الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق - كلية الطب البشري
قسم التوليد وأمراض النساء

العقم الأنثوي

من الألف إلى الياء .....

إشراف
الأستاذ الدكتور هيثم عباسي
رئيس قسم التوليد وأمراض النساء

إعداد
مجموعة من طلاب الدراسات العليا

دمشق 2023

إشراف

أ.د هيثم عباسي

أ.د وائل نصار

أ.د بشار الكردي

أ.د مروان الزيات

أ.د صلاح شيخة

أ.د جميل طالب

أ.د محمد نذير ياسمينه

أ.د خالد مرعشلي

أ.د عزام أبو طوق

أ.د ريم ديب

فريق التدقيق

د. علي ابراهيم

د. إمار أبو مغضب

د. وسام طيفور

د. رغد عرفات

د. هبة العلي

د. ريم الضاهر

د. علي ديب

د. أسماء عزام

د. تمارا بيرام

د. خليل الجنيدي

د. جودي نعامه

فريق الإعداد

د. علي ابراهيم

د. إمار أبو مغضب

د.صفاء محفوض

د. علي صالح

د. زينة شيخ زين

د. فاطمة قطيع

د. لورين الكسابرة

د. مجد صباغ

د. مرام بعلولي

د. نور موصلي

د. محمود علوش

د. ابراهيم الجوابرة

د. سناء العبد الله

د. أسيل السويركي

د. وسام طيفور

د. جان العلي

د. علي رباح

د. ايلدا قنبور

د. تيماء جباخنجي

د. سعد الفتوى

د. صالح الحبيب

د. يوسف الشيخ

د. عثمان العجل

د. يارا قطيش

د. ياسمين عصفور

د. رحاب سكر

د. ايمان شباره

د. عبير نوح

د. رشا المنشف

د. فادي الحلاق

د. رغد عرفات

د. ريم الضاهر

د. ربا نوى

د. كريستين القبق

د. شامان حديد

د. سارة جنيات

د. ليلى حداد

د. مها عليشان الخلف

د. هبة العلي

د. هبة بردان

الجمع والتنسيق

د. علي ابراهيم

د. إمار أبو مغضب

تصميم الغلاف

د. علي ابراهيم

كلمة المؤلف

أبنائي الطلبة أطباء الغد

نشعر بسرور غامر عندما نترك بين ايديكم هذا الكتاب الذي بُذل فيه جهود متميزة ضمن إطار عمل جماعي راقٍ ومهني.

لطالما اتسمت مهنتنا بالأمانه العلمية والإخلاص والشرف لأنها رسالة نؤديها خدمة للانسان في أثمن مايمتلك وهي صحته.

يبحث هذا الكتاب في مسارات حديثة وجديدة نواكبها ونعمل عليها فيما يخص العقم الانثوي ضمن دراسة أكاديمية بحثية تفتح لكم آفاقا تخصصية في هذا المجال مستقبلا وفي جامعتنا العريقة وبعزيمة وعقل ابنائنا النجباء لنكون قبلة للاخرين ومثالاً للعالم بتطور وارتقاء الطبيب السوري.

أدعو لكم ولي بالتوفيق .

الأستاذ الدكتور

هيثم وليد عباسي

رئيس قسم التوليد وأمراض النساء

دمشق 2023-2-27

فهرس المحتويات

الفصل الأول فيزيولوجيا الهرمونات والدورة الطمثية 5

الفصل الثاني لمحة عامة عن نقص الخصوبة 42

الفصل الثالث تأثير نمط الحياة على الإخصاب 53

الفصل الرابع أسباب العقم الأنثوي 61

الفصل الخامس تقييم مريضة العقم الأنثوي 81

الفصل السادس العقم غير المفسّر 99

الفصل السابع متلازمة المبيض متعدد الكيسات ونقص الخصوبة 107

الفصل الثامن داء البطانة الرحمية الهاجرة والعقم 118

الفصل التاسع حقن السائل بالبوق Hydrotubation 126

الفصل العاشر دور صورة الرحم والملحقات الظليلة وتنظير البطن في تشخيص العقم 136

الفصل الحادي عشر تحسين الخصوبة لدى الأزواج الذين يخططون للحمل 194

الفصل الثاني عشر لمحة عامة عن تحريض الاباضة 203

الفصل الثالث عشر تحريض الإباضة بالكلوميفين سيترات 217

الفصل الرابع عشر تحريض الإباضة بالليتروزول 227

الفصل الخامس عشر التحريض بموجهات القند 238

الفصل السادس عشر الحقن داخل الرحم 250

الفصل السابع عشر الإخصاب في الزجاج –In-vitro Fertilization 260

الفصل الثامن عشر حقن النطفة داخل سيتوبلازما البويضة ICSI 269

الفصل التاسع عشر حقن قصور المبيض الباكر 281

الفصل العشرون استخدام البلازما الغنية بالصفيحات في علاج العقم 290

الفصل الحادي والعشرون الخوارزميات السريرية 299

الفصل الثاني والعشرون العوامل النفسيّة والعقم 314

إشراف : أ.د هيثم عباسي

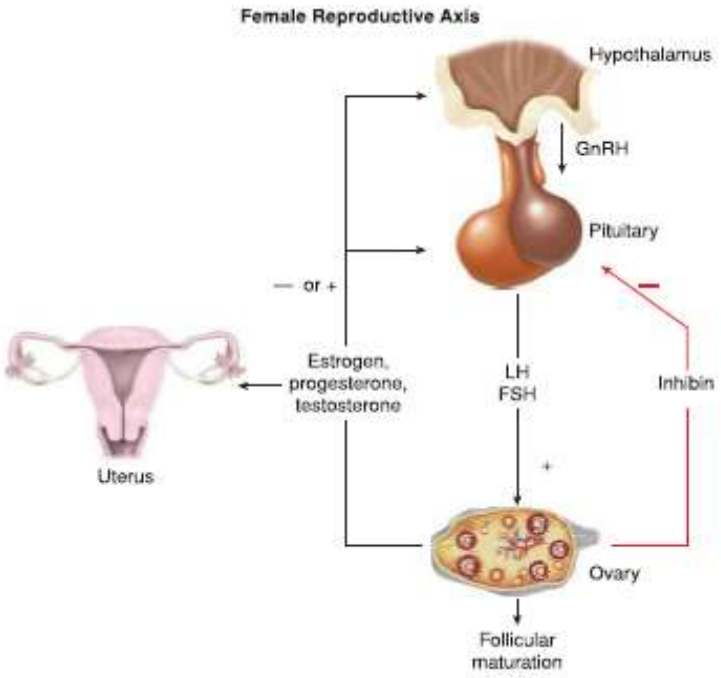
إعداد : د. علي ابراهيم د. إمار أبو مغضب

فيزيولوجيا الهرمونات

مقدمة

ينشأ التحكم في المحور التناسلي في منطقة **الوطاء** وذلك عبر التحرير **النبضي** الدوري للهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية **GnRH**.

استجابة لـ GnRH (والذي يسمى أيضًا LHRH) ، تطلق الغدة النخامية نبضات من **الهرمون الملوتن (LH) والهرمون المنبه للجريب (FSH)** في الدوران، ثم تحفز هذه الهرمونات إنتاج الغدد التناسلية لمجموعة متنوعة من الهرمونات مثل **الاستراديول ، البروجسترون ، الانهيبين، والتستوستيرون** التي تلعب دورًا مهمًا في تنظيم التكاثر.



الشكل 1.1 المحور الهرموني

الهرمون المطلق لحاثات الأقناد GnRH

GnRHهو ببتيد عشاري **له نصف عمر < 10 دقائق.**

يفرز من **النواة المقوسة** ويصل إلى النخامة الامامية عبر الاوعية البابية النخامية حيث يحفز الخلايا النخامية الامامية لافراز FSH و LH.

يفرز GnRH بشكل نبضي مرة كل 60 –90 دقيقة ويختلف تواتره حسب مراحل الدورة الطمثية، في حين يؤدي الاعطاء المستمر الى انقاص حساسية المستقبلات في الخلايا النخامية المفرزة لموجهات القند وبالتالي تثبيط افراز FSHو LH.

وبالتالي فإن **الاعطاء النبضي ل GnRHضروري لتفعيل وصيانة مستقبلاته.**

ويستفاد من هذه الخاصية سريريًا عن طريق إعطاء شادات GnRH طويلة المفعول لعلاج الحالات التي تعتمد على الستيروئيدات مثل الانتباذ البطاني الرحمي ، الورم العضلي الأملس ، البلوغ المبكر ، سرطان الثدي ، وسرطان البروستات.

حيث تتنافس هذه الشادات مع GnRH الداخلي عند المستقبل وبالتالي تخفض إفراز الغونادوتروبين (حاثات القند)، وهذا بدوره يقلل من مستويات الستيروئيد الجنسي في المبيض.

تم إنشاء العديد من شادات ومعاكسات GnRHعن طريق إدخال تعديلات على الأحماض الأمينية داخل التسلسل الأصلي لل GnRH.

يؤدي التغيير في الجلايسين في الموضع 6 إلى تأثير شاد مع نصف عمر أطول.

في المقابل، تؤدي التغييرات في المواضع 1 و 2 و 3 الى تثبيط تنشيط مستقبل GnRH، ومن الأمثلة على هذه المعاكسات cetrorelix و ganirelix.

في الآونة الأخيرة تمت الموافقة على معاكس GnRH التساعي الببتيد الذي يعطى عن طريق الفم " elagolix" في الولايات المتحدة من أجل علاج الآلام المرتبطة بالانتباذ البطاني الرحمي.

يوجد لدى البشر شكلين من GnRH يطلق عليهما GnRH I وGnRH II.

يختلف الببتيد GnRH II عن نمط التعبير الكلاسيكي لل GnRHكما يختلف في تنشيط المستقبلات.

تحرير GNRH:

هناك عدة عناصر ضرورية للتحرير الطبيعي لل GnRH وهي :

1- هجرة الخلايا العصبية الإفرازية عبر الطريق الصحيح إلى الموقع الصحيح في الجنين النامي.
2- حدوث الإفراز بطريقة نبضية استجابة للمدخلات العصبية الصماوية والستيروئيدات الجنسية.

الهجرة الجنينية للعصبونات المفرزة لGNRH:

تنشأ العصبونات المفرزة ل GNRH في الجنين النامي من مجموعة الخلايا الظهارية في اللويحة الشمية خارج الجهاز العصبي المركزي، ثم تهاجر الخلايا العصبية إلى البصلة الشمية والجهاز الشمي قبل انتقالها إلى منطقة النواة المقوسة وحول البصرية في الوطاء

الهجرة هي سمة أساسية لتطوير عصبونات GnRH ، حيث تم تأكيد الدور الحاسم لها في البشر عند دراسة الجنين البشري المجهض المصاب بمتلازمة كالمان.

أنوسمين -1 : هو بروتين مشفر بواسطة جين KAL1 المسؤول عن متلازمة كالمان المرتبطة بـ X ويلعب دورًا في هجرة الخلايا العصبية المفرزة لل GnRH.

يلعب **مستقبل عامل نمو الخلايا الليفية 1 (FGFR1)** دورًا أيضًا في هجرة الخلايا العصبية المفرزة لل GnRH، لذا فإن الطفرات في FGFR1 ورابطه FGF8 تترافق بمتلازمة كالمان.

إفراز GNRH النبضي:

تنتهي بعض محاور عصبونات GnRHعلى أجسام الخلايا العصبية الأخرى، مما يشير إلى آلية للتحكم في تنسيق النبض، كما تستمر عصبونات GnRH الخاملة في المختبر بإطلاق GnRH بطريقة نبضية ، مما يشير إلى وجود **مولد نبض وطائي داخلي**.

هناك العديد من النواقل والهرمونات العصبية التي تلعب دورًا في التحكم في إفراز GnRH، بما في ذلك الكاتيكولامينات ، الأفيونات ، الببتيد العصبي Y، الغالانين ، CRH، كيسبيبتين ، نيوروكينين ب ، دينورفين ، وبرولاكتين ، وكذلك الستيروئيدات القندية.

يوجد مستقبلات للاستروجين في الخلايا المجاورة للوطاء ويحتمل أن لها دور في نقل التلقيم الراجع للستروئيدات الجنسية إلى العصبونات الوطائية المفرزة ل GnRH.

جين GPR54 الذي يرمز مستقبلات الكيسبيتين المقترن بالبروتين G له دور مهم في الافراز الوطائي لل GnRH، لذا تؤدي الطفرات في هذا الجين والرابطة الخاصة به إلى عوز GnRH خلقي مع فقد الشم (قصور الاقناد ناقص موجهات القند مجهول السبب IHH).

طفرات نوروكينين B ومستقبله تترافق مع IHH الخلقي أيضاً.

