟ در آقایان خیلی کمتر دیده می شود با اینکه جایگاه هم دارد و در spermatogenesis می توان آن را داد. به این دلیل که دلایل نازایی در آقایان فقط ۱ تا ۲ درصد مربوط به اختلال در GnRH می باشد.

در خانمها از روز سوم تا ١٤ ام HMG آغاز می شود. به منظور رشد دادن فولیکول ها به مدت ۱۲-۷ روز می دهیم (تقریباً تا روز دهم ـ یازدهم سیکل) سپس یک دوز بالای HCG (IU ۱۰۰۰۰-۵۰۰۰) می دهیم درواقع یک روز پس از آخرین دوز HMG و به بیمار توصیه می شود که از روز دهم تا هیجدهم بیمار یک شب در میان مقاربت داشته باشد.

اگر پس از دادن HMG به ترتیب بالا تا ۳ سیکل بارداری اتفاق نیافتاد آنوقت مجاز هستیم دوز HMG را بالا ببریم و نباید خیلی زود تصمیم گرفته شود. به دلیل عارضه hyper stimulation syndrome ای که در تخمدان ممکن است روی دهد.

در مورد آقایان به جهت اسپرماتوژنزHMG تجویز می شود و یک تفاوت اساسی با خانمها دارد. ابتدا در آقایان HCG می دهیم که میزان تستوسترون بالا بیاید چون تستوسترون خودش برای اسپرماتوژنر نیاز است (در درمان نازائی خود تستوسترون را هم استفاده می کنیم) بعد همراه HCG ، دوز HCG را کم کرده و HMG را اضافه می کنیم یعنی پس از دادن HCG برای ٦-٤ ماه، HMG را ۳ بار درهفته همراه با تجویز 2000IU HCG دو بار در هفته تجویز می کنیم و برای حداقل ٤ ماه این درمان را ادامه می دهیم.

HMG (Patient Monitoring)

- *At least every other day* examination for signs of excessive ovarian stimulation during therapy & for 2 weeks after treatments
  - Estradiol (E2) level : 500-2000 pg/ml
  - 1 or 2 follicles size: 17-20 mm (sonography)
  - Cervical mucus change

❖**If E2 > 2000 or many large follicles (≥3) → HCG administration is withheld & treatment cycle terminated**

اگر به بیماری HMG می دهیم باید به چه مواردی توجه کنیم؟ حتماً بیمار از نظر تحریک تخمدان بایستی بررسی شود برای اینکه در طی درمان از روز ٤ اُم و تا ۲ هفته پس از آن بایستی این monitoring تداوم داشته باشد.

موارد مورد بررسی: ۱. سطح خونی استرادیول که باید pg/ml ۲۰۰۰–۵۰۰ باشد و گفته می شود که اگر بیش از عدد ۲۰۰۰ شد دیگر نبایستی HCG تجویز گردد چون خطرناک است. اگر HCG بدهیم درچنین شرایطی که فولیکولهای زیادی رشد کرده اند تعداد زیادی تخمک آزاد خواهد شد.

۲. سایز فولیکول هم خیلی مهم است و حتماً بایستی سونوگرافی ترانس واژینال انجام شود و اگر بیش از ۲۰mm (یا ۲ سانتی متر) باشد [البته در برخی از جاها عدد ۱۷ را نیز می آورند] باید ترسید. در واقع گفته می شود که اگر اندازه فولیکول بیش از ۲cm باشد نبایستی HCG داد.

۳. بررسی تغییراتی که در موکوز رحم صورت می گیرد و بایستی در نظر گرفته شود.

HMG-HCG therapy: Outcome

- Pregnancy rate may be as high as 80%
  - Less response in **PCOs** and patients **>35 yo**
- >25% : multiple (of these: 74% are twins)
- No increased risk of malformation, but spontaneous abortion or premature delivery due to multiple gestations is of concern

بازده این دارو به این صورت است که احتمال بارداری تا ۸۰ درصد و بیش از آن ممکن است روی دهد ولیکن با هزینه ی HMG Multiple pregnancy. بسیار داروی خوب و موثری است و ۲ برابر کلومیفن جواب می دهد ولی خطرات ناشی از آن بیش از ۲ برابر کلومیفن می باشد.

در خانم های مبتلا به PCO و یا افرادی که سن بالاتر از ۳۵ سال هستند توصیه می شود که برای بارداری سریعتر تصمیم گیری کنند. بارداری بالاتر از ۳۵ سالگی بارداری High risk است و در چنین افرادی درمانها خیلی خوب جواب گو نمی باشد. در افراد بالای ۳۵ سال پاسخگویی به HMG خوب نیست.

در ۲۵ درصد از موارد درمان شده با HMG ، Multiple pregnancy را مشاهده خواهیم کرد که ۷٤ درصد از آنها دوقلو هستند به این معنی که مابقی ۳ قلو و یا بالاتر از آن هستند.

ریسک Malformation با این دارو بالا نمی رود ولیکن باعث ↑ احتمال spontaneous abortion و یا premature delivery می شود یعنی ممکن است بچه ٦ ماهه به دنیا بیاید به عبارت دیگر بچه ها نارس متولد می شوند وممکن است ما دوباره دردسرهای مراقبت از اینها را داشته باشیم و ممکن است که اصلاً سقط شوند.

HMG (patient education)

- To check basal body temp. and ↑ in volume & appearance of cervical mucus (Ovulation)
- Daily intercourse from day before HCG is given until ovulation occurs
- To report abdominal distension & pain, vaginal bleeding, dizziness, pelvic pain, ↓ UO, dyspnea (OHSS in 8-23%)
- Risk of multiple births (>25%) , Ectopic pregnancy

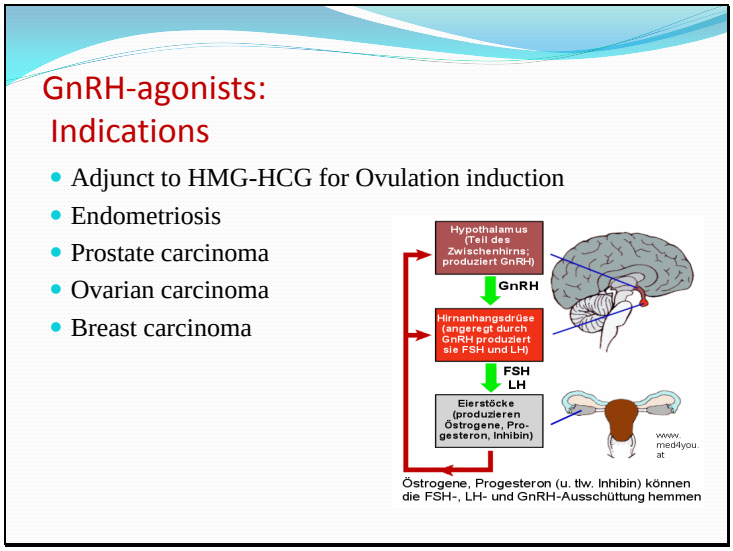
مواردی که در رابطه با HMG بایستی به بیمار توصیه گردد:

۱. سنجش دمای بدن بیمار

۲. توجه به تغییرات موکوس در دهانه رحم (که در هنگام تخمک گذاری روی می دهد و خود خانم بایستی به آن توجه کند).

۳. از روز قبل از دادن HCG (طبق توصیه ای که برای HCG و HMG انجام می دهیم مثلاً روز دوازدهم HMG داده ایم و روز ۱۳ اُم فرد باید HCG بگیرد) از روز دوازدهم یعنی روز قبل از تجویزHCG روزانه مقاربت داشته باشد تا تخمک گذاری انجام گیرد.

احتمال ovarian hyper stimulation syndrome حدوداً ۲۳-۸ درصد است. از دیگر مواردی که با HMG روی می دهد Ectopic pregnancy یا حاملگی نابه جا می باشد که از موارد اورژانس پزشکی است به این معنی است که سلول تخم به جای آنکه داخل رحم مستقرشود و رشد کند در لولهٔ فالوپ گیر افتاده است و یا اینکه در همان تخمدان در حال رشد می باشد و این مورد خطر پارگی تخمدان و خونریزی های شدید را به دنبال دارد.



در بحث GnRH داروی دکاپپتیل مطرح میشود. در این مبحث هم GnRH آگونیست ها و هم GnRH آنتاگونیست ها دارای کاربرد می باشند. نکته ای که دررابطه با GnRH آگونیست ها مطرح می شود آن است که اگر بخواهیم آنها را continues بدهیم، میزان FSH وLH را کم می کنند و بنابر این در درمان آندومتریوزیس و یا در برخی از cancer ها مثلاً سرطان پروستات در آقایان و یا سرطان تخمدان و سایر سرطانهای دیگر در خانم ها می تواند تجویز شود یعنی در واقع در مواردی که ما می خواهیم عمل suppress را انجام دهیم تجویز می شوند یعنی ترشح FSH وLH را مهار کنیم و نگذاریم تخمدان هورمون بسازد و یا اینکه بیضه ها تستوسترون بسازند. در مواردی که بخواهیم intermittent بدهیم GnRH آگونیست ها خودشان می توانند کمک کننده باشند و همان نقشی که GnRH بصورت طبیعی دارد همان نقش را برای ما ایفا بکند.

GnRH-agonists

- Buserilin (Superfact ®): Nasal spray; SC inj: 5.5mg/5.5ml
  - Adjunct to HMG-HCG for Ovulation induction
- Nafarelin (Synarel®): 16 mg/8 ml Nasal spray
  - Adjunct to HMG-HCG for Ovulation induction
  - Endometriosis
- Leuprolide (lupron®)
- Goserelin (Zoladex ®)
- Triptorelin (Decapeptyl ® CR; Dipherelin ® SR): 3.75 mg (SC or IM)

این داروها در اغلب داروخانه ها موجود نمی باشند.

ـ **Buserilin** ←بصورت ویالهای $5.5^{mg}/_{5.5ml}$ وجود ادرد و ویالها حاوی preservative است و می تواند بصورت Multiple dose نیز استفاده شود. این دارو اغلب در مراکز درمانی ناباروری یافت می شود.

ـ **Triptorelin** (دکاپپتیل یا دیفرلین) این فرآورده ها SR و یا CR هستند. 3.75mg به صورت IM یا SC یک دوز برای ٤ هفته در کارسینومای پروستات و تخمدان و سینه تجویز می شود.

Triptorelin (Decapeptyl ® CR)

- 3.75 mg (SC or IM)
- For:
  - Prostate cancer
  - Endometriosis
  - Uterine myoma
  - IVF
- ADRs:
  - Men: Hot flash, impotence, libido↓, testicular atrophy
  - Women: Hot flash, libido↓, spotting, vaginal dryness, bone loss

از عوارض Triptorelin مشکلات جنسی، آتروفی بیضه ها و در خانمها نیز عوارضی را به دنبال دارد.

GnRH antagonists

- Ganirelix: 250 mcg/0.5 ml (SC)
  - 1 amp daily from day 2-3 until HCG administration
- Certorelix: 250 mcg/0.5 ml (SC)

Certorelix (Cetrotide®)

- Controlled ovarian stimulation in conjunction with gonadotropins (FSH, HMG)
  - Female: SubQ
  - **Single-dose regimen**: 3 mg given when serum estradiol levels show appropriate stimulation response, usually stimulation day 7 (range days 5-9). If hCG is not administered within 4 days, continue cetrorelix at 0.25 mg/day until hCG is administered
  - **Multiple-dose regimen**: 0.25 mg morning or evening of stimulation day 5, or morning of stimulation day 6; continue until hCG is administered

از جمله GnRH- antagonist ها, گانیرلیکس وسرتورلیکس را داریم. درحال حاضر سرتورلیکس در برخی از مراکز درمانی ناباروری آورده شده است. دارو به صورت سرنگ هایی که تزریق زیر جلدی به میزان 0.25mg می باشد. از روز ۵ اُم تزریق شروع می شود و ادامه پیدا می کند تا زمانی که HCG را در نیمه سیکل تجویز کنیم.

Aromatase inhibitors

- Controversial (potential for fetal toxicity/malformations)
- Optimal dose: unclear (**2.5 -5 mg/day, days 3-7**)
  - higher pregnancy rate with the 5 mg dose vs 2.5 mg (pregnancy rate per cycle: 26.3 versus 5.9 percent);
  - 7.5 mg : thinning of the endometrium similar to clomiphen

In most studies, the dose of letrozole (2.5 mg) or anastrozole (1 mg) was that typically used for breast cancer treatment in postmenopausal women. may replace clomiphene citrate in the future because of similar efficacy with a reduced side effect profile.

دربحث مهار کننده های آروماتاز لتروزول مطرح شده بود وگفته بودیم که ممکن است جای کلومیفن را بگیرد اما یک مقدار controversial در این مورد وجود دارد به دلیل بحث سمیت در جنین و ایجاد Malformation با آن.

لتروزول را معمولاً برای افرادی که سرطان سینه ی ER^+ (Estrogen receptor$^+$) دارند با دوز ۲.۵ میلی گرم درروز می دهیم. درتحریک تخمک گذاری دوز دارو را بین 2.5 و 5 میلی گرم بررسی و مقایسه کرده اند و نتیجه آن بوده است که ۵ میلی گرم موثر تر بوده است (آروماتاز باعث تولید استروژن می شود. چون حلقه سیلکوپنتان و پرهیدروفنانترن بایستی آروماتیزه شوند تا استروژن تولید شود. این دارو آنزیم آروماتاز را که چنین کاری را انجام می دهد مهار می کند و نمی گذارد که پیش سازها تبدیل به استروژن شوند ودر نتیجه تولید استروژن را مهار می کند).

دوز تجویز شده ۵-۲.۲۵ میلی گرم در روز از روز سوم تا هفتم است. در مقایسه ای که انجام شده است دوز ۵ میلی گرم مؤثرتر است (۲٦ درصد در مقایسه با ٦ درصد). پس از روز سوم تا هفتم فرد بایستی روزانه ۲ قرص لتروزول مصرف کند.

اگر بیش ازآن بدهیم باعث نازک شدن جدار آندومتر می شود و این ایراد دارو میباشد چون اگر سلول تخمی تشکیل شده باشد و بخواهد لانه گزینی انجام دهد به خوبی انجام نمی گیرد و سقط صورت می گیرد ولی دوز مطلوب دارو(optimum)۵ میلی گرم می باشد که در واقع روزی ۲ قرص می باشد البته دارو FDA approve نیست وفقط در مقالات دیده می شود واگر کسی خیلی مقاومت داشته باشد می توانیم از این دارو استفاده کنیم.

Main Concepts

- Infertility : inability to conceive despite regular and unprotected intercourse for 1 years
- Investigation of male partner should be completed before treatment of female partner
- Clomiphen augments the patients natural cycle, but HMG & HCG take control of or replace it
- Clomiphen should be used with lowest effective doses
- Max of clomiphen use: 6 cycles (ovarian cancer)

Main Concepts

- Gonadotropins are second-line options (cost, multiple pregnancies, OHSS)
- Close monitoring is essential for Gonadotropins
- OHSS symptoms: ↑abdominal girth, ↑ wt, pelvic pain, dizziness, ↓ U.O, SOB
- GnRH agonists have been used for ovular induction, endometriosis and malignancies
- GnRH antagonists are useful in some kind of infertile patients

جمع بندی

۱. در درمان ناباروری هر دو جنس بایستی در نظر گرفته شوند.

۲. آقایان اتفاقاً بایستی در درجه اول در نظر گرفته شوند.

۳. در مورد خانم ها ۲ مشکل اصلی باعث ناباروری بوده است:٤٠ درصد از موارد مشکل مربوط به تخمک گذاری نا به جا بوده و همین طور آندومتریوز.

٤. در بحث تخمک گذاری گفتیم ابتدا بایستی life style modification و ↓وزن صورت گیرد(که در مورد PCO گفته شد تا ۱۰۰-۵۰ درصد کمک کننده است) و سپس داروها را در نظر گرفت.

۵. در مورد داروها از کلومیفن شروع می شود و بعد سراغ متفورمین می رویم . پس از آن HMG و HCG مطرح می شوند و در نهایت هم اگر جواب نگرفتیم به سراغ مهارکننده های آروماتاز و ترکیباتی که روی GnRH تاثیر گذارند می رویم.

پنتوکسی فیلین دارویی است که در بهبود رئولوژی خون مؤثر می باشد وممکن است که درگردش خون (Microcirculation)بیضه های مشکلی وجود داشته باشد و تجویز این دارو به این نحو توجیه شود ولی چیزی که واقعاً علمی باشد و در text تاکید شده باشد نداریم.

بصورت معمول ما Gonal-F و HMG را باهم نمی دهیم ولی ما تا ۳ سیکل درمان را انجام می دهیم و اگربارداری رخ نداد آن وقت دوز را افزایش می دهیم. گفتیم دوزها FSH 75IU و LH است اما بطور معمول نمی خواهیم دوز LH را زیاد کنیم و فقط می خواهیم FSH را زیاد کنیم تا فولیکول ها رشد کنند . LH موجود در HMG برای ovulation کافی می باشد بنابر این HMG را دو برابر نمی کنند بلکه آن را همراه Gonal –F می دهند.

تجویز کارنیتین هم مثل پنتوکسی فیلین است یعنی کارنیتین متابولیسم را بهتر کرده و سوخت و ساز را در میتوکندری ها بالاتر برده و اثرات آنتی اکسیدانی نیز دارد و در مجموع مقداری کمک کننده هست ولی نمی توان گفت درنازایی برای آقایان معجزه کننده است.