الاستجابة النبضية لموجهات الاقناد :

<u>يعد تواتر وسعة نبضات LH عنصراً حاسماً في التطور التناسلي الطبيعي..</u>

يتطلب فهم الفيزيولوجيا المرضية للاضطرابات الإنجابية تقييم الافراز النبضي ل GnRH.

ونظرا لصعوبة الوصول إلى الوطاء، لا يمكن قياس مستويات GNRH في الدوران البابي بشكل مباشر في الإنسان.

كما أن قياسات GnRH في الدوران المحيطي لا تعكس إفرازه بدقة بسبب نصف عمره القصير الذي يتراوح بي دقيقتين و أربع دقائق، لذلك يستخدم LH المصل كعلامة بديلة لقياس GnRHالوطائي.

تتوافق كل نبضة من LH في الدم المحيطي مع النبض الوطائي لل GnRH.

على الرغم من توافق إطلاق FSH مع LH، إلا أن اكتشاف نبضات FSH يعد أكثر صعوبة وذلك لأن نصف عمر FSH أطول من الفترة الفاصلة بين نبضات GnRH.

يؤدي الإعطاء المستمر إلى زيادة تراكيز حاثات القند في الدم مؤقتًا (تأثير ناهض) ثم تنخفض استجابةً لإزالة التحسيس.

يتم استخدام شادات GnRHطويلة الأمد (مثل leuprolide أو nafarelin أو goserelin) لكبت حاثات الأقناد وبالتالي إطلاق الستيروئيدات الجنسية في مجموعة متنوعة من الحالات بما في ذلك البلوغ المبكر وسرطان البروستات وسرطان الثدي والأورام الليفية الرحمية والاندوميتريوز.

البرولاكتين

- ✓ البرولاكتين هو هرمون ببتيدي يفرز من الخلايا المنحازة اللبنية lactotroph في النخامى الأمامية، ويبلغ وزنه الجزيئي نحو 20 كيلودالتون.
- ✓ تبلغ القيم السوية من البرولاكتين **نحو 10 نانوغرام/مل** عند غير الحامل .
- ✓ **وفي أثناء الحمل ترتفع** مستويات البرولاكتين الوالدية **استجابة لزيادة إنتاج الإستروجينات** التي تنبه الخلايا المنحازة اللبنية lactotroph في النخامة الأمامية .
- ✓ على عكس هرمونات الغدة النخامية الأمامية الأخرى ، يتم إطلاق PRLبشكل أساسي عن طريق التثبيط ، وتحديداً عن **طريق تثبيط الدوبامين** .

- ✓ تنشأ هذه الألياف المحتوية على الدوبامين بشكل رئيسي في النواة المقوسة تحت المهاد وتنتقل إلى البارزة الناصفة حيث يدخل الدوبامين في الدوران البابي.
- ✓ **تشمل العوامل المطلقة للبرولاكتين ، على الرغم من أنها أقل فاعلية :**

TRHو vasopressinو الببتيد المعوي الفعال في الأوعية (VIP) ، الأفيونات الداخلية والأسيتيل كولين.

أهم الأدوار الحيوية للبرولاكتين

- ❑ تحريض إنتاج الحليب بعد الولادة
- ❑ يعد منبهاً مهماً لنمو الكظر الجنيني .
- ❑ يقوم بدور في حركة السوائل والشوارد عبر الأغشية الجنينية

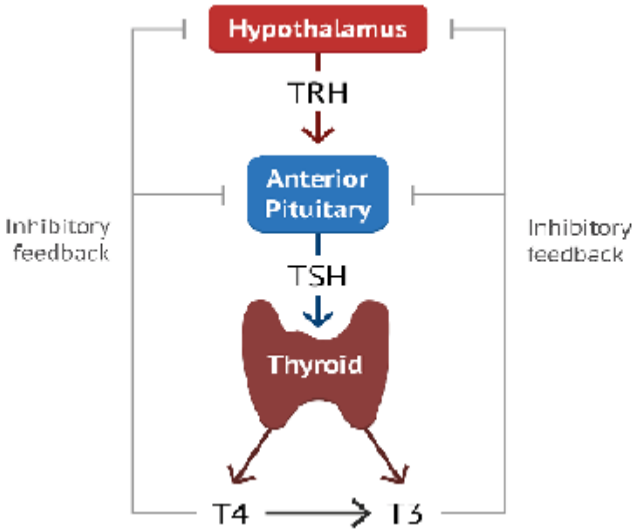
الهرمون المطلق للثيروتروبين TRH :

يفرز الهرمون المطلق للثيروتروبين من الوطاء ويحرض إفراز هرمون TSHمن الغدة النخامية الأمامية.

يرتبط TSHبمستقبلات محددة على الغشاء الخلوي لخلايا الغدة الدرقية. مما يحفز الاصطناع الحيوي لهرمون الدرق من خلال زيادة حجم وتوعية الغدة الدرقية.

يمارس هرمون الدرق تلقيماً راجعاً سلبياً على TRH و TSH .

يعد TRHعاملاً محرراً قوياً للبرولاكتين ويؤدي ذلك إلى وجود ارتباط سريري بين قصور الغدة الدرقية وفرط برولاكتين الدم الثانوي.



الشكل 1.2 المحور الوطائي النخامي الدرقي

الهرمون المحرر للحاثة الكظرية CRH

- ✓ **هو العامل الوطائي الأساسي الذي يحفز تركيب وإفراز ACTH.**
- ✓ يتوزع (CRH) في مواقع متعددة داخل منطقة الوطاء وغيرها من مناطق الجهاز العصبي المركزي.
- ✓ يتم تحفيز إطلاق CRHعن طريق المدخلات الكاتيكولامينية من مسارات الدماغ الأخرى في حين يتثبط بالافيونات الداخلية.
- ✓ يرتبط CRH بمستقبلاته في الغدة النخامية الأمامية لتحفيز التخليق الحيوي وإفراز ACTH.
- ✓ يحفز ACTH إنتاج القشرانيات السكرية من المنطقة الحزمية للكظر وإنتاج الأندروجين من المنطقة الشبكية.
- ✓ يخضع إفراز CRH للتلقيم الراجع السلبي من قبل الكورتيزول الجائل المنتج في الغدة الكظرية.

- ✓ في المقابل، **فإن إنتاج القشرانيات المعدنية من المنطقة الكبيبية ينظمها نظام الرينين أنجيوتنسين في المقام الأول.**
- ✓ نتيجة لذلك **لا يؤدي اضطراب المسار الهرموني CRH–ACTH إلى اضطرابات شاردية.**
- ✓ سريريا ، **لوحظ ارتفاع مستويات CRH في النساء المصابات بانقطاع طمث.**
- ✓ **تثبط المستويات المرتفعة من CRH إفراز GnRH الوطائي بتأثير مباشر وبسبب زيادة تركيزات المواد الأفيونية المركزية.**
- ✓ قد يفسر هذا المسار الوظيفي ، جزئيًا ، العلاقة بين فرط الكورتيزول واضطرابات الدورة الشهرية.

الهرمون المنبه للجريبات FSH:

- ✓ يتم إنتاج الهرمون المنبه للجريب بواسطة خلايا الفص الأمامي للغدة النخامية المحبة للكروم.
- ✓ يعد FSH، بشكل مشابه لل TSH و hCG و LH من البروتينات السكرية التي تتكون من اثنين من تحت الوحدات : ألفا وبيتا.
- ✓ تكون سلسلة ألفا متشابهة في الهرمونات المذكورة ، ولكنها تتميز بسلسلة بيتا التي تضفي وظيفية نوعية في كل هرمون.
- ✓ في FSH، تتكون سلسلة ألفا من 92 من الأحماض الأمينية وسلسلتين من الكربوهيدرات ؛ في حين تحتوي سلسلة بيتا على 111 من الأحماض الأمينية واثنين من سلاسل الكربوهيدرات.
- ✓ الوزن الجزيئي لـ FSHهو 28000 دالتون.

- ✓ مستقبلات FSHمماثلة لمستقبلات LH، وهي **مستقبلات السربنتين المقترنة بحلقة أدينيل.**
- ✓ الهرمون المنبه للجريب مسؤول عن التطور الباكر لبطانة الرحم والجريبات المبيضية ، في حين أن LHهو المسؤول عن النضج النهائي.
- ✓ يحفز FSH أيضًا إنتاج هرمون الاستروجين من الجريبات.
- ✓ في الذكور ، يلعب FSH دورا في صيانة ونمو الظهارة الانتاشية للأنابيب المنوية وإنتاج الحيوانات المنوية.
- ✓ يترافق انقطاع الطمث (الضهي) بزيادة إفراز FSH و LHمن الغدة النخامية في محاولة لتحفيز الإباضة.
- ✓ كما يرتفع FSH في حالات مثل قصور المبيض الأساسي ومتلازمة تيرنر ومتلازمة كلاينفيلتر (القصور الخصوي).
- ✓ قد تكون مستويات LH و FSHطبيعية في مرحلة الطفولة ومرحلة ما قبل البلوغ ، لكنها ترتفع بشكل ملحوظ بين 10–11 سنة في متلازمة تيرنر وفي النساء المصابات بخلل تكوين الغدد التناسلية.
- ✓ في حالة النساء اللواتي يتناولن موانع الحمل الفموية المركبة ، يقل إفراز FSH بسبب تثبيط الغدة النخامية عن طريق زيادة تركيزات هرمون الاستروجين.

الهرمون الملوتن LH :

- ✓ يفرز من النخامى الأمامية ، وهو المسؤول عن الإباضة والتكوين الأولي للجسم الأصفر.

- ✓ إن LH في حد ذاته غير مطلوب للحفاظ على الجسم الأصفر ، ولكن BhCG المنتج من البيضة الملقحة يساعد في الحفاظ على الجسم الأصفر.
- ✓ في الذكر ، يحافظ LHعلى الخلايا الخلالية للخصيتين ويحفزهما على إفراز هرمون التستوستيرون.
- ✓ عمر النصف لـ FSHهو 170 دقيقة؛ في حين يبلغ في LH حوالي 20 دقيقة.
- ✓ يتناسب نصف عمر LH الجائل بشكل أساسي مع مقدار حمض السياليك الموجود.
- ✓ يعود المحتوى الأعلى لحمض السياليك في LHمقارنة ب FSH للتصفية الأسرع لل LHمن الدوران.
- ✓ **يحدث أعلى تردد نبضي لإفراز LHفي وقت متأخر من المرحلة اللوتينية ، بينما تحدث أعلى سعة للنبض خلال المرحلة اللوتينية المبكرة.**

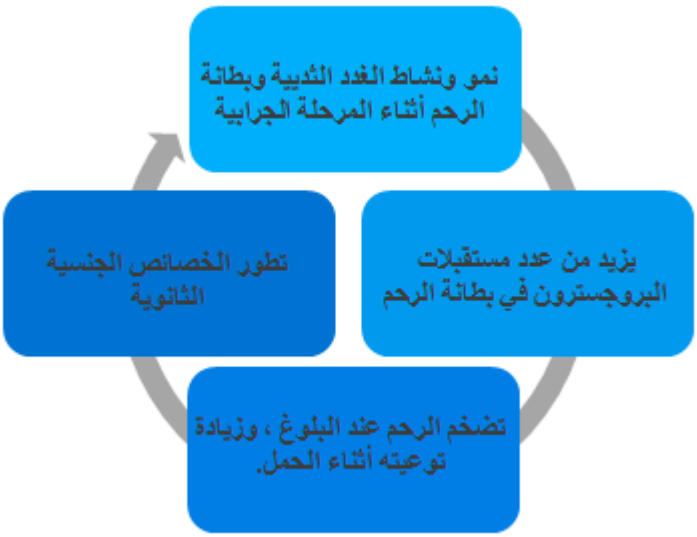
الأستروجينات:

- ➢ **الأستروجينات هي هرمونات ستيروئيدية ، وأهمها على الإطلاق 17 بيتا استراديول الذي ينتج من الكولسترول.**
- ➢ أما الاستروجينان الآخران المهمان أيضا فهما الايسترون oestrone والاستيرول oestriol، غير أن إنتاجهما يتم بتركيزات أصغر.
- ➢ يعد الاستراديول أكثر أشكال الإستروجين نشاطًا ويتم استقلابه عادة إلى ايسترون ، ثم إلى استريول.
- ➢ توحي المستويات المنخفضة من الاستريول بأن الكبد لا يؤدي وظيفته الاستقلابية بشكل كاف.

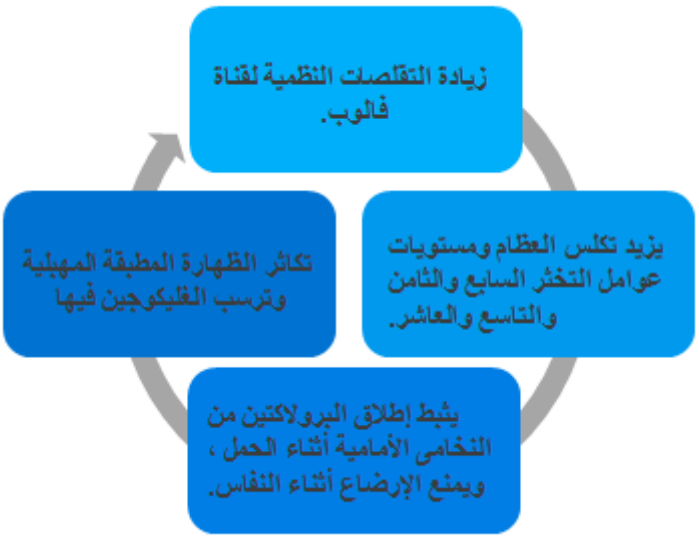
- خلال فترة الحمل يتم إنتاج كميات كبيرة من الاستريول ويشارك في عملية الإنتاج كل من الكظر الجنيني والكبد بالاضافة للمشيمة.
- يفرز الاستراديول من الخلايا الحبيبية للجريبات المبيضية ، وفي الطور اللوتيني، من قبل نفس الخلايا في الجسم الأصفر.
- يتم إنتاج بعض الإستروجين أيضًا بواسطة الغدة الكظرية من التعطير المحيطي للاندروجين.
- يؤدي تعطير التستوستيرون إلى إنتاج الاستروجين ، وليس العكس.
- كما في الستيروئيدات الأخرى ، **يعمل الاستراديول يعمل على المستقبلات داخل الخلايا / النووية.**
- لا يتطلب الاستراديول استقلابه إلى مادة أكثر فعالية للقيام بعمله الفيزيولوجي ولا يتطلب الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) من أجل عمله.
- **الاستروجين الرئيسي المتكون أثناء الحمل هو الاستريول وذلك** بسبب تحويل الطلائع الجنينية 16-هيدروكسي ديهيدرو إيبي أندروستيرون (OH-DHEA16) من المشيمة.
- يرتبط حوالي 69٪ من الاستراديول في الدم بالغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية SHBG، و 30٪ يرتبط بالألبومين ، ويبقى 1٪ حراً وهو الفعال بيولوجيًا.
- تطرح الاستروجينات في البول بعد الاقتران بحمض الغلوكورونيك وبدرجة أقل بحمض الكبريتيك ويحدث ذلك على مستوى الكبد.
- يطرح حوالي 70٪ من الإستروجين في البول و 30٪ في البراز.
- إن ارتفاع تركيز هرمون الاستروجين يثبط تحرير GnRH، وبالتالي تثبيط تحرير FSHو LH من النخامى .
- يثبط الانهيبين الذي يتم إنتاجه بواسطة الجسم الأصفر أثناء نشاطه إفراز FSH.

الأدوار البيولوجية للاستروجينات

يلخص الشكلين 1.3 و 1.4 أهم الأدوار البيولوجية للاستروجينات



الشكل 1.3 الأدوار البيولوجية للاستروجين



الشكل 1.4 الأدوار البيولوجية للاستروجين

البروجسترون

- ✓ هرمون ستيروئيدي يفرز بشكل رئيسي في النصف الثاني من الدورة من الجسم الأصفر.
- ✓ يستقلب البروجسترون بسرعة عن طريق الكبد ويطرح 20% منه تقريباً في البول على شكل غلوكورونيد بريغانيديول الصوديوم .
- ✓ يكون حوالي 2٪ منه حراً ، 80٪ مرتبط بالألبومين ، و 18٪ مرتبطاً بالغلوبيولين الرابط للهرمونات الجنسية.
- ✓ تسبب الجرعات العالية من هرمون البروجسترون بيلة صوديوم، ويحدث ذلك على الأرجح بسبب تثبيط عمل الألدوستيرون في الكلى عن طريق البروجسترون.
- ✓ الغلوكورونيد بريغانيديول هو المستقلب الرئيسي لهرمون البروجسترون المفرز.
- ✓ تتناقص مستقبلات البروجسترون عن طريق البروجستينات في كل من مستويي النسخ والترجمة ، بينما تزداد بالاستروجين على مستوى النسخ.
- ✓ تكون مستويات البروجسترون هي الأعلى في منتصف مرحلة الطور اللوتيني.
- ✓ **تعد مقايسة البروجسترون في منتصف مرحلة الطور اللوتيني ، أي حوالي اليوم 21 في الدورة العادية المؤلفة من 28 يوم ، هي الطريقة القياسية لتأكيد الإباضة** ، إذ يعد وجوده بتركيز أعلى من 30 نانومول / لتر مؤكداً للإباضة.
- ✓ **خلال المرحلة اللوتينية ، يثبط البروجسترون التلقيم الراجع الايجابي للاستراديول على LH**، كما أنه يعزز التلقيم الراجع السلبي للاستراديول، وبالتالي فإن حقن الاستراديول في النساء خلال المرحلة اللوتينية لا يتبعه دفقة LH.

✓ يتم إنتاج البروجسترون عن طريق الجسم الأصفر حتى منتصف المرحلة اللوتينية، ففي حالة حدوث الحمل ، يستمر الجسم الأصفر وبالتالي يستمر في إنتاج البروجسترون حتى الاسبوع الثامن حيث تتولى المشيمة هذا الدور.

الأدوار البيولوجية للبروجسترون

الشكل 1.5 الأدوار البيولوجية للبروجسترون

الاندروجينات

✓ **يتم تركيب الأندروجينات بشكل رئيس في المنطقة الجنينية لقشر الكظر الجنيني.**

✓ يتحرض إنتاج الأندروجينات بواسطة ACTH و hCG ، ويكون هذا الأخير فعالاً بشكل رئيس في النصف الأول من الحمل، حيث يتواجد بتراكيز مرتفعة .

✓ يفضل الكظر الجنيني إنتاج DHEA على التستسترون والأندروستينديون.

✓ **تدخل الأندروجينات الجنينية الدوران السري والمشيمي وتعمل على أنها طلائع لانتاج الاستراديول والاستريول .**

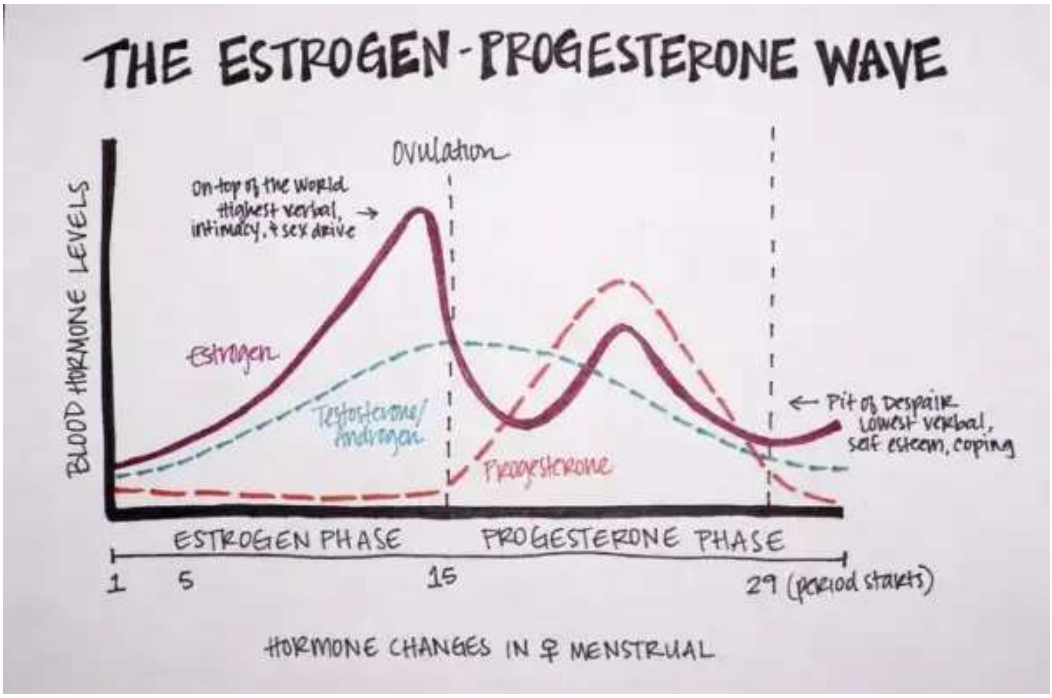
- ✓ تقوم الخصية الجنينية كذلك بإفرراز الأندروجينات، وخاصة التستسترون، الذي يتحول في الخلايا المستهدفة إلى ديهايدروتستسترون DHT ، حيث يعتبر هذا الأخير ضرورياً لتطور الأعضاء التناسلية الظاهرة الذكرية، ويبدو أن hCG يشكل المحرض الرئيس لهذه العملية.

الدورة الطمثية

مقدمة :

الدورة الطمثية الطبيعية هي سلسلة من التغيرات الدورية التي تطرأ على الجهاز التناسلي الأنثوي والتي تنجم عن سلسلة من التفاعلات ذات التأثير التفعيلي او التثبيطي المنظمة بشكل دوري دقيق و التي ينتج عنها تحرير بويضة ناضجة من جريب ناضج من الاف الجريبات الإبتدائية الموجودة في المبيض.

يوجد العديد من العوامل التي تساهم في عملية التنظيم الدقيقة للدورة الطمثية و تتضمن عوامل هرمونية و عوامل صماوية ذاتية autocrine و نظير صماوية paracrine التي ما زالت قيد الدراسة ومجال للدراسات البحثية حتى الآن.



الشكل 1.6 شكل ترسيمي للتغيرات الهرمونية المشاهدة في الدورة الطمثية

تعريف النزف الرحمي الطبيعي (الطمثي)

يتم الحكم على النزف الرحمي الدوري (الطمثي) بإنّه طبيعي بالإستناد إلى أربع معايير هي :

التواتر: التواتر الطبيعي هو حدوث الطمث كل 24 ل 38 يوم.

الانتظام: هو الفترة الزمنية المقدرة بالأيام من اليوم الأول للطمث حتى اليوم الأول للطمث التالي.

مدة النزف: النزف الطمثي الطبيعي لا يتجاوز ال 8 ايام و لا يوجد حد ادنى لعدد أيام النزف الطمثي الطبيعي

كمية الدم النازف: يعرف النزف الطمثي الطبيعي بأنّه كمية النزف التي لا تتجاوز ال 80 مل مع وجود اختلافات عرقية

أطوار الدورة الطمثية :

تقسم الدورة الطمثية إلى طورين رئيسيين :

- **طور قبل إباضي:**

(جريبي_ استروجيني) يتوافق مع الطور التكاثري على مستوى البطانة الرحمية

- **طور بعد إباضي:**

(لوتيئيني_ بروجستروني) يترافق مع الطور الإفرازي على مستوى البطانة الرحمية

ويمكن تقسيمها إلى :

- **طور جريبي:**

يمتد من بدء الطمث إلى اليوم الذي يسبق دفقة الهرمون الملوتن LH (و يصنف بدوره إلى باكر و متوسط و متاخر)

- **طور لوتيئيني:**

يمتد من اليوم الذي يحدث فيه دفقة LHحتى بدء الطمث التالي.

بشكل عام يعتبر الطور اللوتيئيني ثابتاً و يقدر ب 13 ل 14 يوم و الاختلافات في مدة الدورة الطمثية غالبا ما تكون على حساب الطور الجريبي.

تطور البويضة

تظهر الخلايا الجذعية القندية في جدار الكيس المحي في الأسبوع الثالث من الحياة الجنينية، و في الأسبوع الرابع من الحياة الجنينة تبدأ هجرة الخلايا الجذعية القندية primordial germ cells من جدار الكيس

المحي yolk sac لتتوضع في العرف التناسلي gonadal ridge في الوريقة المتوسطة embryonic mesoderm للقرص المضغي ثلاثي الوريقات و تتجمع على شكل حبال جنسية sex cords و تبدأ بالتكاثر و الانقسام الخيطي وتتحول إلى خلايا بيضية أولية تدخل بالانقسام المنصف الأول و تتوقف في مرحلة الطور الطليعي prophase و تحاط كل منها بخلايا مسطحة لتشكل معا الجريب الابتدائي primordial follicle (يوجد بين الخلية البيضية والخلايا المحيطة المنطقة الشفافة zona pellucida التي تحوي بروتينات سكرية مفرزة من الخلية البيضية خاصة ZP3 والتي تشكل مستقبلات ترتبط معها بروتينات معينة على سطح النطفة لتحرض التفاعل الأكروزومي و ZP4 الذي يعد المسؤول عن صلابة الغشاء الشفيف بعد حدوث التفاعل الاكروزمي بعد اختراق النطفة للمنطقة الشفيفة والذي يمنع اختراق البويضة إلا من قبل نطفة واحدة) كما تحاط الجريبات بغشاء قاعدي يفصلها عن اللحمة المحيطة .