تولید کیست نمی کند ولی کیست ها را می تواند به دلیل تحریک تخمدان بزرگتر کند کند بنابر این در افرادی که کیست دارند ابتدا contraceptive و داروهای مربوطه را می دهیم و یا حتی با جراحی در برخی از موارد کیست ها را بر می داریم و از بین می بریم واگر مشکل حل نشد سپس سراغ این داروها می رویم.

سوال و جواب:

آیا HMG می تواند درسینه تولید کیست بکند؟ عارضه case report می تواند باشد ولی تا به حال درهیچ فردی دیده نشده است.

همگی داروهای هورمونی در دوران بارداری ردهٔX می باشند ولی مثلاً cyclogest در فردی که تهدید به سقط جنین شده است و به دلیل ↓ سطح پروژسترون بوده است وتا به حال چندین بار سقط داشته است تجویز می گردد و درعمل هم دیده شده است که تجویز آن عوارض تراتوژنیسیتی خاصی ندارد. و به همین دلیل نیز خیلی از خانم ها که تهدید به سقط جنین دارند به سراغ آن می روند. من(آقای دکتر) با تجویزHCG در دوران بارداری موافق نیستم مگر اینکه بیمار نیاز به HCG داشته باشد مثلاً به هر دلیل جفت هم HCG تولید نمی کند و سطح پروژسترون هم که باید در طی بارداری خیلی بالا باشد پایین افتاده است و با دادن HCG آن را جبران می شود ولی تجویز آن اصلاً روتین نمی باشد.

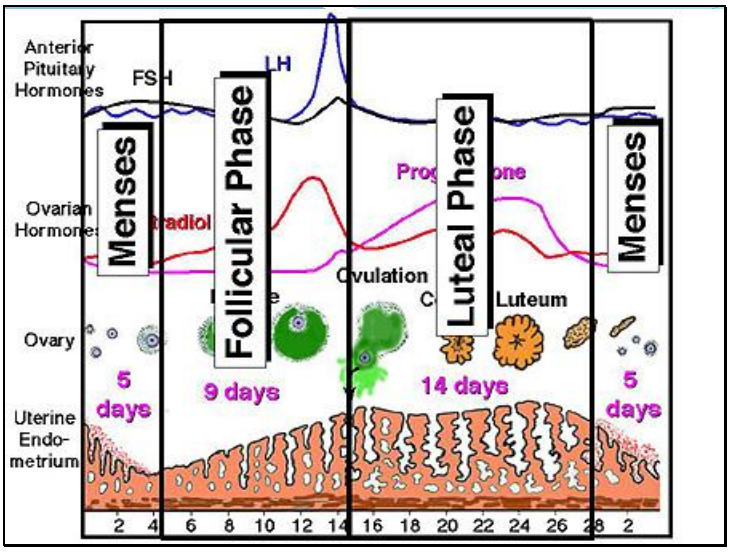
چه زمانی بایستی تست بارداری داده شود؟ انتظار ما این است که اگر یک سیکل منظمی هم داریم بعد از گذشتن ۲۸ روز فرد mense نشود، اگر فرد mense شود که باردار نیست واگر نه ما نمی توانیم بگوییم بارداری اتفاق افتاده است. معمولاً پس از ۱۰ تا ۱۲ روز از زمانی که سلول تخم تشکیل گردید سطح HCG در خون به سطحی می رسد که می توان گفت که فرد باردار است و این کیت هم که در داروخانه ها موجود است جوابش(+) می شود پس از این ۱۲ روز به سطحی می رسد که آزمایش اداری فرد نیز پاسخ گو است. در خون چون سنجش ها با رادیو ایمونو assay و

روشهای دقیق است می توان ٤ تا ٥ روز پس از تشکیل تخمک هم آزمایش دادو HCG راسنجید اما در ادراربایستی ۲ هفته بگذرد تا نتیجهٔ ادراری مثبت شود.

اگر فردی با علائم هیرسوتیسم مراجعه کند اما سونوگرافی از تخمدان و آزمایشات سطح هورمون های جنسی خون در فرد نرمال بوده باشد و پزشک تشخیص hypersensitive بودن receptor ها به آندروژن را مطرح کند؛ آیا این موضوع در روی باروری فرد تاثیر گذار است؟ اگر سطح آندروژن ها طبیعی باشد به نظر بعید می رسد که در روی اوولاسیون بخواهد تاثیرگذار باشد. آندروژن بایستی در نهایت به استروژن تبدیل شود و این تبدیل است که کار را مشکل می کند و دیگر در اینجا بحث .rec ها مطرح نمی باشد.

کنتراسپشن در خانمها:

مدرس: خانم دکتر بهارک سیمایی

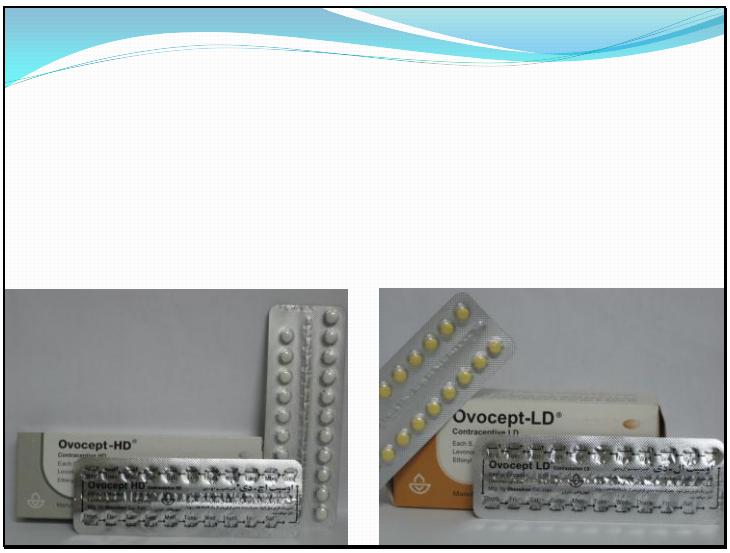


دوره سیکل قاعدگی تحت تأثیر هورمون های هیپوتالاموس و هیپوفیز می باشد. هیپوتالاموس تولید کننده گنادوتروپین releasing هورمون می باشد. این هورمون محرک ترشح FSH و LH از هیپوفیز قدامی است که هر دو محرک رشد فولیکولها در آندومتر می باشند. سیکل قاعدگی ۳ بخش یا فاز اصلی را دارا می باشد:

۱. فاز فولیکولار ۲. فاز ovulation ۳. فاز لوتئال

در فاز ابتدایی تحت تاثیر هورمون FSH در ۵ روز اول آندومتر ریزش پیدا می کند و FSH باعث رشد فولیکولها می گردد. در روز پنجم ۱ فولیکول، فولیکول غالب می گردد و شروع به رشد و release هورمون می کند تا اینکه فولیکول به Max سایز خودش می رسد و مقدار زیادی استراریول را ترشح می کند. ↑ مقدار استرادیول یک trigger برای release هورمون LH است و LH نیز باعث پارگی فولیکول و رهایش تخمک درونی آن می شود. در این مرحله که روز ١٤ اُم است تخمک رها می شود و اگر لقاح پیدا کند به جسم رزد تبدیل شده و شروع به ترشح پروژسترون می کند ولی اگر لقاح پیدا نکند شروع به degeneration و تخریب و ↓ آمدن سطح استروژن و پروژسترون می گردد و همین باعث شروع دوبارهٔ mense می گردد.

آنچه در contraception ها مطرح می شود آن است که ما در روز ١٤ اُم به هر طریقی مانع از آن شویم که تخمک آزاد شده لقاح پیدا کند.



contraception هایی که در بازار دارویی ایران است به دو فرم مونوفازیک و تری فازیک می باشد. فرم مونوفازیک که در ایران است LD و HD مخفف low dose و High dose هستند و به این علت مونوفازیک گفته می شوند که مقدار موادی که در این قرص ها هست در همگی کاملاً یکسان است ولی در قرص ها تری فازیک بسته به دوره های متفاوت مواد موجود در این قرصها متفاوت می باشد.

Estrogen

- Effect on Uterine
- Mechanism of contraception

Progesterone

- Effect on uterine.
- Mechanism of contraception

استروژن ها یکی از انواع ماده ی موثره contraception ها هستند و تاثیری که می گذارند آن است که مانع از FSH release از هیپوفیز می شوند و باعث ثبات و پایداری آندومتر می گردند و بنابراین افرادی که oral contraceptive را استفاده می کنند همیشه حجم خونریزی پایین تری را دارند. مکانیسم اثر کنتراسپتیوی آنها مهار ترشح FSH از هیپوفیز قدامی است. پروژسترون از راه های مختلفی اثرات کنتراسپیتیوی اعمال می کند: **اول** از همه به خاطر ضخیم شدن غشاء مرکزی تخمدان مانع از حرکت اسپرم می شوند و جلوی بارور شدن تخمک را می گیرند. **دوم** اینکه مانع از release هورمون LH می شود و درواقع مانع از لانه گزینی می گردند.

Oral Contraceptives

OCP	Ethinyl Estradiol	Levonorgestrel
Low Dose (L.D.)	30 µg	150 µg
High Dose (H.D.)	50 µg	250 µg
Orange (6)	30 µg	50 µg
Triphasic Pink (5)	40 µg	75 µg
White (10)	30 µg	125 µg

برای effective بودن کنتراسپیتو بهتر است که استروژن و پروژسترون را به صورت combination در ترکیبات داشته باشم استروژن در قرص ها به صورت اتینیل استراویول و پروژسترون به صورت لوونورژسترول می باشد و همانطور که دیده می شود هر دو این موارد در قرص های HD نسبت به LD دو برابر شده است.

در قرص های تری فازیک که به ۳ رنگ نارنجی، صورتی و سفید رنگ می باشد میزان استروژن ها تقریباً ثابت است و آنچه که متفاوت است میزان پروژسترون می باشد. در این قرص مقادیر پروژسترون ↓ یافته است که دلیل اصلی آن عوارض متابولیکی حاصل از آنها می باشد.

Which Contraceptive?

LD

- No underlying disease (DM,smoking, positve history of CAD, migrain)

HD

- Over 70 kg weight
- Due to interaction with liver inducers

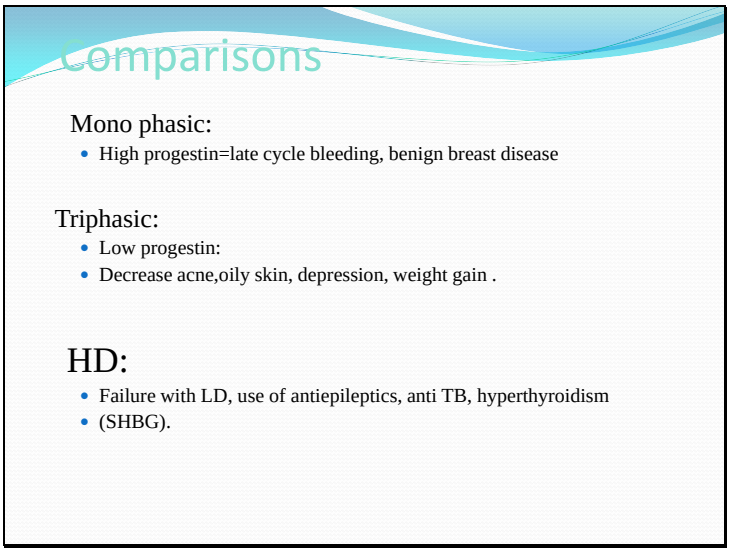
  like :Phenytoine, carbamazepine,…
- After intercourse

مهم انتخاب یک contraception است . بین موارد ذکرشده همگی دارای میزان اثر یکسان هستند و آنچه که منجر به انتخاب یکی از آنها می شود بررسی بیماریهای زمینه ای و شرایط فرد است که در انتخاب کمک کننده است.

مطالعات نشان داده اند که دوز 30mg اتینیل استرادیول برای اثر کنتراسپتیوی مناسب است مگر در موارد خاصی که با LD، failure به وجود آید و ما مجبور شدیم که آنرا به HD، تغییر دهیم . در مورد خانمهایی که وزن بالای 70^{kg} را دارند احتمال شکست درمانی با LD وجود دارد و بهتر است در چنین افرادی که چاق هستند فرم HD تجویز

گردد. به دلیل تداخلاتی که گاهی اوقات با آنزیم های کبدی ایجاد می گردد گاهی فرم LD موثرنمی باشد مثلاً در فردی که فنوباربیتال و یا فنی توئین استفاده می کند به خاطر القا آنزیم های میکروزومال کبدی متابولیسم استروژن ها ↑ می یابد و استروژن موجود در کنتراسپتیو اثرش کاهش می یابد.

پس از مقاربت نیز با قرص های HD به صورت ۲ تا باهم هر ۱۲ ساعت البته تا پیش از ۷۲ ساعت پس از مقاربت، از بارداری احتمالی جلوگیری می شود. پس LD در یک فرد سالم گزینهٔ خوبی به نظر می رسد مگر در مواردی که ما دچار شکست با آن شویم.



قرص های مونوفازیک، پروژسترون بالاتری را دارند ودر LD و HD میزان لوونورژسترول به ترتیب 150 و 250 میکروگرم می باشد. اما در افرادی که late cycle bleeding یا خونریزی های بعد از روز چهاردهم سیکل قاعدگی را دارند احتمالاً progesterone deficiency داریم و می تواند گزینهٔ مناسب در این افراد داروهای مونوفازیک باشد. همین طور درافرادی که بیماری های خوش خیم پستان را دارند لوونورژسترول نقش protective را بازی می کند و بنابر این در این گروه نیز داروی مونوفازیک انتخاب اول ما می باشد.

داروهای تری فازیک پروژسترون پایین تری را دارند. پروژسترون از نظر ساختمان شیمیایی مشابه با تستوسترون می باشد و به ویژه در نسل های قدیمی تر پروژسترون شباهت به تستوسترون که یک آندروژن قوی می باشد وجود دارد. بنابراین پروژسترون های نسل قدیم عوارضی مشابه با عوارض آندروژن ها را دارد ودر نتیجه در دارویی مثل LD که جزء پروژسترونی آن لوونوژرسترول می باشد عوارض نظیر آکنه، هیرسوتیسم و یا ↑ وزن بیشتر دیده می شود. بنابر این در نسلهای جدید پروژسترون هایی به کار برده اند که عوارض آندروژنیک کمتری را داشته باشد.

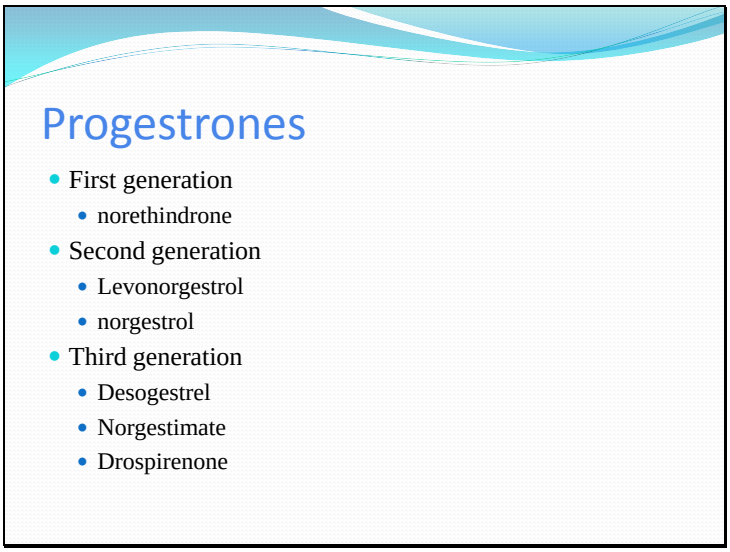
مواردی که در آن HD استفاده می شود شامل :

۱. شکست درمانی با LD داشته باشیم . ۲. مواردی که فرد وزن بالاتری داشته باشد.

۳. مواردی که فرد داروهای آنتی اپیلپتیک مصرف کند(به خاطر ↑القای آنزیم های کبدی).

٤. مورد خیلی مهم مصرف ریفامپین است به این دلیل که با مصرف آن متابولیسم استروژن ↑ پیدا می کند و یا در مورد گریزئوفولوین هم به این صورت است و در نتیجه احتمال شکست با قرص LD بیشتر است .

٥. در افرادی که هایپرتیروئیدیسم دارند به دلیل سطح بالای هورمون های تیروئیدی القاء یک پروتئینی به نام sex hormone binding globulin (SHBG)دیده می شود. به این پروتئین ، استروژن ، پروژسترون و آندروژن ها باند می شوند و در زمانی که میزان آن بالا می رود استروژن ما بیشتر به آن باند شده و میزان بخش آزادِ آن ↓ پیدا می کند. از آنجایی که کارآمدترین اثر فارماکولوژیک استروژن بخش آزاد آن می باشد پس هر عاملی که SHBG را افزایش دهد این استروژن آزاد را ↓ می دهد ودر نتیجه کارآمدی دارو را ↓ می کند.



پروژسترون ها به ۳ نسل تقسیم می شوند. گفته شد که نسل های اول شباهت بیشتری به ساختار آندروژن ها دارند و در نتیجه عوارض آندروژنی را با نسلهای اول بیشتر می بینیم ودر نتیجه در داروهای جدید نسل جدید پروژسترونی که عوارض آندروژنی کمتری دارند به کار می روند.

لوونورژسترول و نورژسترول هر دو از نسل دوم می باشند. نورژسترول یک محلول راسمیک از لوو و دکسترومی باشد و لوو فرم فعال فارماکولوژیکی ما می باشد.

نسل آخر پروژسترون ها که در داروهای جدید موجود در بازار نیز وجود دارد شامل:

۱. دزوژسترول است که در مارولون.

۲. نورژستیمات که ما در ایران نداریم.