يصل عدد الخلايا البيضية إلى ذروته في الاسبوع 20 حيث يبلغ 6 ل 7 مليون بويضة في كل مبيض.

يحدث فقد للخلايا البييضة منذ الحياة الجنينة بعملية الرتق atrsia أو الموت الخلوي المبرمج و يستمر طيلة فترة الحياة التناسلية للانثى حيث يبلغ مخزون الخلايا البيضية 1 ل 2 مليون في كل مبيض عند الولادة و يستمر العدد بالانخفاض ليصل إلى 400 ألف بويضة في كل مبيض عند البلوغ ويصل منها إلى مرحلة الإباضة 400 ل 500 بويضة فقط طيلة فترة النشاط التناسلي للانثى.

عند الإناث يتوقف تكاثر الخلايا البيضية بعد الولادة بينما يستمر تكوين النطاف طيلة الحياة عند الذكور.

عند البلوغ ومع نضج المحور الوطائي النخامي المبيضي و حدوث الحيض و الإباضة يحدث نضج لعدد من للجريبات الإبتدائية في كل دورة طمثية وتتطور من جريبات ابتدائية لجريبات أولية وحيدة الطبقة ثم جريبات أولية متعدد الطبقات(بعد تضاعف الخلايا الحبيبة المحيطة بالخلية البيضية) ثم قبل غارية(بعد إفراز الخلايا الحبيبة لسوائل جريبية تتوزع على شكل حويصلات) ثم جريبات غارية (جريبات ثانوية) بعد تجمع السائل الجريبي على شكل جوف واحد نتيجة اندماج الحويصلات الحاوية على سائل جريبي واصطفاف الخلايا الحبيبة حوله وواحد من الجريبات فقط سيصل لمرحلة الجريب الناضج (جريب دوغراف) (يصل قطره من 18 ل 22 ملم) حيث تتوضع الخلية في المحيط نتيجة كبر حجم الغار و تجمع الخلايا

الحبيبة حولها لتشكل الخلايا الحبيبة الملاصقة للخلية البيضية ما يدعى **بالركام البيضي** وتسمى الخلايا المحيطة بالغار **بالخلايا الحبيبة الأم** و تحدث الاباضة حيث يكتمل الانقسام المنصف الأول و يتم إطلاق الجسم القطبي الأول لتدخل الخلية البيضية في الانقسام المنصف الثاني و تتتوقف في مرحلة الطور التالي metaphase و الذي لن يكتمل إلا عند حدوث الإلقاح.

تتضمن عملية نضج الخلية البيضية خلال تطور الجريبات تضخم النواة فضلا عن نضج هيولى الخلية البيضية (زيادة عدد المتقدرات و توزعها على كامل الهيولى و تضخم جهاز غولجي وتوضعه في المحيط وزيادة ثخانة الشبكة السيتوبلاسمية الخشنة و تشكل الحبيبات القشرية التي تلعب دوره هام عند الإلقاح و تغيرات على مستوى خيوط الأكتين و النبيبات الدقيقة مما يغير من اصطفاف العضيات الداخل خلوية لتهيّئ الخلية البيضة لإطلاق الجسم القطبي) وبالنهاية يصل قطر الخلية البيضية في الجريب الناضج إلى 120 ميكرون قبل الاباضة.

يحتوي السائل الجريبي على تراكيز أعلى للاستروجين وعوامل النمو الموضعية منه في الدوران المحيطي ويعتبر ذلك أساسياً و هاماً لعملية تطور الجريبات كما ان زيادة كمية السائل تلعب دور في حدوث الاباضة بالية ميكانيكيّة عبر زيادة الضغط داخل الجريب.

أثناء تطور الجريبات تتمايز اللحمة المحيطة بالخلايا الحبيبة إلى طبقتين من الخلايا (التي تدعي بالخلايا الصندوقية) :

١ـ **الطبقة الصندوقية الداخلية** و هي عبارة عن طبقة غدية صماوية موعادة بشدّة تنتج الاندروجين وخاصة الاندروستيتيدون الذي يعبر الغشاء القاعدي إلى الخلايا الحبيبة و يتم تحويله إلى استروجين عبر أنزيم الأروماتاز الذي بتفعل بهرمون FSH وبعد تكّونه يعود إلى الطبقة الصندوقية و منها إلى الأوعية الشعرية المحيطة بالجريب و عبرها إلى كافة أنحاء الجسم.

٢ـ**الطبقة الصندوقية الخارجية** المكونة من نسيج ضام ليفي و خلايا مولدة لليف و ألياف عضلية ملساء و جميعها تندمج مع اللحمة المحيطة.

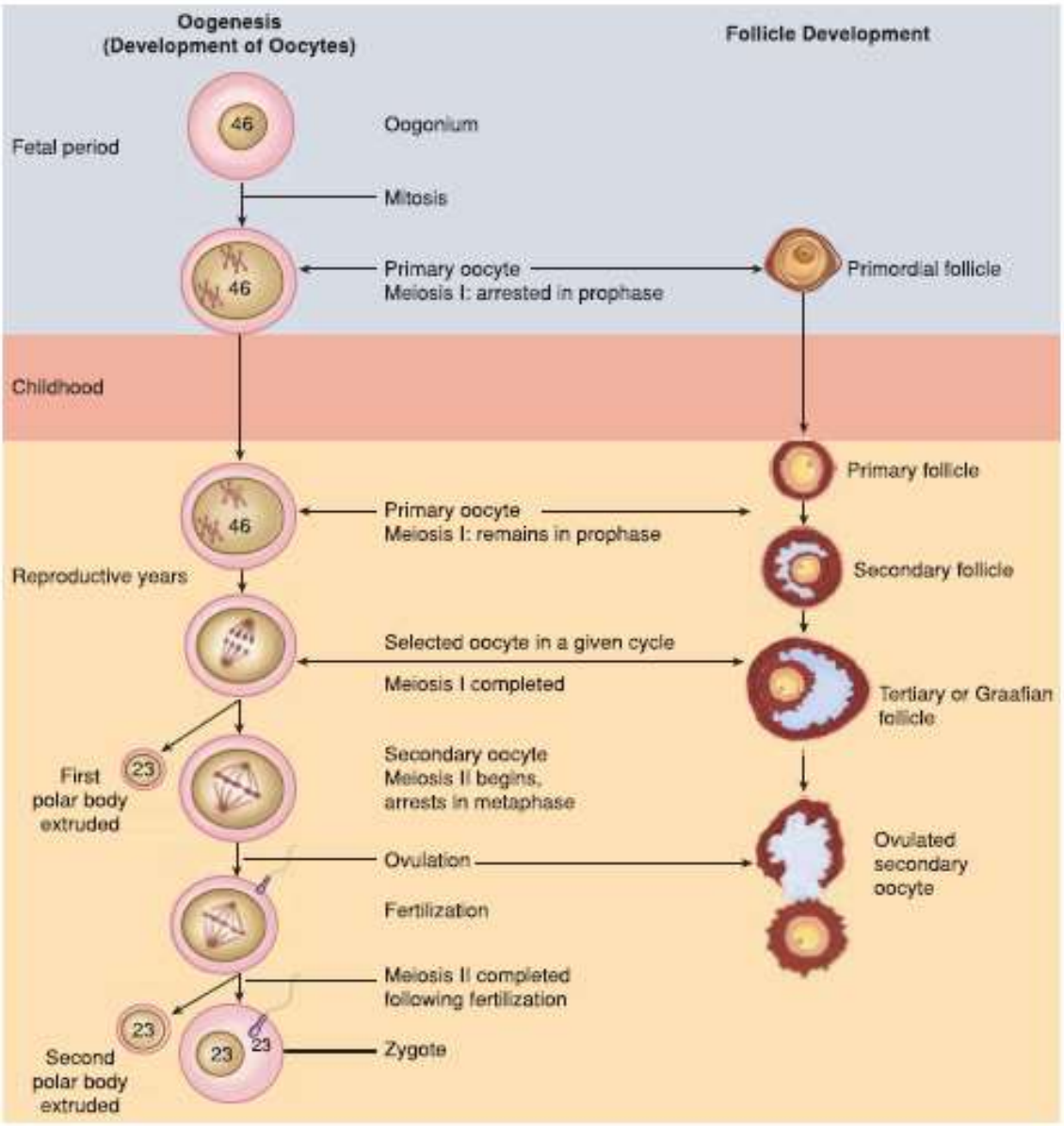
لا بد من الإشارة إلى الدور الذي تلعبه الخلايا الجريبية المحيطة بالخلية بالبيضية في :

١_ نقل العناصر المغذية للخلية البيضية ومساعدتها على طرح المنتجات الاستقلابية

٢_نضج البويضة من خلال الاتصال بينهم عبر المنطقة الشفيفة من خلال اتصال الأرجل الكاذبة الخيطية للخلية البيضية و الزغابات المجهرية للخلايا الحبيبية و افراز الخلايا الحبيبة لعوامل غدية نظيرة صماوية paracrine وعوامل هرمونية منظمة توثر على نضج الخلية.

وإنّ فهمنا الدقيق لتلك العمليات الحيوية المقعدة سيكون له تأثيرات في تطبيقات طب التكاثر و الإخصاب المساعد.

لا تمتلك كل الخلايا الحبيبية مستقبلات لهرمون FSH وبذلك تلعب الروابط الفجوية دور في نقل الإشارة من الخلايا التي تملك مستقبلات FSH وبالتالي نقل الإشارة عبر كامل الجريب.



الشكل 1.7 عملية إنتاج البيوض

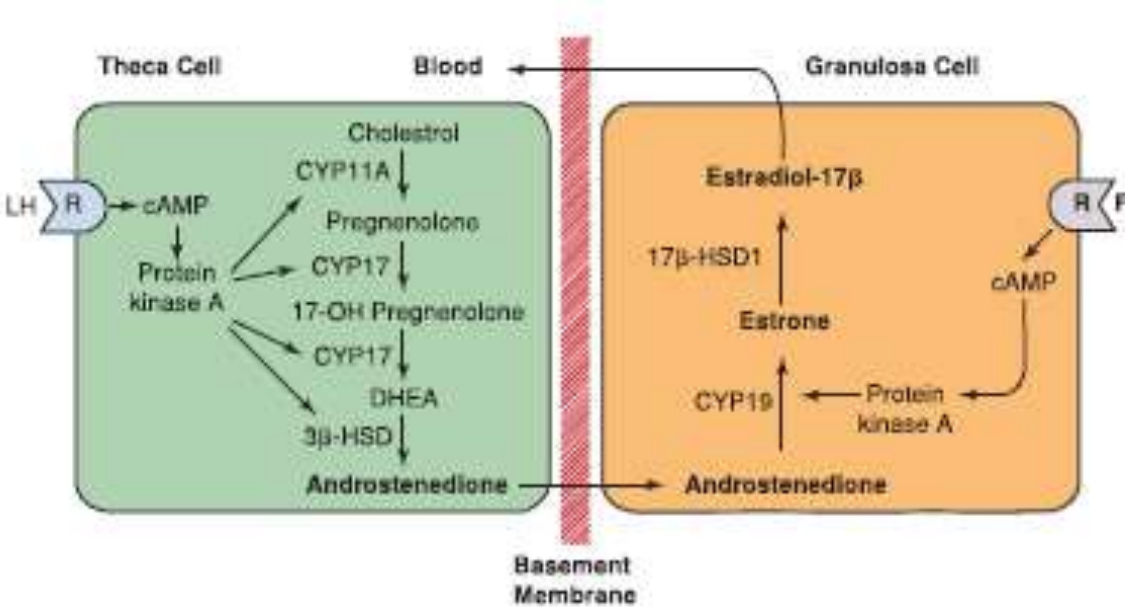
إنتاج المبيض للهرمونات :

- ينتج المبيض العديد من الهرمونات ونذكر منها: الاستروجين و البروجسترون والإسترون والأندروستينيديون و التستسترون و 17 ألفا هيدروكسي بروجسترون.

- **النظرية ثنائية الخلايا (Tow cell theory) :**

☆ تنص على التشارك بين الخلايا الحبيبية والصندوقية في إنتاج الهرمونات الجنسية في المبيض.

☆ حتى المرحلة المتاخرة من الجريب الغاري يقتصر وجود مستقبلات LHعلى الخلايا الصندوقية كما يقتصر وجود مستقبلات FSHعلى الخلايا الحبيبة .