۳. دروسپرینون که جزء پروژسترونی یاسمین می باشد و البته خاصیت آنتی مینرالوکورتیکوئیدی نیز دارد.

Estrogen side effects

- **GI:** N,V, abdominal pain, Weight gain((fluid retention)
- **CNS**: Headache, Depression.
- **CVS**: DVT, tromboamboli, HTN, Edema, MI
- **GU:** Vaginal discharge (candidias) , Dysmenorrhea, Cancer (Breast, endometrium)
- **Liver**: Cholestatic jaundice, Adenoma
- **Skin**: kloasma,
- **Breast**: enlargement. Tenderness

عوارض استروژن:

۱. عوارض گوارشی:

تهوع ، استفراغ و دردهای شکمی و ↑ وزن به دلیل احتباس آب و سدیم در افراد بسیار شایع است . استروژن ها باعث hypertension و احتباس آب و ادرار می گردند که ایجاد ادم و ↑ وزن می کنند.

۲. CNS :

سردرد، دپرسیون. این عوارض خیلی شایع. در فردی که سردرد خفیف دارد باید توصیه به ادامهٔ مصرف دارو شود چون پس از مدتی مصرف سردرد تخفیف پیدا می کند ولی در مواردی که شدید است منع مصرف استروژن را داریم به این دلیل که احتمال strock یا سایر بیماریهای مغزی وجود دارد.

۳. CVS :

استروژن ها به دلیل ↑فاکتورهای انعقادی خون و ↑ انعقادپذیری خون احتمال بیماریهای ترومبوآمبولی را بیشتر می کنند به این معنی که در افرادی که سابقه DVT و یا ترومبوآمبولی را دارند منع مصرف استروژن را داریم. همین طوردر افرادی که hypertension مخصوصاً بالای ۱٤۰ میلی متر جیوه و بالاتر را دارند و فشار سیستولیک در آنها ↑ می یابد به هیچ عنوان نبایستی آنرا استفاده کنند. افرادی که ادم شدید دارند (البته در موارد خفیف ادم می توان با رژیم غذایی آن را کنترل کرد) دارو را به داروهای دیگر و یا پروژسترون بایستی تغییرداد. استروژن ها احتمال ابتلا به بیماری های قلبی ـ عروقی و MI را ↑ می دهند.

٤. GU :

در افرادی که استروژن مصرف می کنند احتمال عفونت واژینال بیشتر است و احتمال عفونت و درمان ناشی از کاندیدیازیس نیز در آنها بالا می رود. عارضهٔ دیسمنوره و ↑ cancer پستان و آندومتر را هم به دنبال دارد.

۵. عارضه کبدی:

استروژن ها می توانند باعث یرقان کلستاتیک شوند که از علائم آن خستگی، تهوع و خارش می باشد و این علائم در حدود ٤ هفته پس از درمان خود را نشان می دهد.

٦. استروژن ها باعث ↑ هایپرپیگمانتاسیون درپوست می شوند. افرادی که استروژن مصرف می کنند عارضه ای را تجربه می کنند تحت عنوان kloasma و باید به این افراد توصیه شود که حتماً از فرآورده های ضد آفتاب استفاده کنند.

٧. درون بافت breast تاثیر می گذارد و باعث بزرگ شدن و tenderness پستان می شوند.

عوارض پروژسترون:

ـ پروژسترون ها یک نقش prevention و پیش گیری کننده از سرطان آندومتر را دارند. همانطور که می دانیم استروژن ها باعث هایپرپلازی آندومتر و تبدیل بافت آندومتربه cancer می شوند و علت تجویز همزمان پروژسترون و استروژن ها باهم، نقش پیشگیری کننده ی پروژسترون ها از سرطان آندومتر می باشد.

ـ استروژن ها تأثیری که در روی لیپوپروتئین دارند با پروژسترون ها متفاوت می باشد. LDL ، چربی است که منجر به آترواسکلروزیس می شود و مصرف استروژن باعث ↓ آمدن LDL می شود و HDL (که نقش protective و چربی خوب را دارد) ↑ پیدا می کند و این نقش در مورد پروژسترون دقیقاً متضاد می شود یعنی LDL ↑ پیدا کرده و HDL ↓ پیدا می کند.

ـ با مصرف پروژسترون ها احتمال بیماری رفلاکس یا بازگشت مری به معده وجود دارد.

ـ یبوست با پروژسترون ها دیده می شود. همان طور که می دانید در خانم های باردار نیز به این دلیل که میزان پروژسترون بالا است احتمال یبوست بالاتر است.

ـ دمای مرکزی را می تواند بالا ببرد.

ـ گالاکتوره

ـ هایپرپلازی لثه

ـ دپرسیون

Benefits of OCPs

- Acne
- Benign breast disease
- Dysmenorrhea
- Endometrial cancer
- Menorrhagia
- Increased BMD

مزایای کنتراسپتیوهای خوراکی علاوه بر جلوگیری از بارداری شامل موارد زیر می باشد:

۱. برخی از کنتراسپتیوها (البته نه همگی) به ویژه مواردی که دارای خاصیت آنتی آندروژنیک می باشند برای درمان آکنه استفاده می شوند.

۲. بیماری های خوش خیم پستان

۳. دیسمنوره

٤. سرطان آندومتر: پروژسترون نقش پیشگیری کننده را دارد .

٥. منوراژی

٦. استروژن ها باعث ↑ دانستیه ی استخوانی می گردند و به همین دلیل در افرادی که یائسه هستند به این دلیل که استروژن ↓ می افتد دانستیهٔ استخوان ↓ می یابد .

OCPs with Anti-Acne Effects

- Marvelone® (Desogesrol), Yasmin ® (Drosperinone), Belara® (Chlormadinone)
- HD
- Triphasic

کنتراسپتیوهایی که تاثیر ضد آکنه دارند:

مارولون (که جزء پروژسترونی آن دزوژسترول است)، یاسمین (که جزء پروژسترونی آن دروسپرینون است) و بلارا (که دوز پروژسترونی آن کلرمادینون است) می باشد. اینها در واقع پروژسترونهایی هستند که آنتی آندروژن می باشند. ازطرفی استروژن بالا نیز می توانند باعث ↓ فعالیت غدد سباسه و ↓ تولید سبوم شوند و در نتیجه دارای اثرات ضد آکنه هستند و در نتیجه قرص های HD و triphasic هم می توانند انتخاب خوبی در این مورد باشند.

Benign Breast Disease

- 50-75% ↓ benign breast disease with combined contraceptives
- Levonorgestrol are preferred (LD, HD, Triphaic)
- Minipill
  i. Less effective
  ii. Leading more spotting

در افرادی که لوونورژسترول استفاده می کنند ۷۰-۵۰ درصد ↓ بیماری های خوش خیم سینه را داریم و به همین دلیل است که هر دارویی که جزء پروژسترونی آن لوونورژسترول باشد داروی مناسبی برای افراد مبتلا به این بیماری است .درمان دیگر بیماری های خوش خیم سینه قرص های Minipill است . فقط ایرادی که دارد آن است که efficacy آن نسبت به کنتراسپشن های ترکیبی کمتر است و می تواند باعث لکه بینی بیشتر شود. پس در بیماری های خوش خیم سینه استفاده از لوونورژسترول یا دوز پروژسترونی می تواند گزینه ی مناسبی باشد.

Dysmenorrhea & PMS

- Unknown etiology
- A formulation with ↓ estrogenic and ↑progestational activity

دیسمنوره یا PMS اتیولوژی چندان مشخصی ندارد ولی هر فرمولاسیونی که استروژن پایین داشته باشد و فعالیت پروژسترونی بالایی داشته باشد می تواند موجب ↓ علائم PMS و قاعدگی های دردناک شود.

Endometrial Cancer

- Due to progestron content of OCPs
- Prevention of endometrial hyperplasia and cancer
- Related to duration of use and may persist for many years after discontinuation

در پیش گیری کردن از سرطان آندومتر فعالیت پروژسترون نقش پیش گیری کننده ای دارد و از هایپرپلازی پیش گیری می کند و بسته به اینکه طول مصرف چقدر باشد این اثر متفاوت است . در افرادی که بیشتر استفاده می کنند این اثر protection بیشتر است و حتی ممکن است پس از قطع نیز چنین اثری وجود داشته باشد.

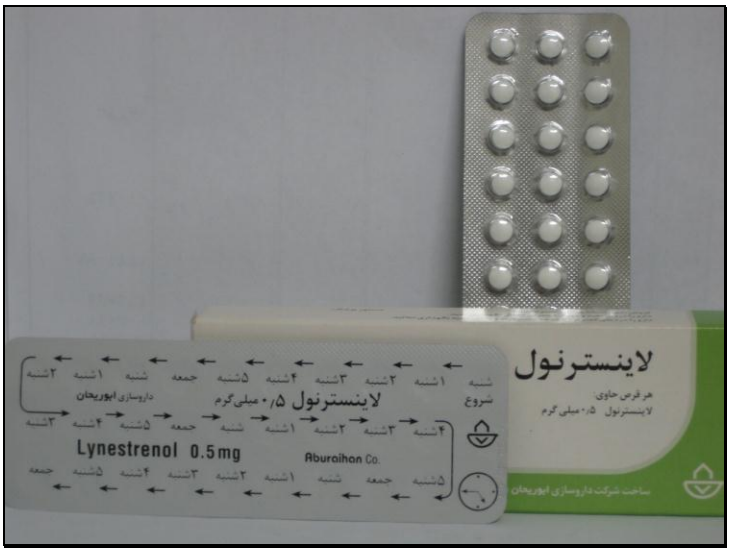
Ovarian Cyst & OCPs

- ↓ ovulation with OCPs decrease cysts
- OCPs suppress androgen production

در کیست های تخمدان با ↓ ovulation به وسیله ocp ها ، این داروها نقش مؤثری دارند و همین طور تولید آندروژن ها را در افرادی که کیست تخمدان دارند suppress می کند.

Lynestrenol

- Lactation & Pregnancy?
- Effect of Estrogen on Lactation
- Contraception in Lactation
- Mechanism?
- How to use?
- Missed dose



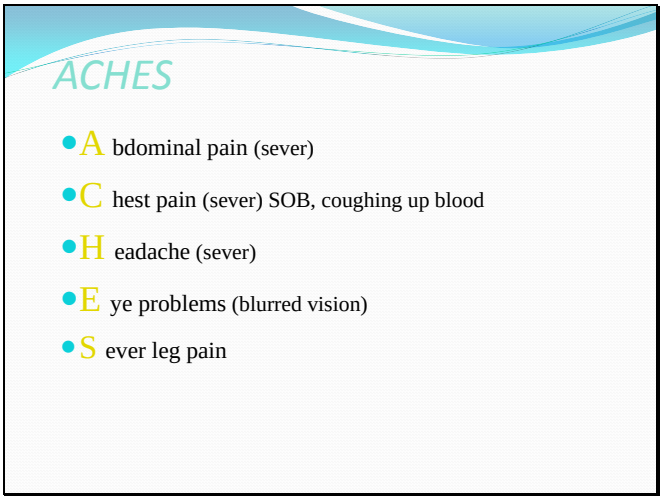
در افرادی که در دوران شیردهی هستند و می خواهند از بارداری پیشگیری کنند اولاً باید گفت در این دوران به دلیل بالارفتن هورمون پرولاکتین، یک نقش پیش گیری کننده از حاملگی را داریم ولی بازهم نقش آن خیلی مهم نمی باشد و به همین دلیل افراد ممکن است نیاز داشته باشند که حتماً از contraception استفاده کنند. کنتراسپیتیو انتخابی در این مورد لاینسترنول است که دارو کاملاً پروژسترونی است. استروژن ها در کیفیت و میزان شیر تأثیر منفی دارند ودر افرادی که در دوران شیردهی هستند استروژن به هیچ عنوان نبایستی مصرف شود.

آنچه در رابطه با این دارو مهم است آن است که حتماً باید دریک ساعت مشخص استفاده شود چون خیلی قوی نیست و اگر در زمان مصرف تأخیر شود ممکن است تاثیر دارو ↓پیدا کند و یا اصلاً اثر دارو از بین برود و اگر تاخیر ٤ یا ٥ ساعت باشد فرد تا ٢ روزبایستی از یک روش ضد بارداری دیگر استفاده کند. یعنی به عبارت دیگر استفاده از این دارو خیلی روش قابل اعتمادی نمی باشد.

جز استروژنی تمامی داروهای کنتراسپتیو ایتنیل استرادیول می باشد. در مارلون جز پروژسترونی دزوژسترول است. یک آنتی آندروژن که در درمان آکنه، هیرسوتیم و همین طور در افرادی که ↑ وزن را با پروژسترون های نسل اول زیاد تجربه می کنند می تواند گزینهٔ مناسبی باشد. ایراد دزوژسترول وکلاً پروژسترون های نسل سوم آن است که مثل استروژن ها عوارض ترومبوآمبولی را افزایش می دهند و برای همین در افرادی که سابقهٔ ترومبوآمبولی می تواند خطرناک باشد.

دروسپرینون ، پروژسترونی است که خاصیت آنتی آلدسترون را دارد. آلدسترون در توبولهای کلیه باعث بازجذب سدیم و دفع پتاسیم می گردد و دروسپرینون چون آنتاگونیست آلدسترون است باعث هایپرکالمی شده و در افرادی که مشکلات کلیوی ، کبدی و یا مشکلات آدرنال دارند استفاده از آن مناسب نمی باشد و یا در افرادی که داروهایی را به طور همزمان با یاسمین استفاده می کنند که سطح پتاسیم را ↑ می برند بایستی از نظراختلالات الکترولیتی بررسی شوند مثلاً در فردی که ACE Inh مصرف می کند خودش به صورت طبیعی هایپرکالمی دارد و یاسمین نیز می تواند آن را تشدید کند.یاسمین در PMS و دردهای قاعدگی شدید می توانند انتخاب خوبی داشته باشد و دردهای قاعدگی را ↓ دهد.

دارویی با نام برند بلارا را داریم که جزء استروژن آن همان اتینیل استرادیول و جزء پروژسترونی آن تحت عنوان کلرمادینون است. کلرمادینون یک پروژسترون آنتی آندروژن است و در مواردی که خانم از آکنه و هیرسوتیسم شکایتی دارد هر ۳ دارو می توانند گزینه های مناسبی باشند.



آنچه که در مورد استروژن ها مهم می باشد و یا به عبارتی کلاً در مورد contraception ها مهم است ۵ عارضهٔ جانبی مهم می باشد که حروف اول آنها در کنار هم کلمهٔ Aches را می سازد و اگر این عوارض در فرد پدیدار شد فرد بایستی آنها را قطع کرده و به پزشک مراجعه کند.

۱. دردهای شکمی
۲. دردهای قفسه سینه که خود را به صورت تنگی نفس نشان می دهد.
۳. مواردی که فرد دچار سردردهای شدید شود .
٤. مشکلات چشمی
٥. مشکلاتی که در عروق پا وجود دارد و خودرا به شکل دردهای پا نشان می دهد.

Contraindications of OCP

- History of tromboambolic events (DVT)
- HTN ≥160/100
- Major surgery(with prolonge immobilization)
- Active hepatic disease (tumor, cirrhosis, hepatitis)
- Past history of cholestasis
- Migraine headache(with focal neurologic symptom at any age)
- Diabetes and damaged organ
- Smoking,age>35

- Breast cancer
- Gall bladder ,symtomatic and medically treated
- Active viral hepatitis
- Cirrhosis(mild and severe)
- Liver tumors

کنترااندیکاسیون ها در مورد این دسته از داروها عبارت از اینکه:

۱. در فردی که سابقه ی بیماری DVT دارد و یاطولانی مدت در بیمارستان بستری شده است و گردش خون پایینی دارد به دلیل گردش خون نامناسب احتمال ترومبوز دارد و اینکه احتمال تشدید شدن عارضه DVT در این فرد وجود دارد به این دلیل استروژن انعقاد پذیری خون را بالا می برد .

۲. در افراد مبتلا به HTN هستند به دلیل فعال شدن sys- رنین ـ آنژیوتانین و فشار خون بالاتر از $160/100$ کنتراسپتیوها نبایستی استفاده شوند.

۳. فردی که تحت عمل جراحی اساسی قرار گرفته است و مدت زمان زیادی تحرک نداشته است به دلیل حرکت و گردش کم خون و انعقادپذیری منع مصرف دارو داریم.

٤. افرادی که بیماری های فعال کبدی دارند چه سیروز کبدی، چه هپاتیت به ویژه هپاتیت ویروسی که فعال و active و یا تومورهای کبدی استفاده از کنتراپشن ها ممنوع است.

٥. در افرادی که سابقه کلستازیس دارند، البته کلستازیس که بادارو درمان شده (در برخی از موارد افراد کلیسیستکتومی می کنند و در برخی دیگر درمانهای دارویی انجام می گیرد)، نباید استفاده شود.

٦. در افرادی که سردردهای میگرنی دارند به ویژه در افرادی که میگرن در ایشان همراه با Aurea و تهوع و استفراغ است و یا به صورت کلی پیش آگهی های میگرن را دارند احتمال ابتلا به استروک (Strock) بیشتر است و منع مصرف داریم.

۷. در افراد دیابتی که مشکلات نفروپاتی ـ نوروپاتی و vascular damage را دارند مصرف این داروها ممنوع می باشد.

۸ . در افراد سیگاری و بالای ۳۵ سال مصرف این داروها بایستی قطع شود.

Patient information

- Starting Date (LD, HD, Triphasil, Lynestrenol)
- Missing dose
- Pap smear (6 Month, Breast exam (1 year)
- ACHES report
- Backup methods for D/V
- Antisolar for hypepigmentaion
- Antibiotics (Amp.), Antiepileptics. Anti TB (Rif.)
- N/V (Solid food, with meal,), gum massage
- Edema (Salt!)