الشكل 1.8 الخلايا الصندوقية والخلايا الحبيبية ودورهما في إنتاج الهرمونات

تمتلك الخلايا الصندوقية Theca cellsجميع الأنزيمات الضرورية لتصنيع الاندروجين و هذا يتضمن التعبير عن جين CYP17 الذي يعتبر أنزيمه مسؤول عن تحويل البروجسترون لأندروجين.

☆ تفتقر الخلايا الحبيبة للأنزيم السابق و تعتبر بذلك غير قادرة على تصنيع الاندروجين الذي يعتبر طليعة لتصنيع الأستروجين و بالتالي فإن الخلايا الحبيبة لوحدها غير قادرة على تصنيع الاستروجين.

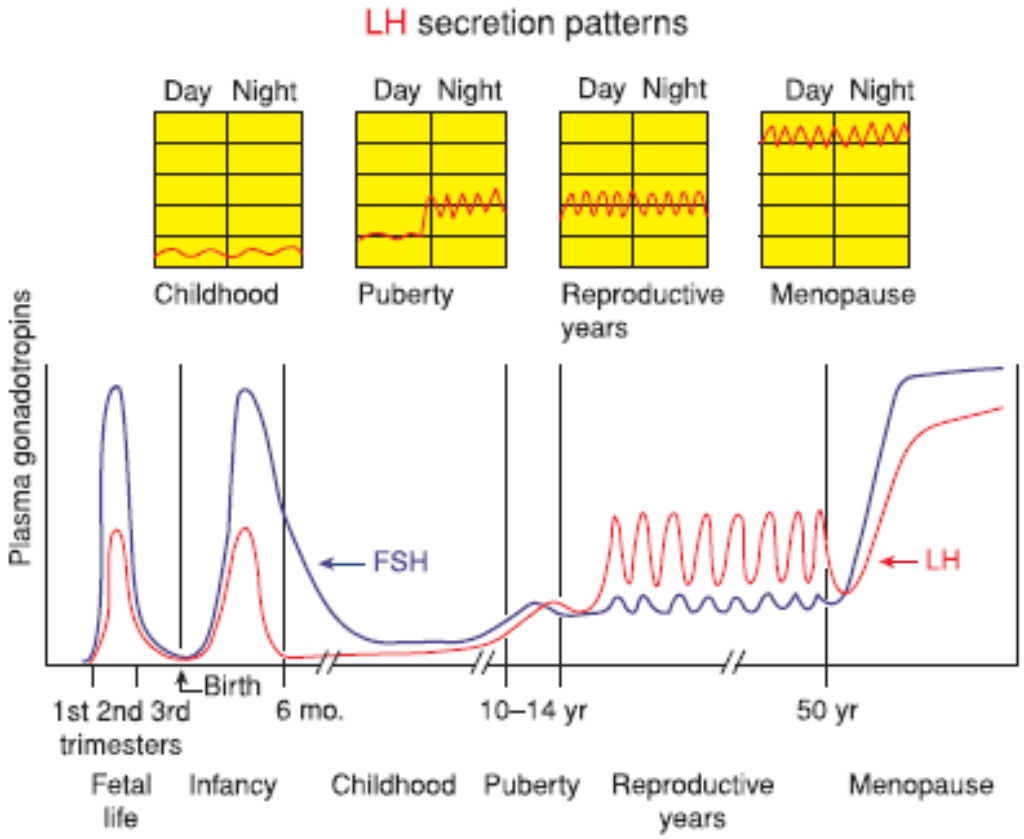
☆ تقوم الخلايا الصندوقية تحت تاثير هرمون LH بتصنيع التستسرون والأندروستينيديون الذان يطرحا في السائل خارج الخلوي و من ثم يعبران الغشاء القاعدي باتجاه الخلايا الحبيبة التي تقوم بتحويلهما لإستروجين (النسبة الأكبر الاستراديول E2) عبر أنزيم الأروماتاز التي تعتبر غنية به و الذي يتم تفعيله تحت تاثير هرمون FSH.

إنتاج الهرمونات الجنسية على مدار الحياة عند الانثى :

يبدأ المبيض بانتاج الهرمونات في الأسبوع الثامن من الحياة الجنينية ومع ذلك تكون كمية الاستروجين المنتجة من المبيض عند الجنين قليلة جدا.

في الثلث الحملي الثاني تصل مستويات ال FSH و LHعند الجنين إلى مستويات عالية و قريبة من تلك المشاهدة عند الانثى في سن الضهي ومع استمرار نضج المحور الوطائي النخامي عند الجنين و ازدياد حساسية الخلايا للكميات الكبيرة من الاستروجين والبروجسترون المنتجة من قبل المشيمة يحدث تلقيم راجع سلبي يسبب انخفاض مستويات ال FSHو LH إلى مستويات منخفضة قبيل الولادة.

بعد الولادة و بسبب تحرر المحور الوطائي النخامي الكظري للجنين من الاستروجين البروجسترون المنتج من قبل المشيمة تعود مستويات FSHو LH للارتفاع و تستمر كذلك حتى الطفولة childhood .



الشكل 1.9 انماط إفراز LH

بعد ذلك تعود مستوياتهما للانخفاض لسببين :

١_الزيادة الكبيرة في حساسية الخلايا في المحور الوطائي النخامي للكميات الزهيدة جدا من الاستروجين في الدوران و بالتالي تفعيل التلقيم الراجع السلبي.

٢_وجود تثبيط عصبي مركزي لإفرازهما ويستدل على ذلك من انخفاض مستوياتهما عند الأطفال المصابين بعسرة تصنع الأقناد مما يقترح دور هذه الالية في كبح افرازهما في تلك الفترة من العمر.

مع البلوغ و نتيجة اليات معينة منها نقصان حساسية المحور للكميات الزهيدة من الاستروجين يحدث تفعيل للمحور و زيادة إفراز GNRH و FSHو LH و بالتالي حدوث البلوغ والدورات الاباضية و بدء الطمث.

بعد سن الضهي ترتفع مستويات موجهات الأقناد بشكل كبير بسبب غياب التلقيم الراجع السلبي بسبب نقص الاستروجين بسبب فقدان مخزون المبيض و لكن الكميات المرتفعة من LH تحرض على إنتاج الاندرستينيدون من خلايا لحمة المبيض و التي تتحول (بالاضافة للاندروجين الكظري) إلى استروجين و بالأخص الاسترون E1عبر انزيم الأروماناز في النسيج الشحمي المحيطي ولكن تلك الكميات من الاسترون المحيطي غير كافية للوقاية من الفقد العظمي الحاصل في سن الضهي.

دور البيبتيدات المنتجة من المبيض في الدورة الطمثية :

من البيبيدات التي ينتجها المبيض :

- **الاكتيفين Activin** له دور محرض لموجهات الأقناد.
- **الإنهيبين Inhibin** (له نوعان Aو B) له دور مثبط لموجهات الأقناد.
- **الفوليستين follistin** له دوره مثبط حيث يقوم بتثبيط جين FSHβ حيث يرتبط معه و يمنع تفعيله من قبل الأكتيفين.

في بداية الطور الجريبي يزيد ال FSH من افراز الانهبين B والذي بدوره يسبب تثبيط افراز FSHعند ارتفاعه وليس LH.

في الطور اللوتيئيني يتحرض إفراز الإنهبيبن بال LHبدل من FSHو يتم الانتقال من افراز الانهبيين B إلى أنهيبين A.

تتوافق ذروة إفراز الانهبين B مع دفقة LH بينما ذروة إفراز Inhibin A تتوافق مع منتصف الطور اللوتيئيني.

تعود مستويات الانهبيين للانخفاض عند الانتقال من الطور اللوتيئيني المتاخر إلى الطور الجريبي الباكر للدورة التالية.

تساهم عوامل النمو المشتقة من الانسولين في الدورة الطمثية حيث يلعب العامل IGF-II دوراً في تطور الجريبات الإبتدائية بينما يلعب كلا العاملين IGF -Iو IGF-II دوراً في تطور الجريبات الثانوية و يتم تحريض تشكلهما من قبل موجهات الأقناد بينما يساهم FSH بشكل خاص في تركيب البروتينات الرابطة لهما.

الطور الجريبي الباكر :

هو الطور الذي يكون في المبيض بأقل حالة من الفعالية الهرمونية التي ينتج عنها مستويات منخفضة من الاستروحين و البروجسترون في الدوران.

يؤدي التحرر من التلقيم الراجع السلبي للاستروجين والبروجسترون وربما الهرمون الملوتن LH في نهاية الطور اللوتيئيني للدورة السابقة إلى زيادة تواتر إفراز GNRH (يتم إفرازه بشكل نبضي كل 90 دقيقة) و منه زيادة تركيز FSH بمقدار 30% ، وهذه الزيادة القليلة بتركيز FSHهي المسؤولة عن تجنيد الجريبات (يتم تجنيد حوالي 3 ل 11 جريبات) في بداية الدورة و التي سيصل أحدها فقط إلى مرحلة الجريب المسيطر والناضج بينما تتراجع بقية الجريبات.

ما الذي يحدد الجريب المسيطر المختار ؟

١_ يتم اختيار الجريب المسيطر من مجموعة الجريبات المجنّدة قبل دورتين او ثلاث دورات حيث تتراجع بقية الجريبات و يبقى ذلك الجريب.

٢_إن الانتقال من الطور اللوتيئيني إلى لطور الجريبي للدورة التالية كافٍ لتجنيد هذا الجريب مع مجموعة اخرى من الجريبات..

٣_يزداد تركيز عوامل النمو الشبيهة داخل الجريب بالتوازي مع الارتفاع في ال FSHمما يساعد في تحديد هذا الجريب المسيطر.

٤_يمتلك هذا الجريب عدد اكبر من مستقبلات FSHوبالتالي يتعرض لكميات اكبر منه و بذلك يمكنه انتاج كميات استروجين اكبر وبالتالي يكون قادراً على انتاج استروحين بمعزل عن ال FSH النخامي.

٥_ نظرية البيئة المجهرية المعتمدة على الأستروجين.

الطور الجريبي الباكر :

تلعب زيادة تركيز الانهبين B الناجمة عن الجريبات التي تم تجنيدها في بداية الطور الجريبي دوراً في تثبيط الارتفاع في تركيز الهرمون الجريبي FSH في هذه الطور و مع التقدم في العمر يحدث نقص في المخزون المبيضي و منه نقص افراز الانهبين و بالتالي ارتفاع سريع في ال FSHو تجنيد عدد اكبر من الجريبات في بداية الطور الجريبي مما قد يعطي تفسير لقصر الطور الجريبي و زيادة احتمال حدوث الحمل التوأمي مع تقدم العمر.

يحدث زيادة في تواتر افراز الهرمون الملوتن LHمن نبضة كل 4 ساعات (في نهاية الطور اللوتيئيني) إلى نبضة كل 90 دقيقة في الطور الجريبي الباكر، كما تحدث ظاهرة فريدة من نوعها في هذا الطور و هي توقف إفراز LHأثناء النوم و ما يزال سبب ذلك أو اهميّته غير معروف حتى الآن .

تعتبر التغيرات التي تحدث على مستوى هرمون AMH قليلة على مستوى كامل الدورة الطمثية.

صدوياً : يمكن مشاهدة الجسم الابيض (بقايا الجسم الأصفر) على مستوى المبيض مع مشاهدة عدد من الجريبات التي يتراوح حجمها من 3 ل 8 مم ، وتبدو بطانة الرحم على شكل خط رفيع عند اكتمال مدة النزف الطمثي.

الطور الجريبي المتوسط :

يزداد إفراز GNRH في هذا الطور إلى نبضة كل 60 دقيقة (مقارنة مع نبضة كل 90 دقيقة في الطور الجريبي الباكر).

إن الزيادة القليلة في تركيز FSH في الطور الجريبي الباكر والتي ينتج عنها تجنيد العديد من الجريبات الإبتدائية والتي ستبدأ بانتاج الإستروجين تحت تاثير الهرمون الجريبي سيؤدي إلى زيادة تدريجية في تركيز الاستروجين في هذا الطور وزيادة في تركيز الانهبين وستستمر الجريبات بالنمو و لكن بسبب الزيادة في تركيز الإستروجين بالمشاركة مع الانهبين سيحدث تاثير تلقيمي راجع سلبي على مستوى الوطاء والنخامى و بالتالي تراجع تركيز FSH و LH وعندها سيبقى الجريب المسيطر الغير المعتمد عال FSHبينما ستتراجع بقية الجريبات .

صدويا : يشاهد العديد من الجريبات التي يترواح قطرها من 9 ل 10 ملم بالاضافة لتسمك ببطانة الرحم الناجم عن زيادة تركيز الاستروجين بما يعرف بال triple stripe أو البطانة ثلاثية الشرائط.

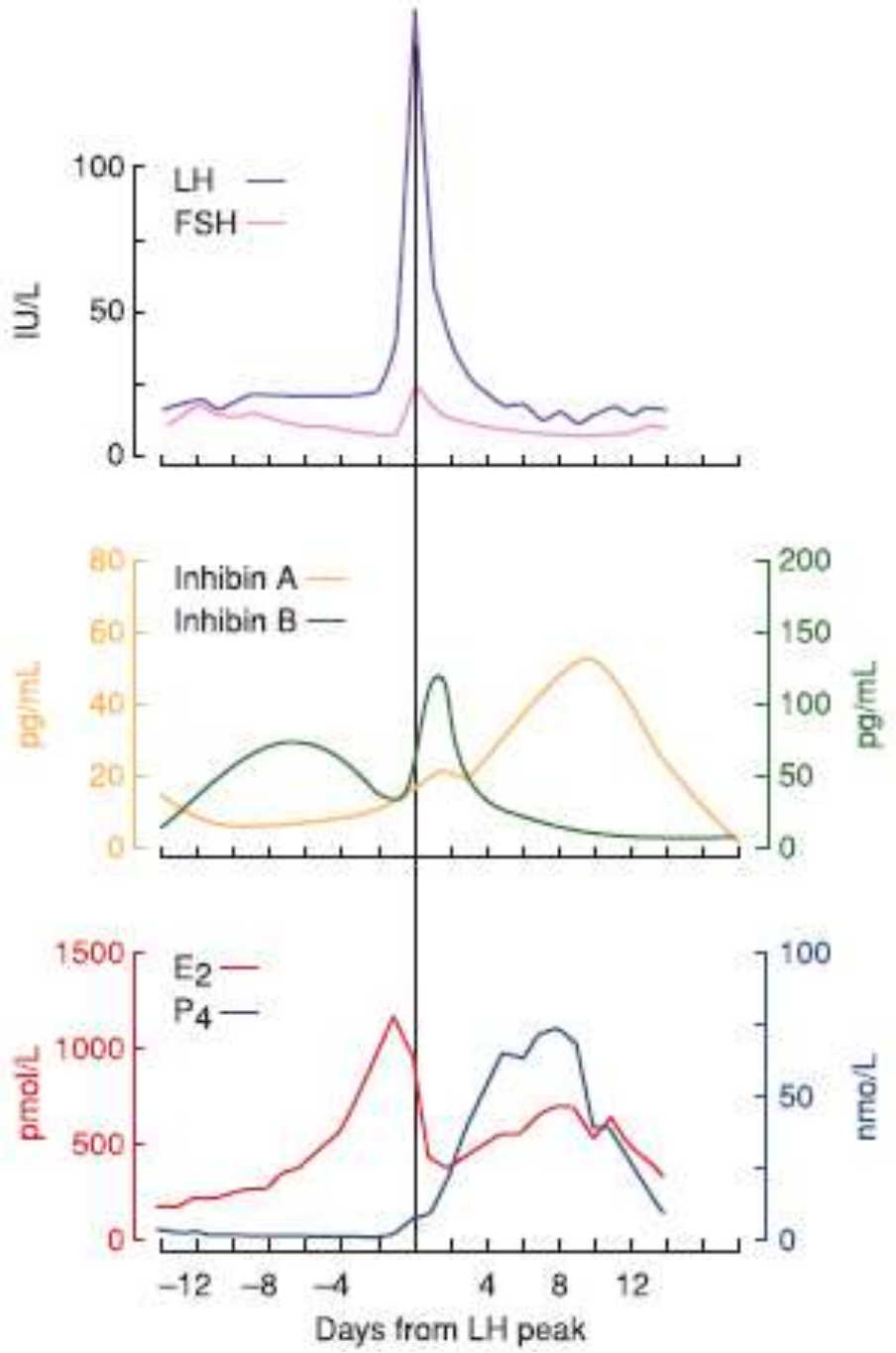
الطور الجريبي المتاخر :

يستمر الجريب المسيطر بافراز الاستروجين و يزداد تركيز الاستروجين و الذي يستمر بممارسة تلقيمه الراجع السلبي على الوطاء والنخامى وبالتالي استمرار تراجع تركيز FSHو LH و في هذه المرحلة يقوم ال FSHبتشكيل مستقبلات LHعلى الخلايا الحبيبة التي تصبح قادرة على تكوين كميات قليلة من

البروجسترون و هذه الزيادة الطفيفة في البروجسترون mild rise in progesterone قد تكون هي المسؤولة عن حدوث دفقة ال FSH كما أنها تزيد من قدرة الاستروجين على احداث دفقة LH.

صدويا : تتراجع بقية الجريبات و يستمر الجريب المسيطر بالنمو بمعدل 2 ملم باليوم حتى يصل لقطر 20 – 26 ملم.

يزداد مخاط عنق الرحم و تنقص كثافته بحيث أن العديد من السيدات يكن قادرات على ملاحظة التغيرات في مخاط عنق الرحم في هذه المرحلة من الدورة الشهرية كما يزداد تركيز بروتين MUC5B فيه والذي يعتبر عاملاً هاماً لعبور النطاف لداخل الرحم.



الشكل 1.10 مستويات حاثات القند والانهيبين والستيروئيدات المبيضية خلال الدورة الطبيعية

الإباضة :

تستمر ارتفاع مستويات الاستروجين حتى تصل لذروتها قبل يوم من الاباضة (يعتقد انها يجب أن تصل لتركيز 200 بيكوغرام / ل 50 ساعة حتى تحرض دفقة LH)

لا يزال السبب في هذه الظاهرة النوعية – وهي تحول التركيز العالي ل الاستروجين من تلقيم راجع سلبي إلى ايجابي و تحريضه لدفقة LH (تزداد شدة النبضة لاكثر من 10 أضعاف) – غير معروف ،ولكن يعتقد انه يحدث بسبب زيادة تركيز مستقبلات GNRH (دون زيادة في تواتر نبضاته) على الخلايا المنتجة ل LH في النخامى.

يعتقد ان للبروجسترون و عوامل هرمونية اخرى دوراً مهماً كذلك في تحريض حدوث دفقة LH لأن إعطاء الاستروجين الخارجي بتراكيز مشابهة لتلك الموجودة في الدورة الطبيعية لن يسبب حدوث دفقة LH وحدوث الإباضة .

تحدث الإباضة بعد بداية دفقة LH بمعدل 36 ساعة وسطياً .

يتلخص دور دفقة LH في تحريض الاباضة فيما يلي :

١_تاثيرها على الخلايا الحبيبة والصندوقية و تثبيط الجينات المسؤولة عن نمو الجريب وتفعيل الجينات المسؤولة عن الاباضة واللوتنة .

٢_مساعدة الخلية البيضية على اتمام الانقسام المنصف الأول و الدخول في الانقسام المنصف الثاني

٣_تحريض تشكل عوامل نمو بشروية تشكل شلال من التفاعلات بنتهي بالاباضة

٤_تنقص من مثبط البلازموجين و تزيد تركيز البلازوجين و الكولاجيناز في السائل الجريبي والتي تعمل على جدار الجريب و تشكيل نقطة ضعف فيه (الشارة stigma) و التي ستشكل مكان خروج الخلية البيضية من الجريب وقت الإباضة (يعتقد حاليا ان ارتفاع الضغط في السائل الجريبي لا يساهم في حدوث الاباضة).

٥_تحرّض تشكيل البروستاغلاندينات والتي تصل لذروتها في السائل الجريبي وقت الاباضة حيث تلعب دوراً مهماً في تقلص الالياف العضلية الملساء المحيطة بالجريب وحدوث الإباضة.

بعد تمزق الجريب تخرج الخلية البيضية الثانوية مع السائل الجريبي (تخريشه للبريتوان قد يسبب حدوث الألم وقت الاباضة) مع الركام البيضي و تستغرق هذه العملية –اي خروج البيضة – بضع دقائق ليتم التقاطها من قبل البوق.

لا تحتوي خلايا الركام البيضي المحيط بالخلية البيضية مستقبلات LH و بالتالي لا تتلوتن و كما انها تحوي روابط وثيقة tight junctions بينها (بدل من الروابط الفجوية gap junctions) و بذلك تشكل سطحاً قاسياً و تزيد مساحة السطح مما يساعد على التقاط الخلية البيضية من قبل خمل البوق.

صدويا : بسبب زيادة إفراز البروجسترون الاستروجين يحدث تسمك البطانة و تختفي علامة البطانة ثلاثية الشريط و تصبح البطانة بمظهر متسمك عالي الصدى بشكل متجانس.

الطور اللوتيئيني :

بعد الاباضة تتحول الخلايا الجريبية والصندوقية المتبقيّة إلى الجسم الأصفر (بعد اكتمال لوتنها)

يزول الغشاء القاعدي الفاصل بين الخلايا الحبيبة والصندوقية و بالتالي غزو الأوعية الدموية للخلايا الصندوقية غير الموعاة سابقاً (يبدأ الغزو بعد الاباضة بيومين و يصل لمركز الجسم الأصفر بعد اربع أيام) ويساعد هذا الغزو على وصول ال LDL للخلايا المتلوتنة لتستخدمه كطليعة لتكوين الستيروئيدات الجنسية فضلا عن إمكانية إحداثه لنزف داخل الجسم الأصفر وبعض الألم الذي يعتبر سبباً شائعاً لمراجعة السيدات لاقسام الاسعاف.

يحدث انخفاض في تركيز الاستروجين مباشرة بعد دفقة LH وهذا الانخفاض هو السبب في حدوث النزف المرافق الاباضة عند نسبة معينة من السيدات ولكن تفسيره احداث هذا الانخفاض للنزف لا يزال غير معروف .

يسبب افراز الجسم الأصفر المتزايد البروجسترون انخفاضاً في تراكيز LH حيث ينخفض تواتر الإفراز إلى نبضة كل 4 ساعات و كذلك يحدث افراز البروجسترون بعد كل نبضة LH مما يسبب تارجه مستوياته في هذا الطور و لكنه عموما يصل لذروته في منتصف هذا الطور.

على الرغم من سيطرة البروجسترون في الطور اللوتيئيني يقوم الجسم الأصفر كذلك بافراز الإستروجين و لكن بتراكيز اقل.

يقوم الجسم الاصفر بإفراز الانهبين A المسؤول عن تثبيط FSH و يصل لذروته في منتصف هذا الطور بينما يكون الانهبين B نظريا غير موجود في الطور اللوتيئيني .

في نهاية الطور اللوتيئيني و بسبب تراجع تركيز LH يحدث نقص افراز للبروجسترون(بغياب الحمل) مما يؤدي لتراجع تركيز البروجسترون والاستروجين و حدوث الطمث .

اما في حال حدوث الحمل فان هرمون HCG يدعم الجسم الأصفر واستمرارية عمله في افراز البروجسترون ريثما تتشكل المشيمة و تصبح قادرة على ذلك.

في حال عدم حدوث حمل يحدث تراجع في الجسم الأصفر وبالتالي تراجع في تركيز البروجسترون والاستروجين .

يسبب سحب البروجسترون drop–off in progesterone ما يلي :

١_تشنج الالياف العضلية الملساء في الشرايين الحلزونية في الطبقة الوظيفية للبطانة الرحمية وبالتالي قطع التروية الدموية الطبيعية.

٢_زيادة تصنيع البروستاغلاندينات و بالتالي إحداث تقبض قوي في تلك الأوعية وحدوث إقفار موضعي.

٣_يحرض الإقفار الحاصل الخلايا على إنتاج السايتوكينات الخلوية وبالتالي زيادة النفوذية في الأوعية الشعرية وتحريض هجرة الكريات البيضاء لموضع الإقفار .

٤_ تنتج الكريات البيضاء الكولاجيناز وعوامل حالة للحمة (matrix metalloproteinases MMPs) مما يساعد على تخريب الغشاء القاعدي و بقية مكونات اللحمة خارج الخلوية .

٥_إن الطبقة القاعدية غير معتمدة على البروجسترون و لذلك لا تتأثر بينما يحدث انسلاخ لغالبية الطبقة الوظيفية ومع حدوث نزف من نهاية الوريدات يتشكل دم الطمث.