۱. بیمار بایستی داروها را به موقع مصرف کند.

۲. بیمار دوز فراموش شده را به محض اینکه به یادآورد بایستی استفاده کند. اگر داروی یک روز را فراموش کرد در روز بعد می تواند همزمان دو قرص را مصرف کند ولی اگر دو روز قرص را فراموش کند پس از یادآوری در دو روز متفاوت بایستی ۲ قرص مصرف کند یعنی فردی که در یکشنبه و دوشنبه فراموش کرده است در روز سه شنبه و چهار شنبه هر روز باید ۲ قرص را مصرف کند و بقیه روزها طبق روال دارو را مصرف کند و یک هفته نیز اگر یک روش ضد بارداری دیگر هم استفاده کند.

۳. پاپ اسمیر هر ٦ ماه یک مرتبه و آزمایش breast بایستی هریک سال انجام گیرد.

٤. هرگونه علامت شامل ACHES که به دلیل مشکلات قلب و عروقی ایجاد می گردد، بایستی گزارش گردد.

٥. به دلیل عارضهٔ هایپرپیگمانتاسیون بایستی از فرآورده های ضد آفتاب استفاده شود.

٦. تداخل مهم کنتراسپیتیوها با آنتی بیوتیک ها در نظر گرفته شود اتینیل استرادیول در کبد کنژوگه می شود و به روده ترشح شده و توسط باکتریهای روده آزاد و به خون وارد می شود به عبارت دیگر استروژن ها دارای سیکل اینتروهپاتیک هستند و در افرادی که آنتی بیوتیک هایی مثل آمپی سیلین و یا تتراسایکلین مصرف می کنند به دلیل ازبین رفتن باکتری های روده سیکل اینتروهپاتیک مختل شده و در نتیجه احتمال حاملگی در این افراد بیشتر است و در نتیجه بایستی به این افراد گفته شود که از روشهای دیگر ضدبارداری نیز استفاده شود.

۷. در افرادی که عارضهٔ N/V دارند بهتر است که دارو همراه با غذا و یا در حین خواب استفاده شود.

۸. برای پیشگیری از هایپرپلازی لثه می توان آن را ماساژ داد.

How to manage ADR COC

Adverse effect	Management
Nausea,breast tenderness,headache,weight gain	1.Decrease estrogen content 2-Consider progestin-only
Dysmenorrhea	1.Decrease estrogen content 2-Consider progestin-only
Amenorrhea	1-exclude pregnancy 2-Increase estrogen content if menses is desired
Early-cycle breakthrough bleeding	Increase estrogen content
Vasomotor Symptom,nervousness,decreased libido	Increase estrogen content

Adverse effect	Management
Increased appetite,weigh gain,bloating,constipation	Decreased progestin content
Depression,fatigue,irritability	Decreased progestin content
Dysmenorrhea	Increased progestin Progestin only method NSAID for dysmenorrhea

عوارض ناشی از کنتراسپتیوها به چه صورت می باشد:

۱. حالت تهوع ـ breast tenderness ـ سردرد ـ ↑ وزن ← عوارض جانبی مربوط به ↑استروژن است. در این مورد مهمترین کارآن است که میزان استروژن دارو ↓پیدا کند و یا درمواردی که عارضه قابل تحمل نمی باشد می توان از داروهایی که تنها حاوی پروژسترون هستند یا همان Minipill ها استفاده شود.

۲. دیسمنوره : با ↓ میزان استروژن برطرف می شود. مدروکسی پروژسترون و دیدروژسترون از درمانهای دیسمنوره است. به عبارت دیگر استفاده از داروهایی که تنها حاوی پروژسترون هستند و NSAID ها (به دلیل ↓ تولید PG ها) برای برطرف کردن علائم ناشی از دیسمنوره استفاده می شود.

۳. آمنوره : در افرادی که کاملاً قطع قاعدگی دارند بایستی ابتدا احتمال بارداری بررسی شود پس اولین کار رد کردن حاملگی می باشد. در مرحلهٔ دوم ترکیباتی که استروژن بالاتری دارند بایستی استفاده شود. البته چنانچه فرد مشکلی با آمنوره ندارد می تواند به درمان قبلی خودش ادامه دهد.

٤. براساس اینکه لکه بینی در چه دوره ای از سیکل قاعدگی روی می دهد درمان ما متفاوت است. اگر خونریزی قبل از روز ١٤اُم قاعدگی روی می دهد فرد دچار estrogen deficiency است و به همین دلیل بایستی از فرآورده هایی که دارای استروژن بالاتری هستند استفاده کرد ولی اگر خونریزی پس از ١٤اُم باشد بیشترین درمان ما با پروژسترون است.

٥ . افرادی که علائم وازوموتور، nervousness و یا ↓ لیبیدو را دارند احتمالاً ناشی از ↓ استروژن میباشد و به همین دلیل استروژن باید ↑ پیدا کند.

٦. ↑ اشتها، ↑وزن، ورم و یبوست : به دلیل ↑ بودن پروژسترون اتفاق می افتد و به همین دلیل برای manage کردن آن بایستی میزان پروژسترون را درفرآورده ↓ داد.

۷. افسردگی، خستگی و تحریک پذیری: علائم ↑ پروژسترون است وبه همین دلیل باید میزان آن را ↓ داد.

Proper pill taking

- Nausea: bedtime or with food
- One pill missed:2 pills,no back up
- Two pills missed:
  - Week 1 or 2 of her pack: 2 pills for 2 days,back up for 7 day
  - 3rd week:Start a new pack, back up for 7 days
- Three or more pills: start a new pack, back up for all days

اگر فرد یک قرص را فراموش کرد بایستی روز بعدی ۲ قرص مصرف کند و دیگر نیازی به back up و روش دیگرضد بارداری ندارد.

اگر فرد دو قرص را فراموش کرد بسته به اینکه در کدام هفته باشد و کدام دوز را فراموش کرده است اقدامات متفاوت است :

۱. در هفته اول ودوم سیکل ۲ قرص را در ۲ روز باید استفاده کند و به مدت ۷ روز از روش دیگر ضد بارداری استفاده کند.

۲. اگر در هفته سوم این اتفاق بیافتد باید یک بستهٔ جدید دارویی را شروع کند و ۷ روز هم از روش ضد بارداری دیگری استفاده کند.

اگر فرد ۳ یا بیش از ۳ قرص را فراموش کند خیلی نباید اعتماد داشته باشد و باید برای کلیه ی روزها یک روش ضدبارداری دیگری استفاده کند و همین طور یک بسته ی ضد بارداری جدید را شروع کند.

Case

- A.M., an obese 26-year-old woman, experienced hypertension during all of her pregnancies. She restarted . She continues to smoke a half-pack of cigarettes per day. Her blood pressure (BP) before starting the COC was 126/76 mmHg. Today, her BP is 146/96 mmHg. What is the mechanism of COC-induced hypertension? Can she continue taking COC considering her history of hypertension during pregnancy?

خانم چاق، ۲۶ ساله، دچار HTN در طول حاملگی و سیگاری است، BP قبل از مصرف داروهای ضدبارداری 126/76mmHg بوده است و امروز پس از مصرف آن فشارخون به صورت 146/96mmHg می شود. آیا فرد با چنین شرایطی می تواند به مصرف دارو ادامه دهد؟ کنتراسپیتوها به دلیل↑ فعالیت رنین ـ آنژیوتاسین وا حتباس سدیم و آب باعث ↑ فشار می شوند واگر فشار بالای 140mmHg باشد مصرف OCP کنتراندیکاسیون دارد و این فرد کاندید مناسبی نبوده و یا بایستی از minipill و یا ازروشهای دیگر ضدبارداری استفاده کند.

Case

- A 20-year-old woman, has had severe acne since menarche at age 13. She is currently taking no medications but wants to begin COC What effect, if any, would oral contraceptives have on her acne? Which formulation would you recommend for D.S.?

خانم ۲۰ ساله که به دلیل آکنه می خواهد قرص contraceptive استفاده کند. آکنه از زمان menarche و در سن ۱۳ سالگی ایجاد شده است و در حال حاضر هیچ داوری ضد آکنه استفاده نمی کند. تاثیر کنتراسپیتیوها بر روی آکنه چگونه است و کدام فرمولاسیون اثر بهتری را بر آکنه فرد دارد؟

داروی مناسب دراین فرد یاسمین یا یاز می باشد که دروسپرینون آن دارای خاصیت آنتی آندروژنی بوده ودر درمان آکنه مناسب می باشد. تفاوت یاسمین و یاز در میزان ایتینیل استرادیول می باشد.

داروی دیگر سیپروترون کامپانداست که در واقع پروژسترونی است که خاصیت آنتی آندروژنیک را دارا می باشد و در مواردی که فردآکنه دارد هم کنتراسپتیو است و هم خاصیت آنتی آکنه دارد.

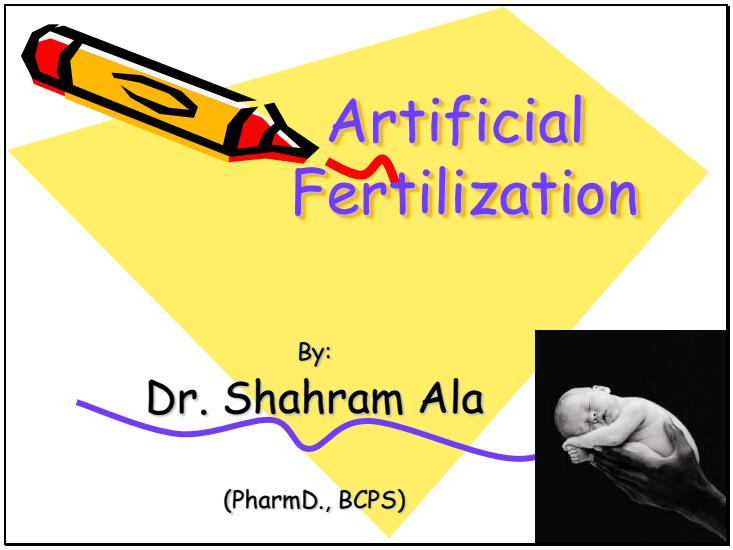
Case

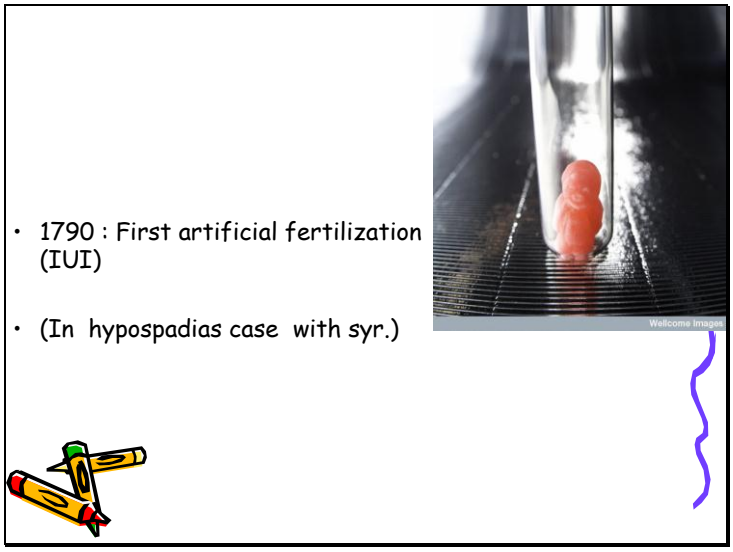
- A young woman has a family history of fibrocystic breast disease. What inDuence do COC have on fibrocystic breast disease?

در خانم جوانی که سابقهٔ فامیلی fibrocystic breast disease دارد کدام کنتراسپتیومی تواند در بیماریهای خوش خیم breast موثر باشد؟ لوونوژسترول می تواند گزینه ی مناسبی در پیشگیری کردن از بیماری های فیبروکیستیک باشد.

لقاح خارج رحمی و سایر تکنیکهای جدید درمان نازایی

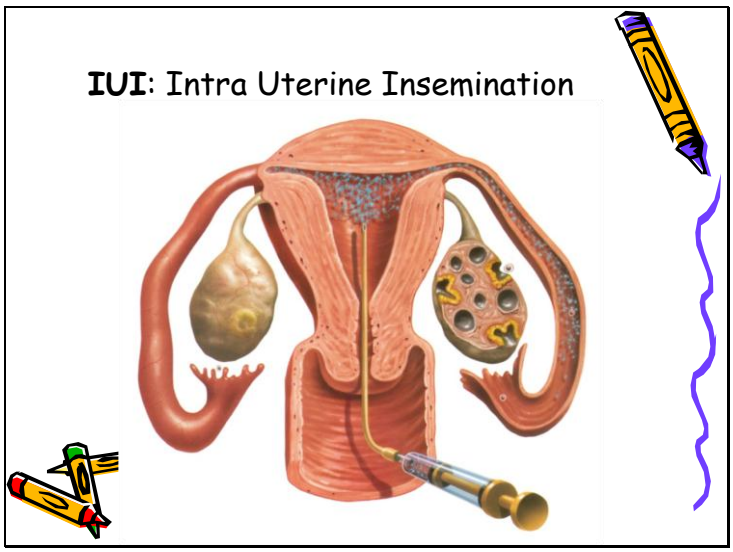
مدرس:آقای دکتر شرام علاء





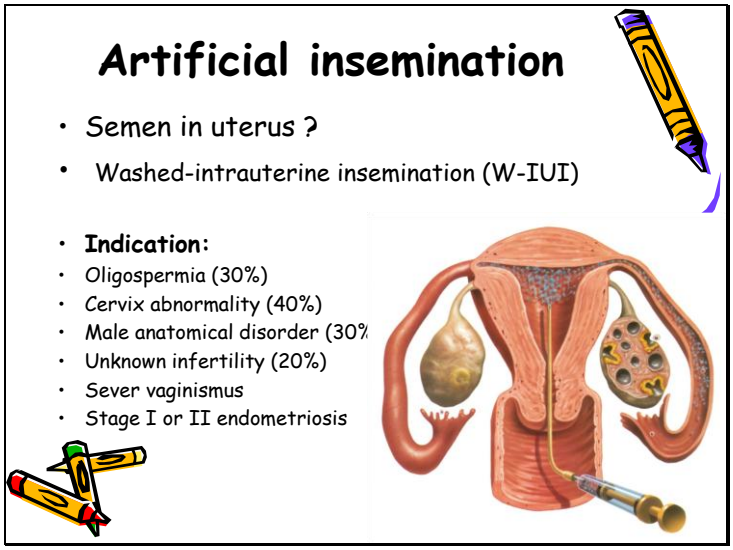
Artificial fertilization : اگر به هر دلیلی فرد نتواند پس از یکسال بچه دار شود فرد مشکل نازایی را دارا می باشد.

اولین بار در سال ۱۷۹۰ یک باروری مصنوعی ایجاد کردند. یک فرد hyposphadias بود که مشکل انزال داشت و با سرنگ اسپرم را ازاو گرفته و داخل واژن همسرش کردند. از آن زمان روش IUIتاریخچه اش شکل گرفت.



IUI مخفف Intra uterine insemination است یعنی ما اسپرم آقا را برای باروری داخل رحم خانم بگذاریم و باروری اتفاق بیافتد. در باروری طبیعی اسپرم در داخل واژن خانم قرار می گیرد و نه در داخل رحم و چون خود اسپرم حاوی پروستاگلاندین هایی است کهبرای رحم مضر می باشد(پروستات گلند یعنی ترشحاتی که از پروستات می آید و انقباضات شدیدی ایجاد می کند) حتماً باید اسپرم را قبل از اینکه وارد رحم کنند، بشویند. تکنیک های خاصی در این مورد وجود دارد.

پس از آنکه اسپرم وارد رحم شد با تخمکی که از قبل آمده است لقاح انجام گرفته و سلول تخم تشکیل و جایگزین می شود.

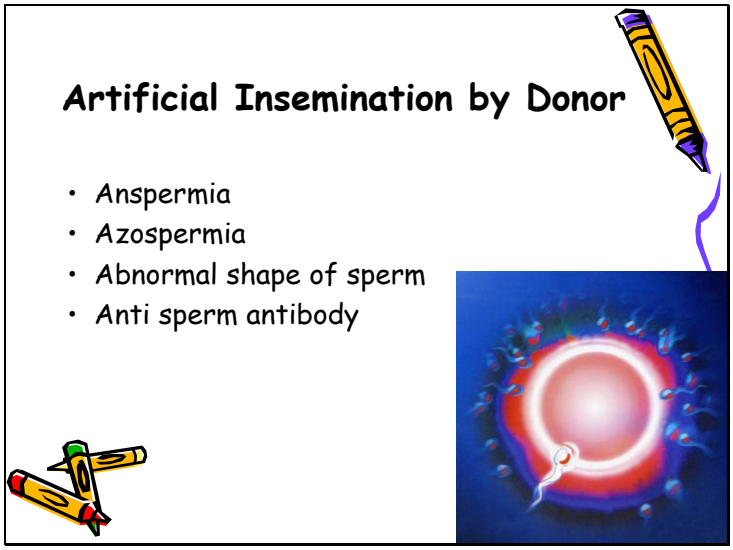


در چه افرادی ما IUI انجام می دهیم؟

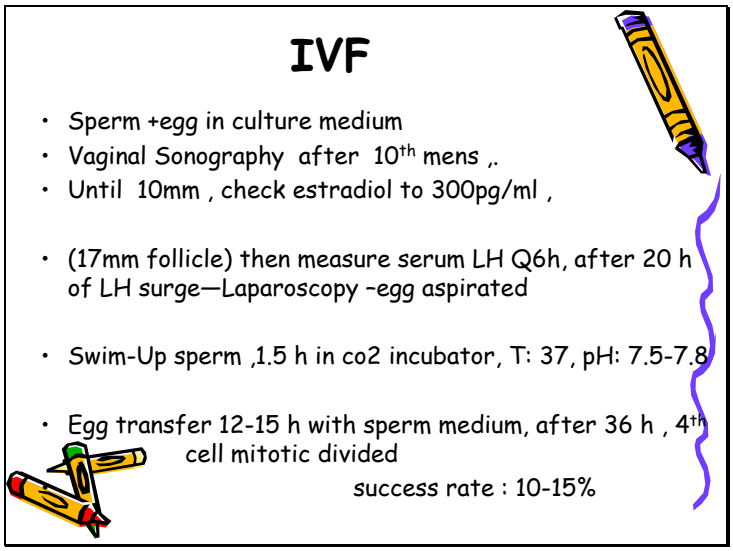
۱. فردی که الیگواسپرم است. آقایانی که میزان اسپرم در آنها خیلی کمتر از حد طبیعی است و در حالت عادی بارور نمی شوند ما اسپرم را به این روش داخل رحم می فرستیم. بنابراین در مواردی که اسپرم داخل واژن می ماند و به رحم نمی رود با این روش احتمال رویارویی تخمک با اسپرم ↑ پیدا می کند.