_يساعد التقبض الشرياني الحاصل و عوامل الأرقاء في تقليل كمية النزف الحاصل وقت الطمث

الدورة الرحمية

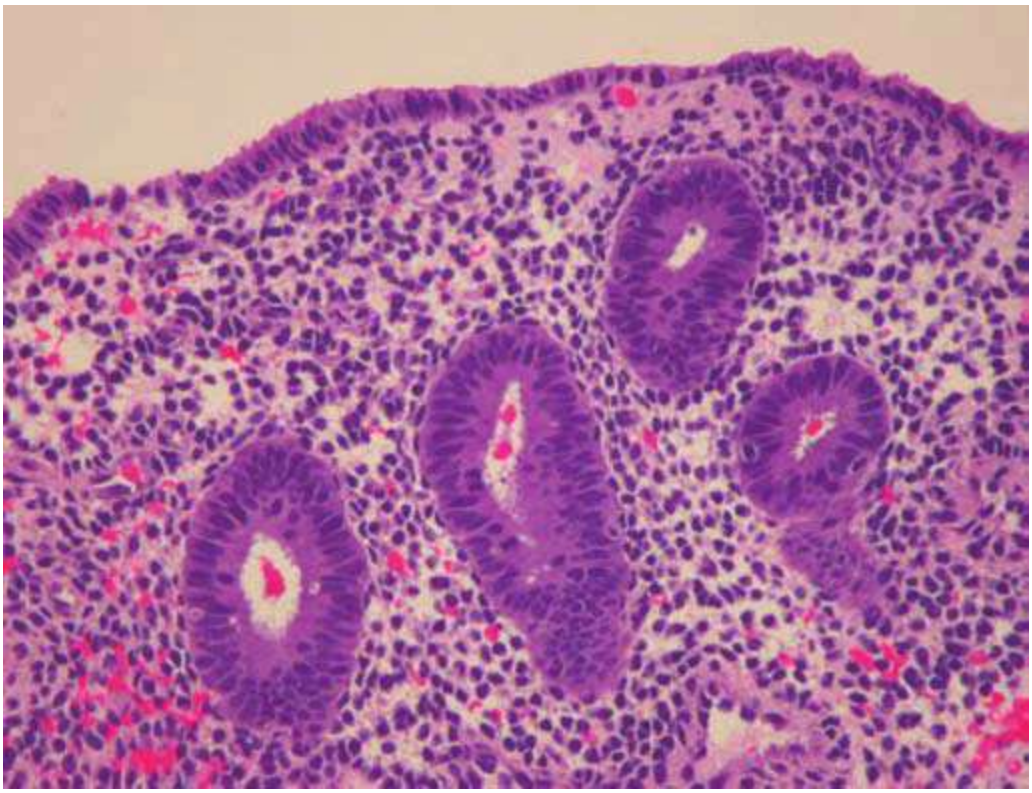
الطور التكاثري

يتميز هذا الطور بتكاثر بطانة الرحم ونموها تحت تاثير الأستروجينات ونظراً لأن قواعد غدد بطانة الرحم تتوضع عميقاً في البطانة فإن هذه الخلايا الظهارية لا تنسلخ خلال الطمث.

تؤدي الزيادة الكبيرة في افراز الاستروجين خلال هذا الطور من الدورة الطمثية إلى تكاثر خلوي ملحوظ في البطانة الظهارية و في غدد بطانة الرحم والنسيج الضام للحمة .

تشاهد انقسامات خيطية عديدة في هذه الأنسجة ويزداد طول الشرايين الحلزونية التي تعبر كامل سماكة البطانة تقريبا.

ومع نهاية هذا الطور يكون التكاثر الخلوي و نمو بطانة الرحم قد وصل لذروته مما يؤدي لتطاول الشرايين الحلزونية وتعرجها وتستقيم غدد بطانة الرحم بحيث تظهر لمعتها ضيقة وحاوية على بعض الغليكوجين.



الشكل 1.11 بطانة الرحم في الطور التكاثري

الطور الافرازي

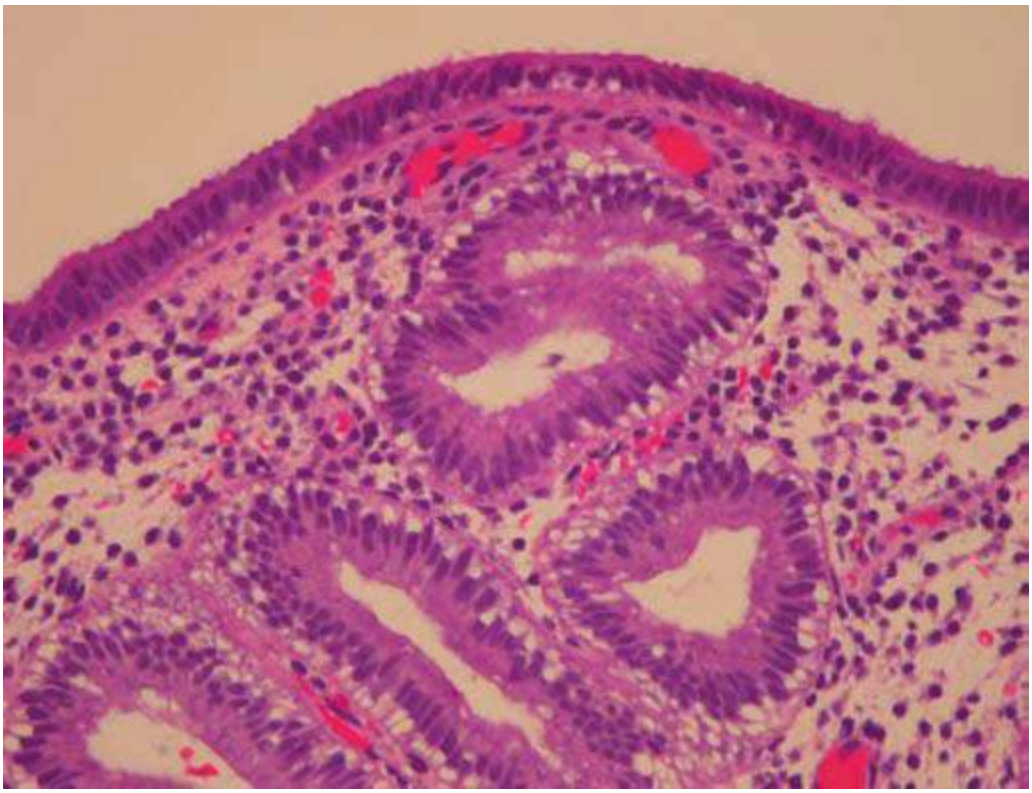
بعد حدوث الاباضة يحرض البروجسترون الذي يفرزه الجسم الأصفر الخلايا الغدية على افراز الغليكوجين والمخاط ومواد أخرى.

تلتف الغدد وتتوسع لمعاتها لتمتلئ بهذه المواد.

تتوذم اللحمة،وتندر الانقسامات.

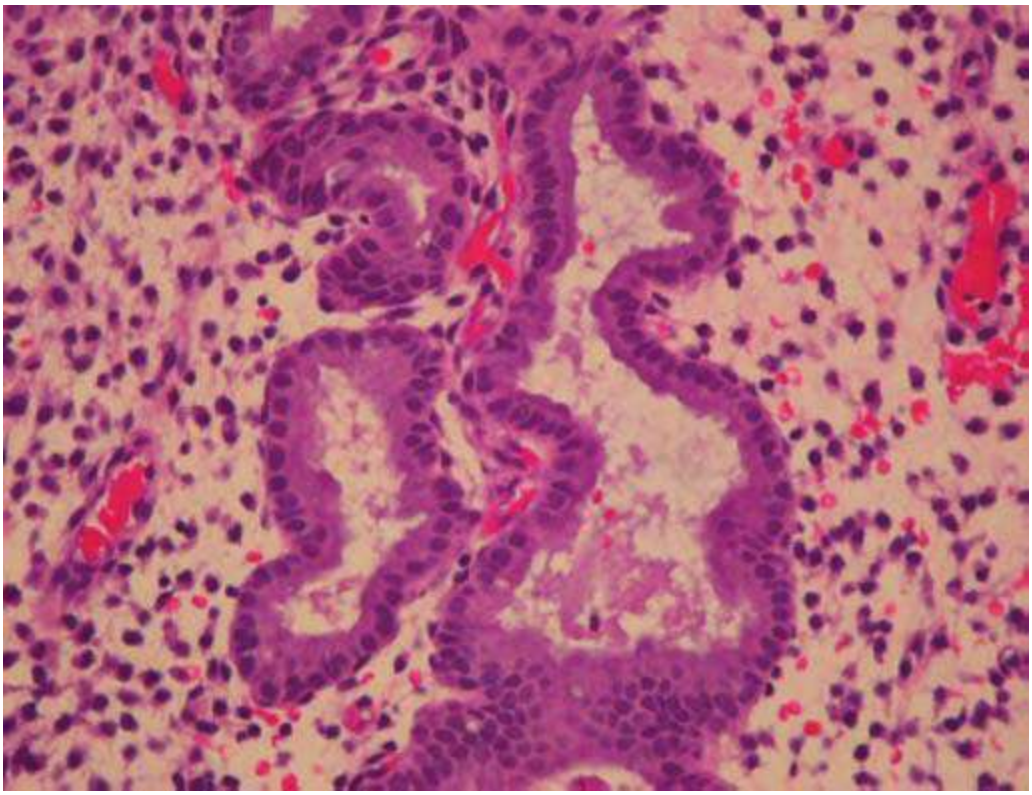
تستمر الشرايين الحلزونية بالامتداد نحو داخل الطبقات السطحية من بطانة الرحم وتصبح ملتفة.

تسمح التبدلات الملحوظة التي تحدث في البنية النسيجية لبطانة الرحم خلال هذا الطور بتحديد عمر البطانة الرحمية الافرازية بشكل دقيق نسبيا.



الشكل 1.12 بطانة الرحم في الطور الإفرازي الباكر

اذا لم يحدث الحمل فإن الجسم الأصفر يبدأ بالتراجع اعتبارا من اليوم 23، حيث يتناقص إنتاجه من البروجستيرون والاستراديول ،ويتوقف تطور بطانة الرحم، ويحدث تقبض واضح في الشرينات الحلزونية قبل يوم واحد من حدوث الطمث مما يؤدي إلى نقص في تروية بطانة الرحم يتلوه الارتشاح بالكريات البيض ونضح كريات الدم الحمراء ويعتقد أن هذه التبدلات تحدث بشكل ثانوي لإنتاج البروستاغلاندينات من بطانة الرحم، ويؤدي التنخر الناتج إلى حدوث الطمث(menstruation) أو انسلاخ بطانة الرحم وبذلك فإن الطمث الذي يشكل البداية السريرية للدورة الطمثية يمثل في الواقع الحدث الأخير في الأحداث الفيزيولوجية التي تهيئ الرحم لتلقي جنين جديد.



الشكل 1.13 بطانة الرحم في الطور الإفرازي المتأخر

المراجع :

1- **Williams Gynecology, 4e** Barbara L. Hoffman, John O. Schorge, Lisa M. Halvorson, Cherine A. Hamid, Marlene M. Corton, Joseph I. Schaffer

2- https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-gonadotropin-releasing-hormone

3- https://www.uptodate.com/contents/normal-menstrual-cycle

4-**DC Dutta's Textbook of Obstetrics, 2004**

5- Textbook For Mrcog-1: Basic Sciences In Obstetrics & Gynaecology , 2016

6-كتاب التوليد , كلية الطب البشري ، جامعة دمشق , 2017

تعاريف:

العقم: هو فشل حدوث حمل لدى زوجين في سن الانجاب بعد مضي سنة على الأقل من العلاقة الزوجية المنتظمة غير المحمية.

العقم البدئي: حدوث العقم لدى سيدة لم يسبق لها ان حملت.

العقم الثانوي: هو حدوث العقم لدى سيدة سبق لها أن حملت لمرة واحدة أو أكثر وتقدر نسبة حدوثه ب 10-15%.

Fecundity: القدرة على إنجاب وليد حي خلال دورة طمثية واحدة.

Fecundability: هو احتمالية حدوث حمل خلال دورة طمثية واحدة (ويقدر نسبته في الأزواج الطبيعيين ب 25%)

Sterility العاقر: هي حالة العقم الدائمة غير القابلة للعلاج .