۲. در برخی از افراد شکل گیری دهانه رحم به صورتی است که اسپرم به طور طبیعی نمی تواند به رحم وارد شود.
۳. در مشکلات آناتومیکی در آقایانی که نمی توانند مقاربت کرده و انزال خوبی داشته باشند.
٤. درمواردی که اصلاً علت خاصی برای ناباروری پیدا نمی کنند نیز IUI خیلی خوب جواب می دهد.
٥. در مواردی که خانم مشکل دارد و اسپاسم شدیدی که در واژن ایجاد می شود (vaginismus) مقاربت را خیلی سخت می کند.
٦. در مراحل I– stage , II آندومتریوزیس

IUI روش ساده و کم خطر و بی ضررتری نسبت به روش های بعدی (که ممکن است invasive باشد) است.
اینکه در چه زمانی بایستی این روش انجام گیرد به این صورت تعیین می شود که باید مرتباً سونوگرافی انجام گردیده و شاید حتی نیاز باشد که داروهای القا کننده تخمک گذاری مصرف شود. HMG تجویز شده و بعدHCG تزریق بشود و بدانند که الآن تخمک آزاد شده و بعد تزریق اسپرم صورت بگیرد. به هرجهت مراحل درآن کاملاً کنترل شده است.



درمواردی که آقا اسپرم نداشته باشد روشهایی هست که اسپرم را از یک donor دیگری می گیرند. بنابراین در افرادی که anspermia , azospermia دارند، شکل اسپرم فرد مشکل دارد و یا اینکه Ab بر علیه اسپرم شوهر در بدن فرد وجود داشته باشد، بانک اسپرم وجود دارد که از آن اسپرم می گیرند و وارد رحم می کنند تا بتواند سلول تخم شکل بگیرد. در ایران نیز چنین روشی وجود دارد و مسائل قانونی مربوط به آن حل شده است.



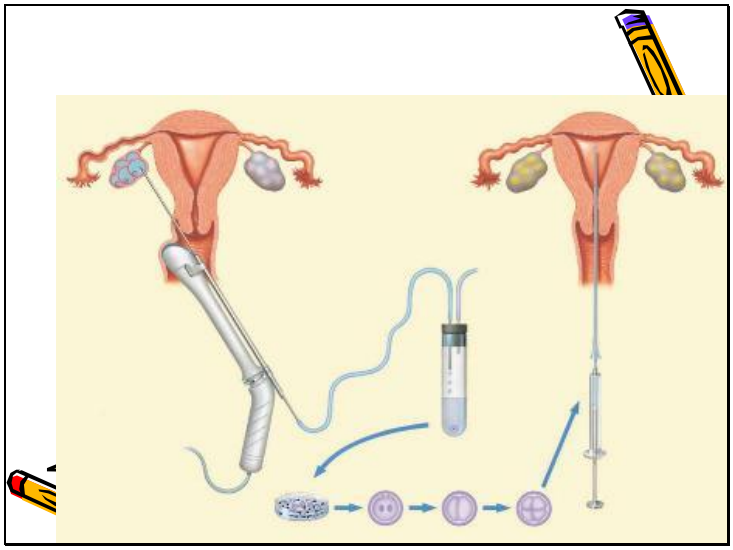
IVF همان In vitro fertilization می باشد در واقع نوعی از fertilization است که در محیط آزمایشگاهی صورت می گیرد. در افرادی که اسپرم ها آنقدر میزانشان کم است که فرد ممکن است حتی با IUI هم جواب نگیرد از روش IVF استفاده می شود. ما در این روش تخمک را از خانم و اسپرم را از آقا می گیریم و طی یک سری از روشهای خاص اینها را در محیط کشت بیرون تحت لقاح قرار می دهیم. برخلاف IUI که این ها در محیط طبیعی است، IVF در محیط بیرون انجام می گیرد.

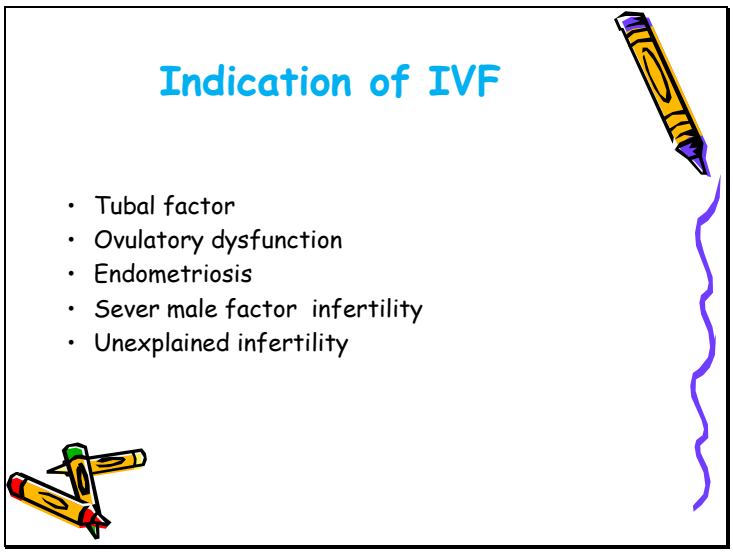
معمولاً سونوگرافی واژینال می کنند (سونوگرافی واژینال نسبت به سونوگرافی روی شکم خیلی دقیق تر است و بهتر نشان می دهد به این دلیل که پروب سونوگرافی نزدیک تخمدان قرار می گیرد). معمولاً پس از روز دهم mense وقتی

که فرد پاک شد آن موقع سونوگرافی شروع می شود تا اینکه اندازه ی فولیکول به حدود 10mm برسد. از آن به بعد سطح استرادیول را چک می کنند تا به حدود $300\,{}^{pg}\!/_{ml}$ برسد. درآن موقع فولیکول تقریباً رسیده و تا حدود 17mm اندازه دارد. سپس سطح LH را هر ٦ ساعت اندازه می گیرند تا به یک سطح قابل قبولی رسیده باشد (ویا اینکه ما با تجویز دارو آن را به این حد رسانده باشیم). ۲۰ ساعت پس از آنکه اندازهٔ فولیکول 17mm گردید یک LH-surge در بدن فرد داریم و یا اینکه ما با آمپول HCG شرایط را تحت کنترل قرار می دهیم. پس از تزریق با عمل لاپاروسکوپی تخمک را از تخمدان جدا خواهیم کرد. پس از جداکردن تخمک، آن را با اسپرم در محیط آزمایشگاهی قرار می دهیم(البته اسپرم را پس از گرفتن از آقا می شویند و حدود ۱/۵ ساعت در انکوباتور CO_2(درمای ۳۷°C و pH – حدود 7.5) قرار می دهند تخمک را به محیط کشتی که در آن اسپرم هست انتقال می دهند و ۱۵–۱۲ ساعت اینها در کنار یکدیگر قرار می گیرند. وقتی که لقاح انجام شد.در حدود ۳٦ ساعت بعد جنین تشکیل می شود و تقسیم می شود. به یک ، دو و به ٤ سلول که رسید در این موقع آنرا به داخل رحم انتقال می دهند.

در ۱۵–۱۰ درصد از موارد چنین چیزی جواب (+) می دهد.

معمولاً ۳ جنین را انتقال می دهند و گاهی ممکن است چند قلوزایی نیز صورت بگیرد. گاهی نیز سایر جنینها را فریز می کنند که در صورتی که مورد اول انجام نشد دومرتبه عمل IVF تکرار شود.





در چه مواردی بایستی IVF انجام گیرد؟

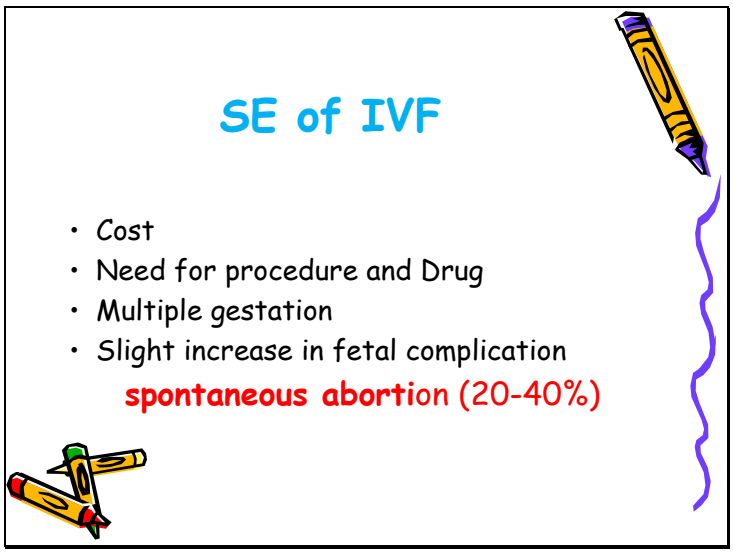
۱. در مواردی که لوله های فالوپ به واسطهٔ مشکلاتی که داشته اند بسته شده اند و ازاین مسیر طبیعتاً حاملگی طبیعی ممکن نمی باشد. چون تخمک باید از این مسیر در لوله های فالوپ قرار بگیرد.بنابراین اگر مسیر مشکل داشته باشد ما مجبوریم خودمان از بیرون لقاح خارج را انجام دهیم .

۲. در مواردی که تخمدان نتواند تخمک های خوبی را تولید کند مثلا به دلیل PCO و یامشکلات دیگر خودمان باید به صورت خارج رحمی و با القا تخمک گذاری توسط داروها و یا آنتاگونیست های GnRH این کار را انجام دهیم .

۳. آندومتر یوزیس

٤. اگر درآقایان مشکل ناباروری داشته باشیم و تعداد اسپرم ها خیلی کم باشد. (باید گفت که مشکلات خانم ها در نازایی خیلی راحت تر حل می شود تا آقایان. اگر اسپرم خیلی کم باشد و یا بد شکل باشد و یا اینکه کم تحرک باشد درمان نازایی در آقایان خیلی مشکل تر است.)

٥. در مواردی که دلایل نازایی مشخص نیستند.



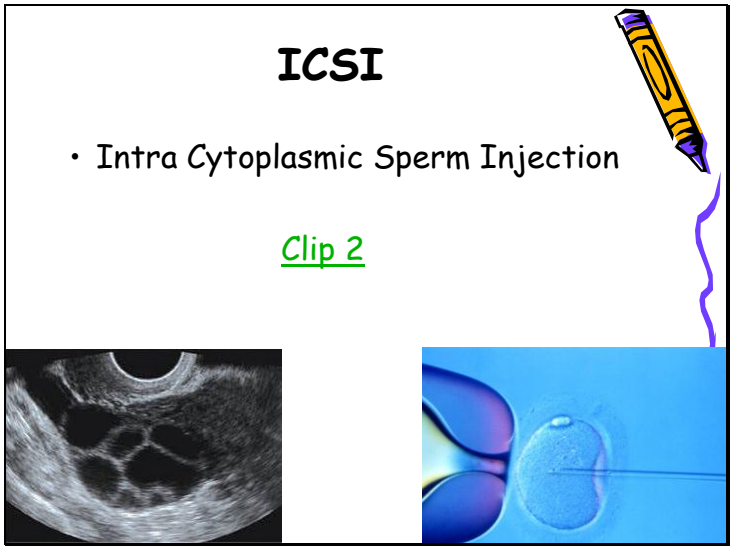
معایب IVF:

برخلاف IUI بایستی یک لاپاروسکوپی انجام گیرد و باید داخل شکم فرو رفته و تخمک را بگیرند و یک سری کارهای آزمایشگاهی نیاز دارد و به دنبال آن می توان گفت هزینه بر است. ممکن است در این مدت فرد چند قلوزایی داشته باشد و دو قلوها ناهمسان باشند.

بین ۱۰ تا ۲۰ درصد البته ممکن است حاملگی با روش های دیگر انجام بگیرد ولی اگر روش ها به درستی انجام نگیرند حاملگی منجر به سقط می گردد. هنگامی که حاملگی با IVF انجام شد چون بارداری مصنوعی است نیاز است که حرکات رحمی کمتر باشد و به همین دلیل در بسیاری از موارد هپارین تجویز می گردد.هپارین علاوه بر اینکه از ایجاد لخته جلوگیری می کند، در بیمارانی که کوآگولوپاتی دارند باعث خونرسانی بهتر به رحم می شود(مخصوصاً با انوکسپارین). به همین دلیل اسیت که گفته می شود در برخی از موارد فرد چند ماه قبل تا چند ماه بعد از IVF انوکسپارین و حتی آسپرین مصرف کند. نشان داده شده است که در این مواقع آسپرین جریان خون رحم را کنترل می کند.

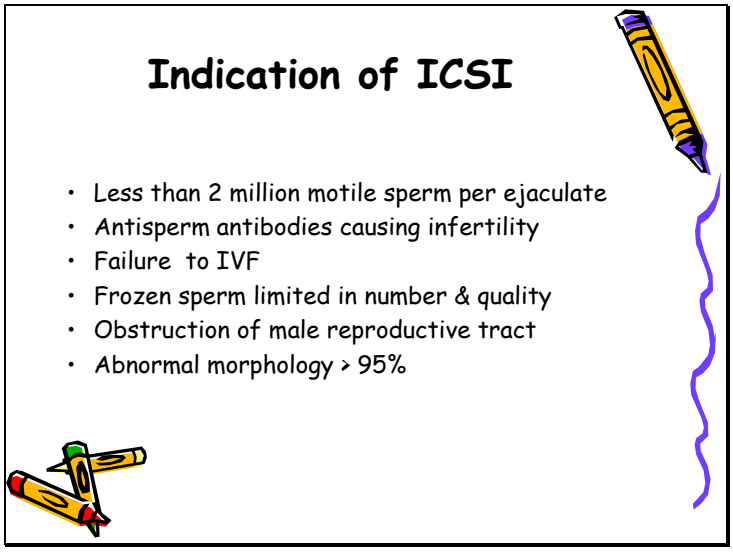
ازطرف دیگر پروژسترون و به ویژه proluton (درمورد پرولوتون گفته شده است که عوارضی که با این دارو برای جنین ایجاد می گردد کم است) تجویز می شود. پرولوتون هفته ای یک بار و پروژسترون هر روز به صورت آمپول و یا شیاف (cyclogest) بایستی استفاده شود. عوارض ناشی از آن خیلی کمتر از هورمون های دیگر است.

در IVF باز هم میزان اسپرم باید در یک حد مناسبی باشد که وقتی کنار تخمک قرار می گیرد بتواند لقاح صورت بگیرد.



گاهی اوقات فرد اصلاً اسپرم ندارد و یا اینکه میزان اسپرم در او خیلی کم است و ممکن است به تعداد برسد و حتی گاهی نیاز می شود که ما بیوپسی بکنیم تا یک سلول اسپرم بگیریم. گاهی حتی با یک اسپرم در روشهای microinjection فرد بچه دار شود. به این روش ICSI یا Intra cytoplasmic sperm Injection گویند.

در این روش کنترل شده تخمک را سروقت ایجاد می کنند، با هورمون های LH این تخمک آزاد می شود و بعد آن را می گیرند و یک جنین شناس زیر میکروسکوپ با سوزن خاصی اسپرم را گرفته و شستشو داده است داخل سلول تخمک می کند.در IVF لقاح بصورت طبیعی انجام می گرفت ولی در اینجا بصورت microinjection انجام می گیرد.



اندیکاسیون هایی که در آن روش microinjection را انجام می دهیم:

۱. اگر فرد کمتر از ۲ میلیون اسپرم متحرک در هر بار انزال داشته باشد (بایستی بالای ٦٠ میلیون اسپرم در هر سی سی از مایع منی باشد).

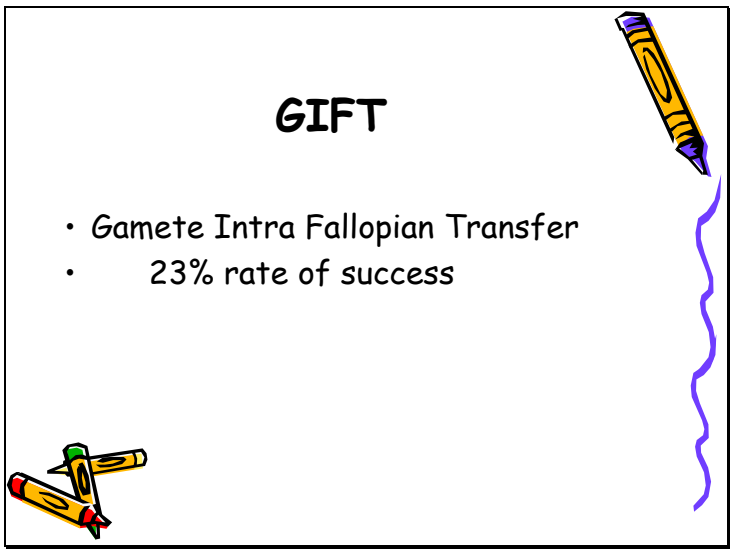
۲. ممکن است در بدن خانم آنتی اسپرم آنتی بادی وجود داشته باشد که همگی اسپرم ها تخریب می شوند.

۳. اگر چند بار IVF را انجام دادیم ولیکن با شکست مواجه شد.

٤. مواردی که اسپرم دارای تعداد کم و نیز کیفیت کم است، مواردی که اسپرم در ejaculation هست ولیکن کارایی ندارد و تعداد خیلی کمی از آنها ممکن است متحرک باشند و یا اینکه از راه بانک اسپرم کار می خواهد انجام بگیرد بایستی از راه microinjection لقاح صورت پذیرد.

٥. اگر انسدادی در مسیر خروجی ejaculation وجود داشته باشد در این موارد باید اسپرم به وسیله بیوپسی توسیط اورولوژیست خارج شود و بعد لقاح انجام گیرد. حتی اگر فرد اصلاً هم اسپرم نداشته باشد می توان بیضه ها را بیوپسی کرده و یک سلول که قبل از اسپرم هست را بردارند ودر داخل تخمک قرار دهند.

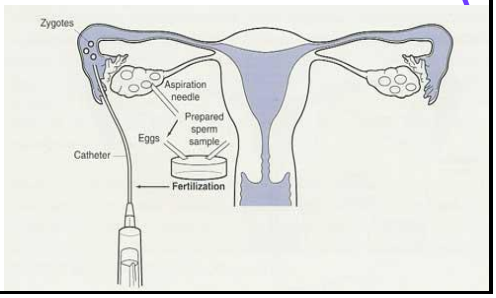
٦. در مواردی که بالای ۹٥ درصد از اسپرم ها از نظر مورفولوژیکی مشکل داشته باشند چند دانه را جنین شناس در زیر میکروسکوپ پیدا کرده وعمل microinjection را با آنها انجام می دهد.



در حاملگی طبیعی تخمک و اسپرم در لوله های فالوپ یکدیگر را می بینند و بنابراین این تفکر پیش آمد که ما هم اسپرم هارا در لوله های فالوپ بریزیم و بنابر این روش GIFT یا Gamete Intra Fallopian Transfer شکل گرفت. در این روش کمی درصد موفقیت بالا رفت.

ZIFT

- Zygot Intra Fallopian Transfer
- **TET** : tubal embryo transfer
- 17% rate of success
- Clip 3



Embryo transfer

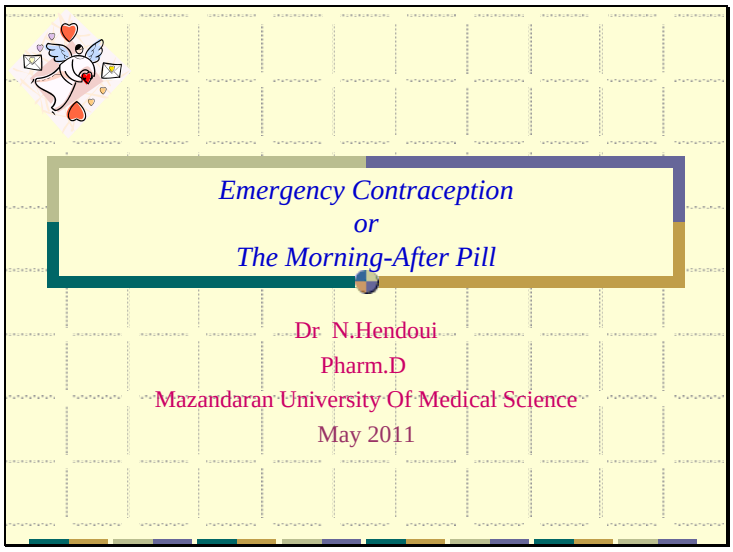
- Clip 4

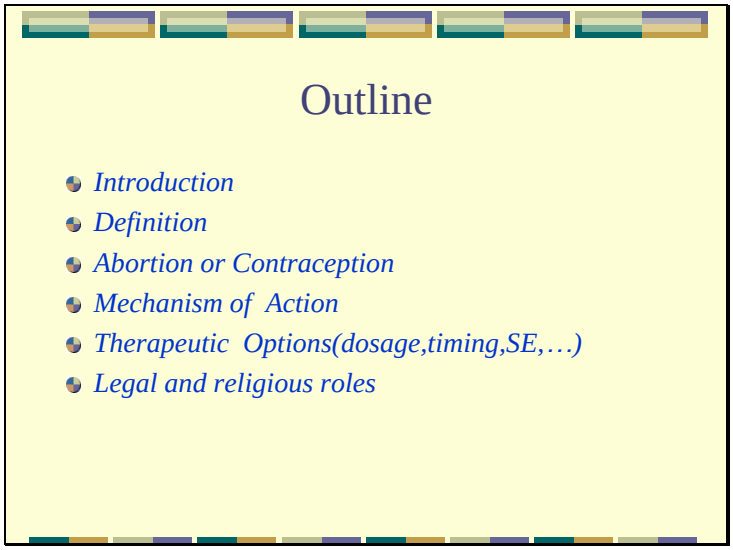
روش دیگر آن است که پس از آنکه ما در محیط لقاح را انجام دادیم جنین یا زیگوت تشکیل شده را در داخل فالوپ قرار دهیم که خود آن حرکت کرده و داخل رحم بیاید و جایگزین شود. یعنی باز کارما مقداری به طبیعت نزدیک بشود. نام این روش ZIFT یا Zygot Intra Fallopian Transfer می باشد. نام دیگر آن TET (Tubal embryo Transfer) می باشد.

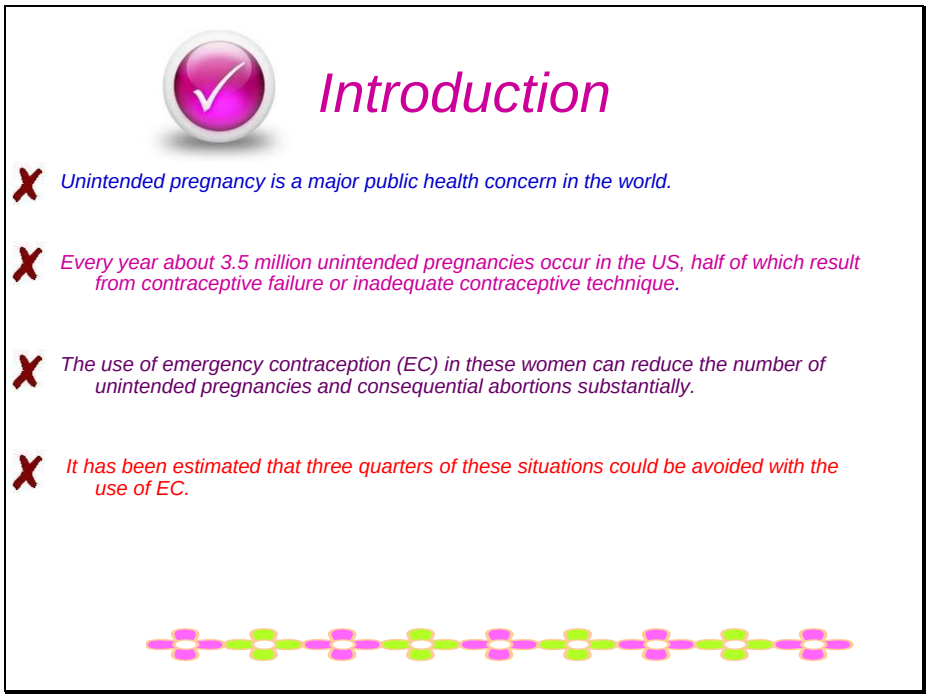
روشهای ZIFT و GIFT روشهای invasive هستند یعنی حتماً یک جراح بایستی آن را انجام دهد و بایستی خیلی ماهر باشد. این روش گران قیمت است و یک سری خطراتی هم به دنبال دارد ولی با این وجود الآن موفقیت آن در مقایسه با IVF و microinjection کمتر است.

کنتراسپشن اورژانسی و جنبه های شرعی و قانونی آن

مدرس: خانم دکتر نرجس هندویی





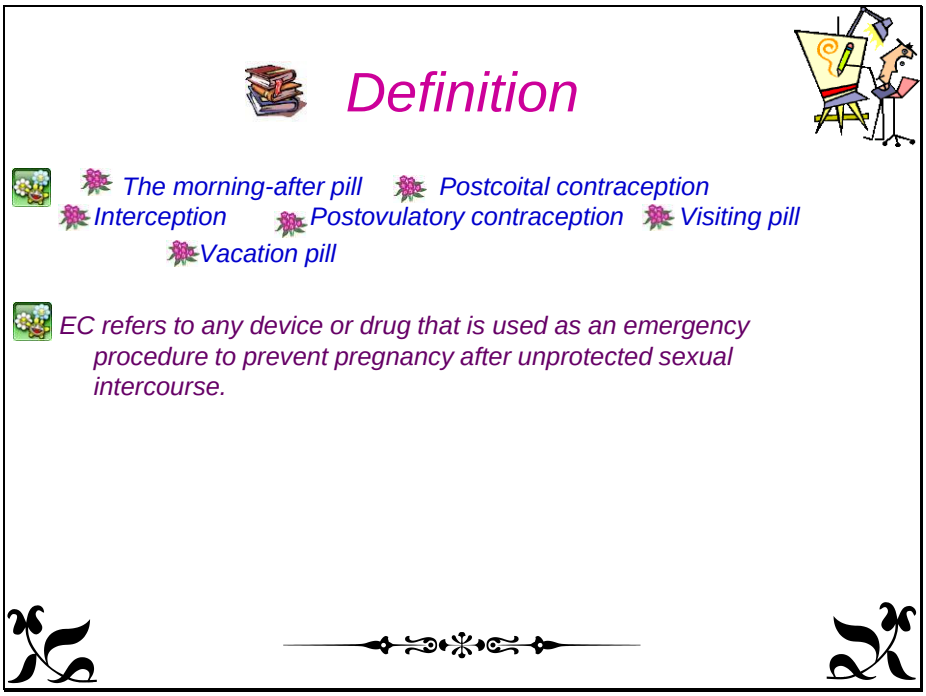


به طور کلی بارداری های ناخواسته یکی از مهم ترین مشکلات در نظام سلامت است که بروز آن هزینه های بسیاری را هم بر خانواده و هم برای جامعه به همراه خواهد داشت.

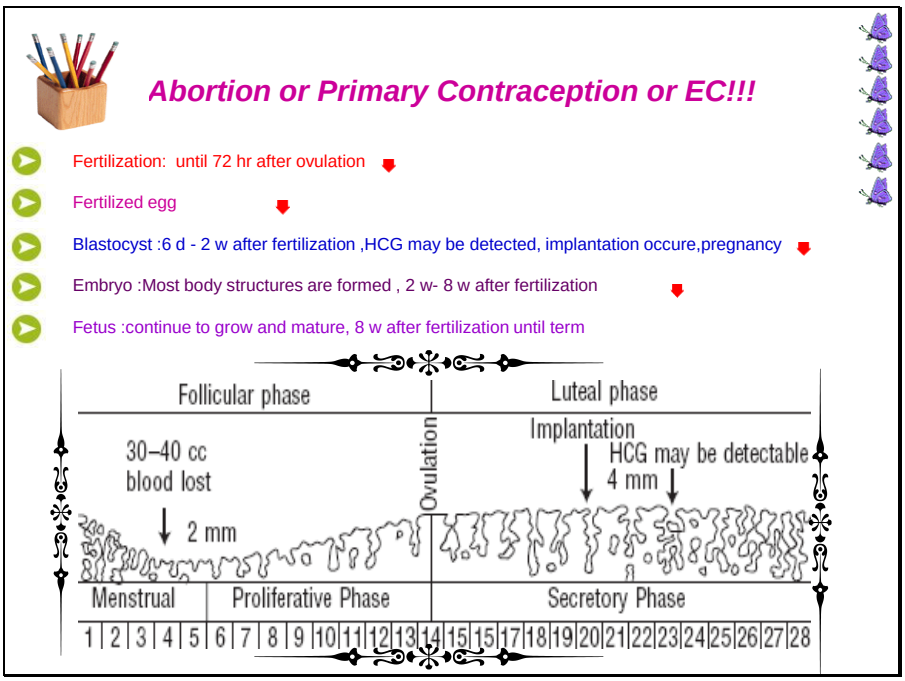
اگر فکر کنیم که بارداری ناخواسته در یک خانم که تحت درمان با دارویی نظیر متوتروکسات است و به دلیل یک intercourse محافظت نشده روی می دهد و یا در خانمی که به دلیل اختلالات manic تحت درمان با والپروات سدیم است روی دهد و احتمال تولد کودکی با malformation وجود دارد؛ به اهمیت abortion و یا emergency contraception پی خواهیم برد.

درصد بارداری های ناخواسته در ایران به طور دقیق مشخص نمی باشد ولی در آمریکا سالانه حدود۳/۵ میلیون مورد بارداری ناخواسته گزارش کرده اند.به نظر می رسد از این میان نصف افراد کنتراسپتیو های اولیه ی خود را به درستی مصرف نکرده اند.

اگر فردی بداند کهاروهای تحت عنوان کنتراسپتیوهای اورژانس را باید در چه زمان و با چه دوزی مصرف کند، احتمالا در حدود ۳/٤ موارد از بارداری جلوگیری می شود.



کنتراسپتیو اورژانس به یک متد و یا وسیله های اطلاق می شود (نظیر مصرف قرص های کنتراسپتیو، استفاده از IUD و...) که در فردی که intercourse محافظت نشده داشته باشد به کار رود. (در غالب موارد ما عدم استفاده ی صحیح از contraceptive اولیه راداریم.)



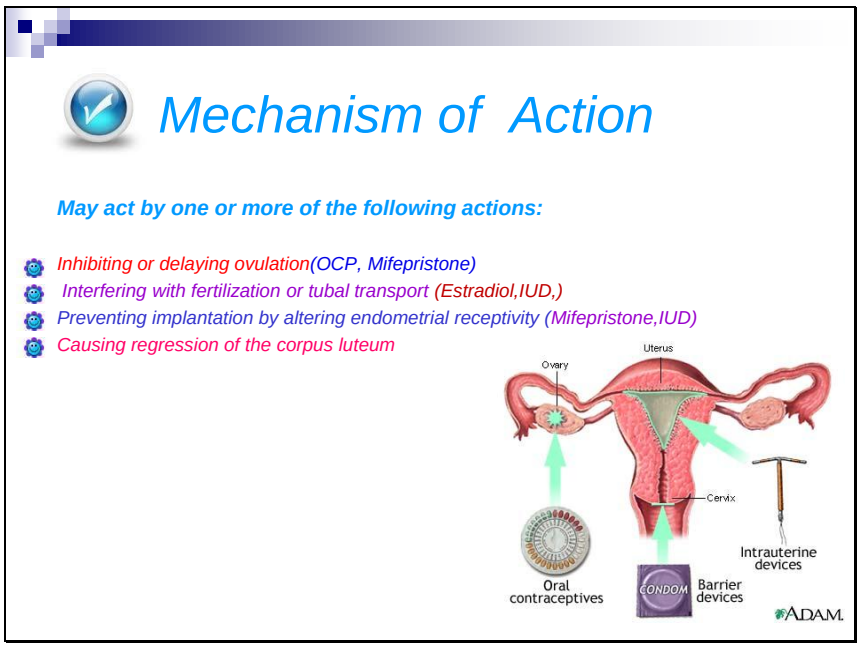
Abortion زمانی به کار می رود که pregnancy اتفاق افتاده باشد.

ما سیکل اتفاقات پس از intercourse را مرور می کنیم ودر نهایت می گوییم در چه زمانی pregnancy رخ داده است.

به طور کلی از زمان مقاربت تا زمانی که هنوز لانه گزینی انجام نشده است، کنتراسپتیوهای اورژانس دارای کاربرد می باشند و پیش ازآن (یعنی زمانی که فرد کلا می خواهد جلوگیری انجام دهد) انواع روش های مورد استفاده تحت عنوان کنتراسپتیو های اولیه می باشند. دوزی دارو ها در PC(primary contraceptive) خیلی متفاوت با EC(emergency contraceptive) می باشد.

معمولا تا زمان ۷۲ ساعت پس از ovulation بهترین زمان برای انجام fertilization می باشد.تخم بارور شده ۲ روز درلوله ی فالوپ باقی می ماند و شروع به تقسیم شدن می کند. پس از ۲ روز این تقسیم شدن ادامه پیدا می کند تا سلول تخم به سمت پایین لوله ی فالوپ و حفره ی رحم بیاید. به عبارتی توده ی سلولی ما در حین تقسیم شدن در حال حرکت است. پس از اینکه به رحم رسید تا ۳ روز در حفره ی رحم می ماند و در عین حال تقسیم می شود به طوری که حاصل توده ی سلولی با عنوان بلاستوسیت می باشد. تا روز ششم هنوز جایگزینی اتفاق نیافتاده است و به همین دلیل هنوز pregnancy روی نداده است. بنابراین بهترین زمانی که ما می توانیم از EC ها استفاده کنیم در ۵ روز اول پس از intercourse می باشد.

از زمانی که سلول تخم ما وارد مرحله ی بلاستوسیت شد تا ۲ هفته پس از آن وقت لازم است تا لانه گزینی انجام گیرد.از اینجا به بعد هر بحثی که پیش می آید مربوط به abortion است و از نظر درمان دارویی نیز متفاوت با EC می باشد.در مرحله ی رویانی که از هفته ی دوم تا هشتم پس از intercourse می باشد، اکثر ساختمان های بدن جنین شکل می گیرد و از هفته ی هشتم به بعد توده ی رویانی به جنین تبدیل شده و تا پایان بارداری به همین نام باقی می ماند و به تکاملات خود ادامه می دهد.



روش های EC ترکیبی از چند مکانیسم عمل می باشند.

۱. OCP های مورد استفاده (LD,HD و یاترکیباتی که فقط حاوی پروژسترون می باشند) یا ovulation را به تاخیر می اندازند و یا مانع از آن می شوند.

یکی دیگر از ترکیباتی که دقیقا همین مکانیسم اثر را دارد mifepristone است. یک ترکیب آنتی پروژسترونی است که هیچگاه به عنوان EC تایید FDA را نگرفت و در آمریکا هم استفاده نمی شود.تنها مصرف دارو در بارداری ، سقط می باشد. ما در ایران این دارو را نداریم و اگر هم باشد احتمالا داروی هلال احمری است. از آنجا که دارو مورد تایید FDA نبوده است، مطالعات زیادی در رابطه با آن انجام نشده است و دوز optimum دارو در EC هنوز مشخص نیست.

۲. ترکیبات استرادیول که خصوصا در OCP ها به ویژه در قرص های ترکیبی و یا در IUD وجود دارند، با fertilization در لوله ی فالوپ و یا ترانسپورت توبولی اسپرم و یا خود تخم ایجاد شده به سمت حفره ی رحمی تداخل دارند.

۳. تا زمانی که لانه گزینی رخ نداده است، بارداری اتفاق نیافتاده است و بنابراین یکسری از EC ها با جلوگیری از لانه گزینی، نقش خود را ایفا می کنند.از جمله ی این موارد می توان به Mifepristone و IUD اشاره کرد.

٤. یکسری از مکانیسم های دیگر هم ذکر شده اند مثلا مواردی که از پیشرفت جسم زرد جلوگیری می کنند و... .

Probability of pregnancy after unprotected intercourse by timing of coitus in a population of young couples in their mid-20s

3days before ovulation	15 percent
1or 2 days before ovulation	30 percent
day of ovulation	12 percent
1or 2 days after ovulation	Near zero

در این اسلاید احتمال بروز بارداری در یک intercourse محافظت نشده برای زوجی که هر دو در دهه ی سوم زندگیشان هستند، پس از ovulation ارائه شده است.

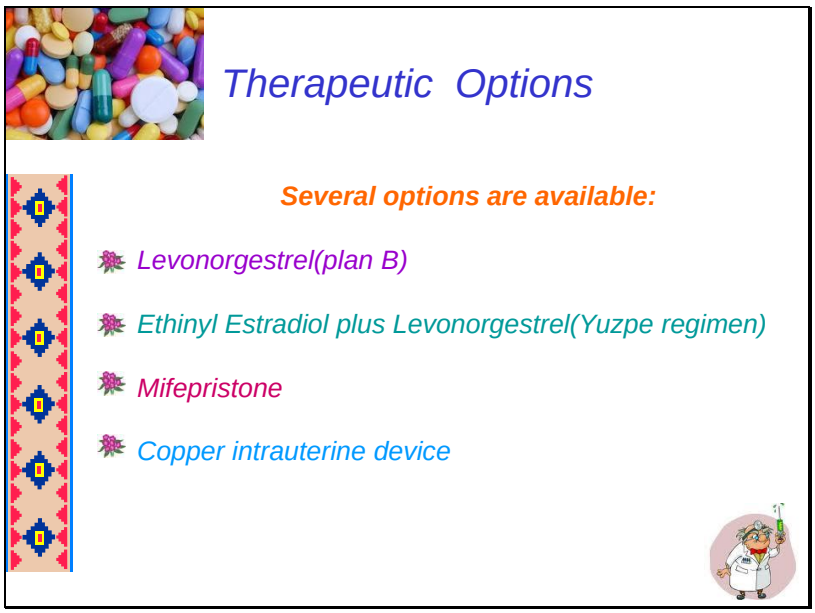
–اگر ۳ روز قبل از ovulation مقاربت رخ داده باشد، احتمال بارداری ۱۵ درصد است.

–بهترین زمان برای اینکه بارداری صورت بگیرد ۲–۱ روز قبل از ovulation است که حدودا در ۳۰ درصد موارد این احتمال می رود.

–اگر در روز ovulation مقاربت انجام گیرد احتمال باردار شدن ۱۲ درصد است.

–اگر۲–۱ روز پس از ovulation، مقاربت انجام گیرد تقریبا می توان گفت احتمال بارداری صفر خواهد بود.

نتیجه آن که می توان گفت بهترین زمان برای مقاربت و باردار شدن ، ۲–۱ روز قبل از تخمک گذاری و تا ۲ روز پس از آن می باشد. از آنجا که زمان تخمک گذاری در خانم ها دقیقا مشخص نیست بهترین زمان intercourse از روز ۱۲ تا ۱۹ سیکل قاعدگی می باشد.



٤ روش عمده به منظور EC وجود دارد. از این بین فقط Mifepristone دارای تایید FDA نیست و سایرین مورد تایید می باشند.

اولین روش مصرف ترکیباتی بودند که سطح استروژن خیلی بالایی داشتند. در حال حاضر از این روش ها استفاده نمی شود ولی در دهه ی ۱۹۹۰ از EC با دوزهای بالای استروژن استفاده می شده است. اما به دلیل عوارض زیادی که داشتند سعی شد تا در آنها تغییراتی ایجاد شود. از جمله این تغییرات کاهش دوز استروژنها و یا افزودن جزء پروژسترونی به این ترکیبات و یا مصرف ترکیبات پروژسترون به تنهایی بوده است. در نهایت با توجه به اصلاحات انجام شده ٤ روش زیر موجود است:

۱. این روش به plan B هم مشهور است. این روش شامل استفاده از ترکیباتی است که تنها دارای جزء پروژسترونی می باشند. از بین انواع این ترکیبات لوونورژسترول دارای تایید FDA می باشد.

۲. این روش شامل OCP های خوراکی که ترکیبی هستند، می باشد. این قرص ها حاوی اتینیل استرادیول و لوونورژسترول هستند.

ما در ایران یک package خاص که حاوی کنتراسپتیو اورژانس ترکیبی باشد، نداریم ولی در مورد لوونورژسترول یک package دو تایی قرص داریم که بهترین فرمولاسیون برای EC می باشد. در مورد قرص های ترکیبی ما از LD و HD استفاده می کنیم اما هیچ یک از این دو برای EC اختصاص نیافته است و ما مجبوریم با یکسری از تمهیدات (مثلا بگوییم این تعداد قرص را بخور) دارو را تجویز کنیم تا به دوز کنتراسپشن اورژانس برسیم.

۳.در مورد Mifepristone ، efficacy خیلی بالا است و تقریبا به ۱۰۰درصد می رسد. دوز optimum مشخص نشده است ولی اگر در ٥ روز اول پس از intercourse به مقدار ٦۰۰ میلی گرمsingle dose مصرف شود تقریبا ۱۰۰ درصد efficacy دارد.

٤. در نهایت استفاده از IUDمطرح می شود.

لوونورژسترول در مقایسه با قرص های ترکیبی دارای efficacy بالاتری است.قرص های ترکیبی اگر در زمان درست و مناسب خودشان مصرف شوند دارای ۸۰-۷۵ درصد efficacy می باشند ولی در مورد لوونورژسترول این مقدار برابر با ۹۰-۸۹ درصد می باشد. از طرفی لوونورژسترول دارای جزء استروژنی نمی باشد و بنابراین خیلی از عوارض جانبی ناشی از استروژن را ندارد.

مزیت لوونورژسترول نسبت به IUD آن است که: IUD یک وسیله است و کسی که قرار است آن را در داخل رحم بگذارد بایستی expert باشد اما بیمار خودش لوونورژسترول را مصرف می کند. از نظر قیمت هم لوونورژسترول خیلی ارزان تر است. همین طور عوارض جانبی در IUD بیشتر است و احتمال هموراژی و بیرون زدگی با آن وجود دارد.

مزیت Mifepristone نسبت به لوونورژسترول آن است که: efficacy آن خیلی بالاتر است ولی چون FDA-approve ندارد، هیچ وقت دوزmax آن مشخص نمی باشد. از طرفی اطمینانی که ما از لوونورژسترول داریم خیلی بیشتر است.

Levonorgestrel

- 0.75 mg given twice, 12 hours apart, or plan B :1.5 mg single dose (not FDA approved)
- Single dose or split dose?
- 12 hour or 24 hour interval?

مصرف لوونورژسترول به صورت ۰.۷۵ میلی گرم دو بار در روز مورد تایید FDA می باشد. مطالعات نشان می دهند که بر خلاف تصور ما (که اگر دوز را یک جا بدهیم عوارض افزایش پیدا می کند و یا اینکه اگر یک جا دارو بدهیم اثرات دارو افزایش پیدا می کند) اگر دارو یک جا داده شود efficacy برابر با زمانی است که قرص ها جداگانه مصرف شود و همین طور عوارض جانبی هم در مصرف همزمان دارو زیاد نخواهد شد.

در یکسری از افراد بهتر است که بگوییم دوز دارو devided مصرف شود نظیر افرادی که داروهای ضدتشنج استفاده می کنند و یا هر داروی دیگری که با OCP ها دارای تداخل می باشد و سطح خونی OCP ها را پایین می آورد. متخصصین بالینی می گویند در افرادی که داروهای ذکر شده به خصوص ضد تشنج ها(که بیشترین تداخل در این مورد وجود دارد) را مصرف می کنند، برای افزایش efficacy دارو منقسم داده شود چون دوز یک جا باعث کاهش سریعتر سطح سرمی OCP ها به دلیل افزایش در سرعت متابولیسم می شود.

مسئله ی دیگر آن است که فردی دارو را به صورت ۲ دوز منقسم استفاده کرده است ولی دوز دوم با دوز اول بیش از ۱۲ ساعت (مثلا ۱۳ ساعت) فاصله پیدا کرده است.آیا در چنین حالتی efficacy دارو کاهش یافته است؟ مطالعات نشان داده اند که فاصله ی ۱۲ ساعت و ۲٤ ساعت دو دوز از یکدیگر تفاوتی ندارند. بنابراین در افرادی که در طی ۲٤ ساعت ممکن است intercourse های متعدد بیشتری داشته باشند، فاصله ی ۲٤ ساعت دو دوز از یکدیگر مطلوب تر است و اثرات protective بهتری را دارا خواهد بود.

همان طور که گفته شد داروهای حاوی استروژن و پروژسترون efficacy کمتر و عوارض بالاتری دارند ولی این دو هرگز باعث نشده است که در ایران و سایر نقاط جهان مصرف این ترکیبات قطع شود به این دلیل که هر دو در دسترس هستند.

دوز اثبات شده از لوونورژسترول و اتینیل استرادیول را در اسلاید بالا مشاهده می کنید.

قرص های LD حاوی ۱۵۰ میکروگرم لوونورژسترول و ۳۰ میکروگرم اتینیل استرادیول می باشد.دوز EC آنها ٤ قرص در هر ۱۲ ساعت می باشد.بر طبق دوز اثبات شده ما باید روزانه ۲۰۰ میکروگرم اتینیل استرادیول و ۱ میلی گرم لوونورژسترول به بیمار بدهیم ولی در تجویز LD به صورت فوق فرد در روز ۲٤۰ میکروگرم اتینیل استرادیول و ۱۲۰۰ میکروگرم لوونورژسترول می گیرد و در نتیجه فرد ٤۰ میکروگرم اتینیل استرادیول و ۲۰۰ میکروگرم لوونورژسترول بیش از حد نیاز مصرف کرده است.

در مورد HD گفته می شود که به منظور EC بایستی ۲ قرص هر ۱۲ ساعت مصرف شود و با محاسبه دیده می شود که این مقدار HD دقیقا برابر با۱۰۰ میکروگرم اتینیل استرادیول و ۰.۵ میلی گرم لوونورژسترول هر ۱۲ ساعت یعنی دوز اثبات شده می باشد. بنابراین زمانی که بیمار عنوان می کند که در حالت اورژانس مصرف HD برایش سازگارتر است می توان گفت به دلیل دوز بالاتر LD در مقایسه با HD می باشد.

Copper Intrauterine Device

- Advantages :
  - continuing contraception after the initial event
  - it is more effective than oral regimens(*Over 90 %*)
- The device must be inserted within five days of unprotected intercourse. It can be removed after a woman's next menstrual period or left in place for up to 10 years as a continual birth control system
- No patients with STD : Pelvic inflammatory disease
- Hypermenorrhea,Expulsion,Perforation(<0.1%)

مزیت IUD:

۱. تمامی قرص ها را تا ۵ روز پس از intercourse بیشتر نمی توان تجویز کرد ولیکن IUD را تا ۲ هفته پس از intercourse هم می توان به دلیل خصوصیت infertilization تجویز کرد.

۲. علاوه بر اینکه IUD در این زمان خاص به عنوان کنتراسپتیو اورژانس عمل می کند، در فردی که تمایل به باقی ماندن IUD در رحم دارد می تواند تا ۱۰ سال به عنوان یک کنتراسپتیو اولیه در رحم باقی بماند.

۳. IUD دارای efficacy بالایی می باشد به این معنی که دارای بیش از ۹۰ درصد efficacy در مقایسه با قرص های خوراکی می باشد.

منع مصرف IUD در افرادی است که عفونت های تناسلی نظیر عفونت پنوموکوک و یا سوزاک و... دارند به این دلیل که در این افراد مصرف IUD ریسک ابتلا به pelvic inflammatory disease را بالا می برد.

Timing

- EC is offered, when indicated, without regard to day of the menstrual cycle due to uncertainty in timing of ovulation.
- Oral drugs for EC appear to have efficacy up to 120 hours after intercourse
- Insertion of a copper intrauterine contraceptive is considered the best way to prevent pregnancy in women who seek emergency contraception more than 120 hours after unprotected intercourse(postfertilization).

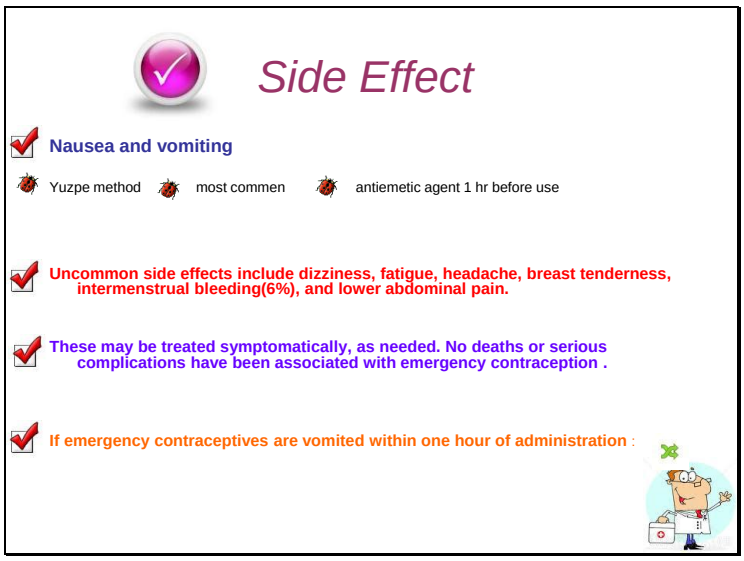
همیشه یک رابطه ی خطی ولی معکوس میان زمان مصرف قرص و زمان intercourse وجود دارد و هر قدر که از زمان مقاربت بیشتر گذشته باشد، efficacy دارو کاهش پیدا می کند.

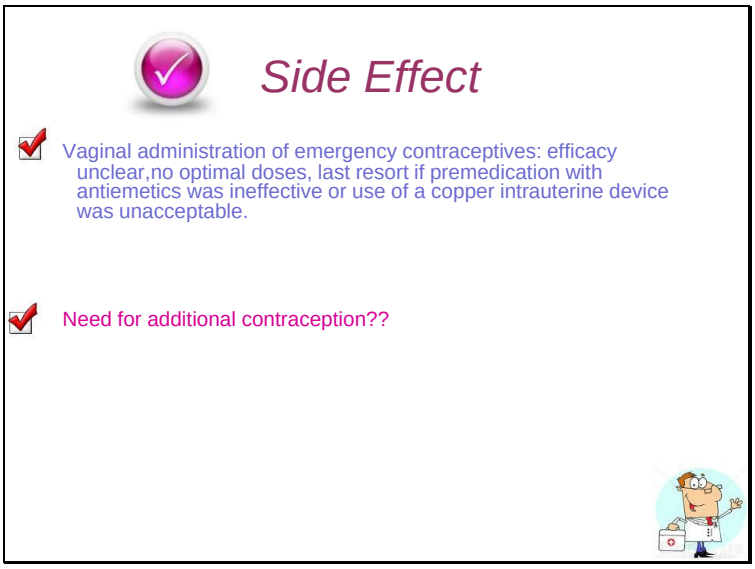
نکته ی دیگر این است که زمانی که می خواهیم یک کنتراسپتیو اورژانس تجویز کنیم نباید پرسید که فرد در چه زمانی از سیکل قاعدگی است. زمان تجویز در ایده ال ترین حالت ممکن در ۷۲ ساعت اول است اما در صورتی که در این فاصله مصرف نشود تا ۵ روز هم میتوان از قرص و یا سایر متدها استفاده کرد. پس از ۵ روز هیچ یک از موارد خوراکی موثر نبوده و فرد باید از IUD استفاده کند. در مورد IUD نیز اگر بیش از ۲ هفته گذشته باشد، دیگر روش موثری نخواهد بود.

Postcoital contraceptive methods

Method	Dose	Reported efficacy
Levonorgestrel	0.75 mg given twice, 12 hours apart, or plan B :1.5 mg single dose (not FDA approved)	89 %
Ethinyl Estradiol plus Levonorgestrel	100 µg ES + 0.5 mg L, each given twice, 12 hours apart	75-80%
Mifepristone	Single 600 mg dose	100%
Copper intrauterine device	Inserted within 120 hours after intercourse	Over 90 %

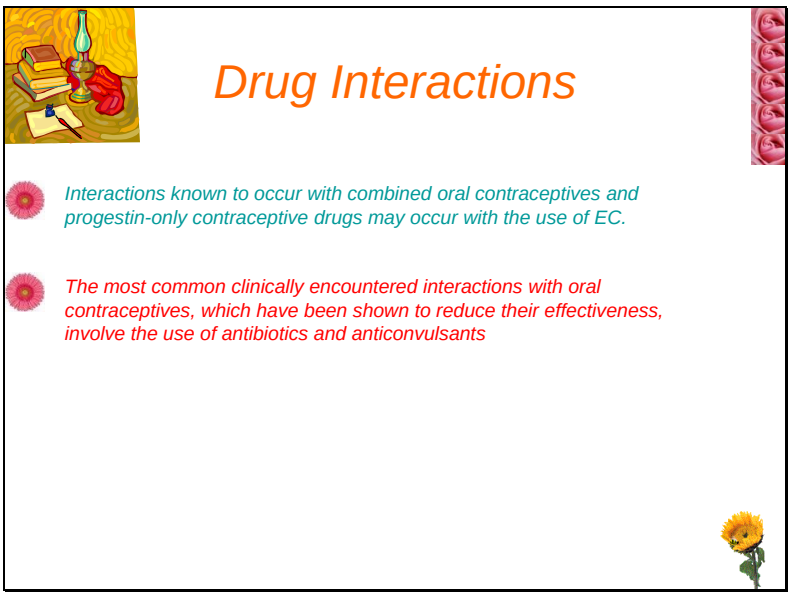
اگر IUD بین ۵ روز تا ۲ هفته مورد استفاده قرار گیرد، efficacy اش از ۹۰ درصد کاهش می یابد.



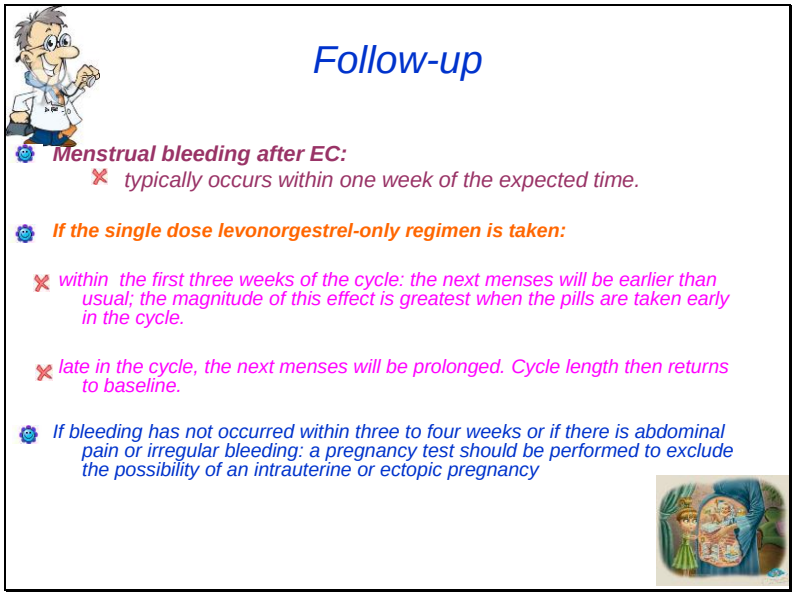


عوارض ذکر شده در این اسلاید مربوط به قرص های خوراکی است. بین رژیم LD,HD و رژیم لوونورژسترول، در مورد قرص های ترکیبی عوارض خیلی بیشتر است. شایع ترین عوارض تهوع، استفراغ است. اگر تا یک ساعت پس از مصرف دارو تهوع منجر به استفراغ شود دوز دارو باید تجدید شود و اگر این استفراغ از یک ساعت پس از مصرف دارو به بعد باشد نیازی به تجدید دوز نمی باشد. می توان به بیمار توصیه کرد که یک ساعت پیش از مصرف دارو plasil مصرف کند. این مورد بیشتر در رژیم قرص های ترکیبی پیش می آید.

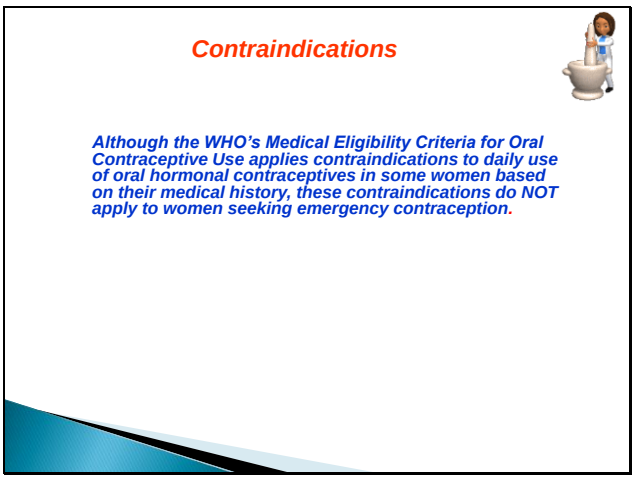
عوارض دیگری که چندان هم شایع نیستند نیز وجود دارد اما به طور کلی می توان گفت این دارو ها دارای عارضه ی خیلی خطرناک و کشنده ای نمی باشند. این عوارض عبارتند از خستگی، سردرد، breast tenderness و یا خونریزی بین سیکل های قاعدگی که با گذشت ۲ یا ۳ سیکل از مصرف دارو بهبود می یابد.



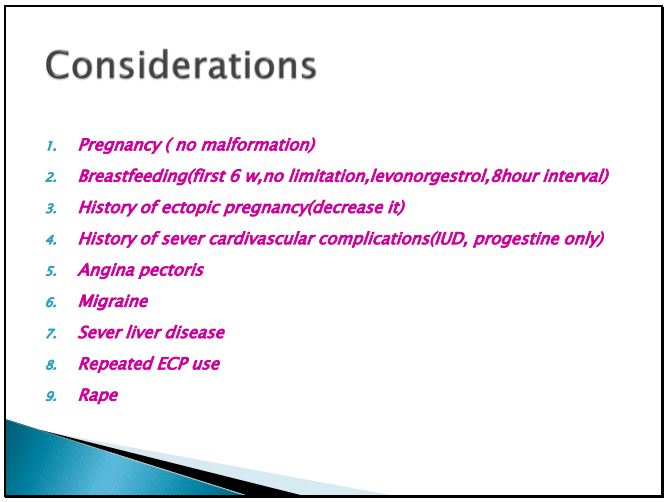
این داروها همان داروهای کنتراسپتیو اولیه هستند و تداخلات ایشان با داروهای دیگر نیز به همان شکل است بنابراین اگر فردی داروی ضدتشنج و یا آنتی بیوتیک مصرف می کند، بهتر است از روش های دیگر غیر از روش های خوراکی استفاده کند و یا اینکه به فرد هشدار داده شود که اثر کنتراسپتیو خوراکی با داروهایی که مصرف می کند، کاهش می یابد و ممکن است بارداری احتمالی رخ دهد.



در هنگام مصرف LD,HD زمان سیکل بعدی ممکن است حدود یک هفته دیرتر از موعد مورد انتظار باشد. در مورد لوونورژسترول ۲ حالت وجود دارد: اگر دارو در ۳ هفته اول سیکل مصرف شده باشد معمولا قاعدگی زودتر از زمان مورد انتظار رخ می دهد و اگر دارو در اواخر سیکل مصرف شود عکس آن رخ می دهد.پس بایستی به بیمار هشدار داد که اگر بعد از ۳ یا ٤ هفته، mense رخ نداد احتمال وقوع حاملگی و یا ectopic pregnancy وجود دارد و فرد باید تست بارداری داده و یا به پزشک مراجعه کند.



در افرادی که کنترااندیکاسیون مصرف داروهای کنتراسپتیو اولیه را دارند، نظیر افراد مبتلا به strock ، ترومبوآمبولی و... می توان با احتیاط روش های خوراکی کنتراسپشن اورژانس را پیشنهاد کرد.



۱. حاملگی: اگر به هر دلیل بارداری رخ داده باشد به این دلیل که در زمان مصرف دارو هنوز pregnancy روی نداده و ارگانوژنز انجام نگرفته است، تا به حال malformation گزارش نشده است.

۲. شیر دهی: در ٦ ماه اول کودک اگر شیردهی به صورت صحیح انجام گیرد مادر باردار نمی شود ولی در صورتی که مادر احیانا تمایل به مصرف کنتراسپشن اورژانس دارد، نباید ترکیبات حاوی استروژن مصرف کند و می تواند از لوونورژسترول استفاده کند ولی باید بین مصرف قرص و زمان شیردهی ۸ ساعت فاصله باشد.

۳. با این داروها احتمال وقوع ectopic pregnancy کاهش می یابد.

در مواردی که فرد بیماری هایی نظیر بیماری قلبی-عروقی، فشارخون بالا، میگرن و... دارد؛ بهتر است از روش هایی استفاده کند که این بیماری ها را تشدید نمی کنند نظیر داروهای فاقد استروژن مثل لوونورژسترول و یاIUD.

سوره مومنون آیات 12- 14

وما انسان را از عصاره اي از گل آفريديم12-پس اورا نطفه اي در قرارگاه مكين (رحم) قراردادیم 13-پس نطفه را به بصورت علقه (خون بسته شده)و علقه را به صورت مضغه (چيزي شبيه گوشت جويده شده)و مضغه را بصورت استخوان هايي در آورديم و بر استخوانها گوشت پوشانيديم سپس آنرا آفرينش تازه اي بخشيديم پس بزرگ و پربركت است خدايي كه بهترين آفرينندگان است14

فتوای آیات عظام امام خمینی ، خامنه ای ، مکارم شیرازی درباره سقط جنین

- حضرت امام خمینی(ره): سقط جنین بعد از ولوج روح به هیچ وجه جایز نیست و قبل از ولوج روح اگر ماندن آن باعث خطر جانی و ضرر غیرقابل تحمل برای مادر باشد اشکال ندارد.
- مقام معظم رهبری: سقط جنین حتی قبل از ولوج روح جایز نیست ؛ مگر این که قبل از روح پیدا کردن ، ماندن آن برای مادر خطر جانی داشته باشد که در صورت تشخیص پزشک مورد وثوق در این صورت اشکال ندارد.
- آیت‌اللّه‌مکارم شیرازی: سقط جنین در هیچ مورد جایز نیست ، مگر در موارد ضرورت ؛ مثلاً هرگاه مراحل ابتدایی جنین باشد و جنین به صورت انسان کامل در نیامده باشد و باقی ماندن جنین برای جان مادر خطر داشته باشد و یا باقی ماندن جنین در آن حالت و پس از تولد نقص آن باعث عسر و حرج شدید برای پدر و مادر گردد ، سقط در این صورت مانعی ندارد ولی احتیاط این است که دیه آن را بدهند ، (استفتاآت جدید ، ص 452).

فتوای آیات عظام صانعی ، فاضل لنکرانی ، سیستانی درباره سقط جنین

- آیت‌اللّه‌صانعی: سقط جنین مطلق حرام است (یعنی چه قبل از روح پیدا کردن و چه بعد از آن ، لکن برای رفع خطر از مادر با توجه به نظر کارشناسی و حرج غیرقابل تحمل در صورتی که هنوز روح پیدا نکرده ، نمی‌توان گفت حرام است ، (مجمع‌المسائل ، ص 463).
- آیت‌اللّه‌فاضل لنکرانی: اسقاط جنین بعد از ولوج روح (یعنی بعد از این که جنین روح پیدا کرد) که معمولاً بعد از تمام شدن چهارماهگی است) به هیچ وجه و در هیچ حال جایز نیست و قبل از ولوج روح نیز جایز نمی‌باشد ؛ مگر این که جان مادر در معرض خطر باشد یا بقای جنین منجر به بیماری غیرقابل تحمل مادر شود که با احراز یکی از این دو امر ، اسقاط مانعی ندارد ، (جامع‌المسائل ، ص 490).
- آیت‌اللّه‌سیستانی: سقط جنین بعد از ولوج روح (یعنی از چهارماهگی به بعد) به هیچ وجه جایز نیست ؛ اما قبل از ولوج روح در صورتی که ضرورت ایجاب کند (یعنی برای جان مادر خطر داشته باشد) و یا مستلزم عسر و حرج شدید باشد مثل این که بچه ناقص‌الخلقه متولد می‌شود و بزرگ کردن آن برای مادر و پدر موجب عسر و حرج شدید است ، در این صورت اشکال ندارد ولی کسی که سقط می‌کند باید دیه شرعی آن را بدهد.

سقط دارای دو حالت است: سقط عمد در شرایطی است که فرد intercourse محافظت نشده ای را انجام داده است و بچه نمی خواهد ولی هیچ یک از شرایط خاص مد نظر پزشکی قانونی نه در خود فرد و نه در جنین وجود ندارد که مجوز پزشکی قانونی را بگیرد و بنابراین براساس اینکه جنین در مراحل نطفه، علقه، مضغه و... باشد فرد باید دیه ای بپردازد و معمولا پرداخت کننده ی دیه هم کسی است که سقط را انجام می دهد یعنی پزشک. اما اگر فرد به هر دلیلی نظیر در خطر بودن جان مادر و یا هرگونه احتمالی مبنی یر اینکه در صورتی که کودک به دنیا بیاید عسر شدیدی را بر خانواده وارد می کند اقدام کند، پزشک نامه نوشته و پزشکی قانونی آنرا با لیست بلندبالای خود مطابقت داده و اجازه به سقط می دهد. به عنوان مثال یکی از این موارد آن است که کودک جابجایی عروق بزرگ داشته و جراحان مطمئن باشند که پس از به دنیا آمدن کودک با جراحی امکان بهبود وجود ندارد و یا مثلا مادر MS پیشرونده دارد و با ادامه ی بارداری روند بیماری بدتر خواهد شد. در چنین شرایطی اجازه برای سقط صادر می شود ولی معمولا از نظر فقهی زمان آن تا وقتی است که روح ولوج پیدا نکرده باشد که معمولا برابر با ٤ ماهگی و یا ١٦ هفتگی است. پزشکی قانونی تا ١٨ هفتگی را هم اجازه به سقط می دهد ولی بعد از آن فقط در شرایطی که جان مادر در خطر باشد اجازه به سقط داده می شود و اگر هر گونه abnormality در جنین دیده شود، اجازه ی سقط داده نمی شود.

دیه سقط جنین در اسلام

- استخوان بندی شده باشد (هفته 8 تا 12 بعد از آخرین قاعدگي)، دیه‌اش 80دینار است ،
- پس از آن که گوشت بر آن روئیده شد و خلقت آن کامل شد ولی هنوز روح در او دمیده نشده (هفته 12 تا 16بعد از آخرین قاعدگي)دیه‌اش 100دینار است.
- هنگامی که روح در او دمیده شد دیه‌اش یا 1000دینار است - برابر دیه یک انسان کامل- یا 100شتر و یا 200گاو و یا 200 حله یمنی یا 1000گوسفند و یا 10هزار درهم که هرکدام را بپردازند صحیح است.

حکم سازمان نظام پزشکی در مورد سقط درمانی

- طبق قوانین سازمان نظام پزشکی سقط درمانی با تشخیص قطعی 3 پزشک و تأیید پزشکی قانونی مبنی بر بیماری جنین و یا بیماری مادر مجاز بوده و اقدام به عمل مشمول ماده 624 قانون مجازات اسلامی مصوب 8/5/70 مجلس شورای اسلامی با این مضمون مي گردد

" اگرطبیب یا ماما یا داروفروش و اشخاصی که به عنوان طبابت یا مامایی یا جراحی یا داروفروشی اقدام می کنند وسایل سقط جنین فراهم سازند ویا مباشرت به اسقاط جنین نمایند به حبس از دو تا پنج سال محکوم خواهند شد و حکم به پرداخت دیه مطابق مقررات مربوط صورت خواهد پذیرفت"

- مدارك لازم جهت تحویل داروي پروستاگلاندین:
- اصل نسخه پزشك متخصص زنان و زایمان
- اصل سونوگرافي (گزارش + عکس) مبني بر عدم تشکیل جنین یا عدم وجود ضربان قلب در جنین با مهر متخصص رادیولوژیست یا متخصص زنان و زایمان

قبل از ٤ ماهگی جنسیت اصلا مطرح نیست و بین دختر و پسر کاملا یکسان است ولی اگر پس از ٤ ماهگی سقط انجام گیرد دیه ی یک انسان کامل و در مورد دختر نصف پسر می باشد.