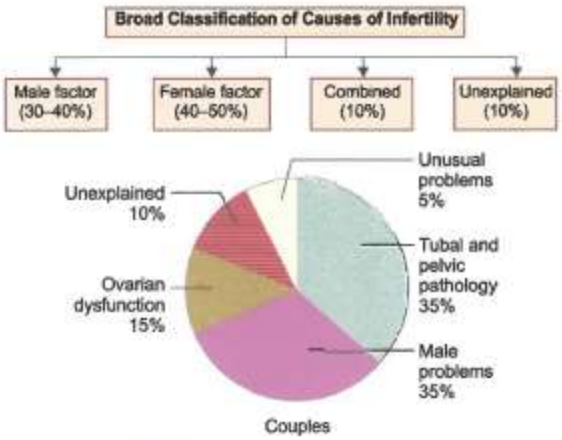


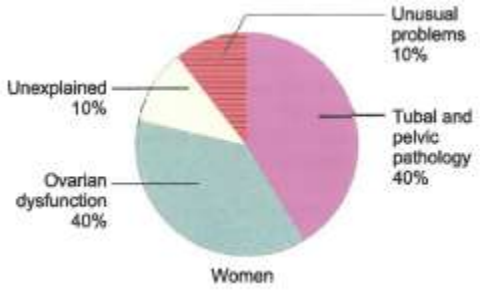
Fig. 9.1: Couples: Causes of infertility

الشكل 2-1: أسباب نقص الخصوبة لدى الزوجين

الأسباب:

(أ) : أسباب العقم الأنثوي:

1. **أسباب مبيضية (اللاإباضة – نقص مخزون المبيض)**
2. **أسباب بوقية**
3. **أسباب رحمية**
4. **أسباب حوضية (إندوميتريوز – PID)**
5. **العقم غير المفسر**



الشكل 2.2 أسباب نقص الخصوبة لدى الأنثى

(ب) : أسباب العقم الذكري:

أولاً: أسباب قبل خصوية:

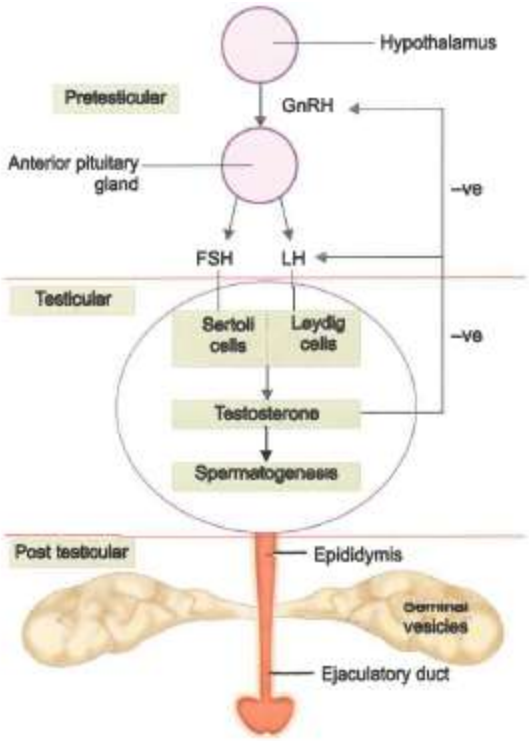
- غدية صماوية (عوز موجهات الاقناد – اضطراب وظيفة الدرق – فرط البرولاكتين)
- اضطرابات نفسية جنسية
- الأدوية (خافضات الضغط – مضادات الذهان)
- وراثية (كلاينفلتر – كالمان)

ثانياً: أسباب خصوية:

- اضطراب حركية الأهداب
- الإنتانات (النكاف)
- السموم (الأدوية – التشعيع)
- القصور الخصوي البدئي

ثالثاً: أسباب بعد خصوية:

- انسدادية
- غياب الأسهر
- متلازمة يونغ
- أسباب مكتسبة
- أسباب جراحية
- قطع الأسهر
- اضطرابات القذف – القذف الراجع – جراحة عنق المثانة



الشكل 2.3: أسباب العقم الذكري

التقييم:

يستطب تقييم مريضة العقم في حال عدم حدوث حمل بعد مرور سنة أو أكثر من الجماع المنتظم غير المحمي، ولكن يجب تقييم السيدات بعمر > 35 سنة بشكلٍ أبكر (بعد مضي 6 أشهر دون حدوث حمل).

إن حدوث الحمل الناجح يتطلب سلامة الوظيفة التشريحية والفيزيولوجية لكامل المحور (الوطاء، النخامى، المبيضين، البوقين، الرحم، العنق، المهبل)

لا بد من وجود الزوجين لضمان التقييم الناجح.

الاستقصاءات:

1- القصة والفحص السريري

2- تحليل السائل المنوي (وهو الاستقصاء الأول)

3- اختبار ما بعد الجماع (لمرضى معينين)PCT

4- تقييم مخزون المبيض

5- تحري الإباضة

6- تقييم نفوذية البوقين

7- تقييم وجود شذوذات رحمية

القصة السريرية:

يجب أن يكون كلا الزوجين موجودين ونتحرى عن:

- ✓ العمر
- ✓ وجود حمل سابق عند كل من الشريكين
- ✓ الوقت المنقضي بدون حمل
- ✓ القصة الجنسية: (تواتر ووقت الجماع– استخدام المزلقات– وجود عنانة– عسرة جماع– قصة تمنيع حمل)

من النقاط المهمة في القصة السريرية لدى الذكر والتي يجب تحريها:

- الانتانات: (سيلان – تدرن)
- التعرض للمواد المشعة أو تعاطي المخدرات، أو العمل في بيئات شديدة الحرارة.
- التهاب الخصية النكفي
- جراحة سابقة على الخصية – رض
- التدخين والكحول
- وجود قصة للداء السكري

من النقاط المهمة في القصة السريرية لدى الانثى والتي يجب تحريها:

- قصة طمثية مفصلة (عدم انتظام الطمث – انقطاع الطمث)
- شعرانية – ثر الحليب – حمول سابقة في حال وجدت ونمط الولادة
- قصة حمل هاجر
- داء حوضي التهابي
- قصة سابقة لالتهاب الزائدة الدودية
- استخدام اللوالب الرحمية IUD
- وجود قصة اندوميتريوز
- الشدة
- تغير الوزن
- التمارين المجهدة
- جراحات سابقة على الرحم والعنق

الفحص السريري:

الذكر:

نتحرى الوزن والطول – حجم الخصيتين – تقييم نزول الخصية – الدوالي – وجود إحليل تحتاني– المظهر العام – متلازمة كلاينفلتر – متلازمة كالمان

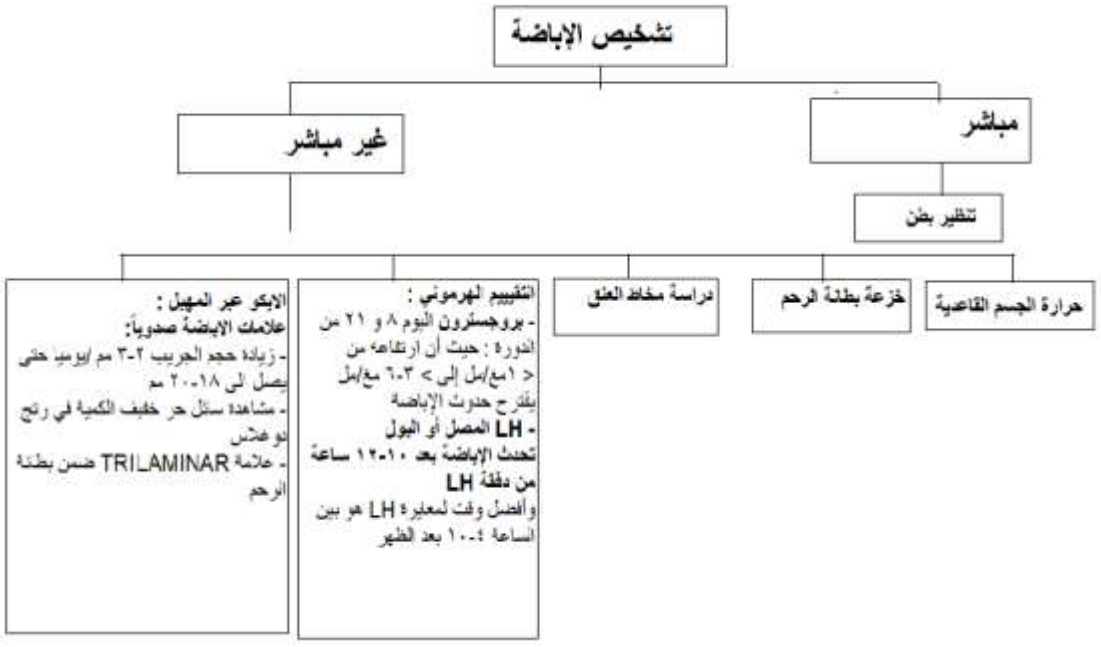
الانثى:

نتحرى الوزن والطول – الشعرانية – فحص الدرق – فحص البطن – الفحص بالمنظار المهبلي – مس مهبلي – ايكو مهبلي

التحاليل المخبرية العامة:

- تحليل السائل المنوي.
- وظائف الدرق.
- تحليل LH , FSH.
- بروﻻكتين المصل.

تقييم الإباضة:



الشكل 2.4 طرق تشخيص الإباضة

تقييم مخزون المبيض:

يتم تقييم مخزون المبيض من أجل تحديد مدى استجابة المبيضن مع العلاج

اختبارات تقييم مخزون المبيض:

1- FSH المصل في اليوم الثالث للدورة:

يؤدي نقص عدد الجريبات الى نقص الاستروجين مما يؤدي الى ارتفاع ال FSH بسبب غياب التلقيم الراجع السلبي

يترافق مستوى FSH<15 مع نقص مخزون المبيضين .

2-مستويات الانهيبين –ب في المصل:

*يتم انتاجه من الخلايا الجريبية.

* يتم قياسه في اليوم الثالث من الدورة .

* تترافق القيمة الأقل من 45 بكغ /مل مع نقص مخزون المبيض.

3-اختبار التحدي بالكلومفين سيترات.

4- AMH المصل:

*يعتبر أفضل اختبار لتحري مخزون المبيض.

*يتم انتاجه من الخلايا الجريبية.

*تتناقص قيمته مع التقدم بالعمر.

* تترافق مستوياته المصلية الأقل من 0.5 نغ /مل مع نقص مخزون المبيض.

*يمكن قياسه في أي يوم من أيام الدورة.

5- عدد الجريبات الغارية (AFC):

*نتحراه باستخدام الايكو المهبلي بين اليومين الثاني والرابع من الدورة.

*يدل وجود عدد جريبات أكثر من 6 جريبات في كل مبيض يقيس كل منها من (2–10مم) على مخزون كاف.

*يدل وجود عدد جريبات أقل من 10 جريبات في كلا المبيضين على مخزون مبيضي غير كاف.

6- مستويات الاستراديول المصلية

التدبير:

يجرى التدبير حسب السبب:

- **اضطرابات الإباضة:**

- **اللاباضة:**

✓ كلومفين سيترات ±hCG

✓ التحريض بحاثات الأقناد

- **انقطاع الطمث المركزي:**

✓ كلوميفين سترات ثم تحريض بحاثات الأقناد

✓ GnRH بشكل نبضي

- **فرط بروﻻكتين الدم:**

✓ علاج دوائي: بروموكريبتين ، كابرغولين

✓ جراحي في حال وجود ماكروأدينوما

- **قصور المبيض الباكر:**

✓ التحريض بحاثات الأقناد بجرعة عالية (قليل الفعالية)

- **عيوب الطور اللوتيني:**

✓ مكملات بروجسترونية خلال الطور اللوتيني

✓ كلوميفين سيترات ±hCG

- **عوامل بوقية:**
  - ✓ رأب البوقين
  - ✓ IVF
- **جسم الرحم:**

- **متلازمة اشرمان:** فك الالتصاقات بالتنظير أو زرع IUD و E2
- **أورام ليفية:** استئصال الورم الليفي – تصميم الشريان الرحمي.
- **تشوهات الرحم:** تصنيع رحم

- **عوامل حوضية (اندوميتريوز) :**
  - ✓ فك الالتصاقات
  - ✓ اعطاء شادات GnRH-a
  - ✓ الدانازول
  - ✓ مانعات حمل فموية مستمرة

وتكون فرص الحمل هي الأعلى بعد 6-12 شهر من العلاج

علاج العقم الذكري:

- **قصور حاثات القند:**
  - ✓ العلاج بحاثات الأقناد
  - ✓ Gnrh
  - ✓ كلومفين سيترات, Hcg
- **الدوالي:**
  - ✓ ربط الدوالي
- **القذف الراجع:**
  - ✓ امبرامين و افدرين

- **قلة النطاف مجهول السبب:**
  - ✓ لا علاج دوائي فعال
  - ✓ IVF
  - ✓ ICSI
  - ✓ TESE استخراج النطاف من الخصية
  - ✓ MESA (بزل النطاف الجراحي عبر البربخ)
  - ✓ التبرع بالنطاف

المراجع:

1. Self Assessment & Review Gynecology [12 ed]
2. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infertility

مصطلحات هامة في بداية البحث :

- **fecundity** : القدرة على ولادة طفل حي.
- **fecundability** : احتمالية تحقيق حمل خلال الدورة الشهرية الواحدة بجماع منتظم ودون وسائل منع حمل.
- **fertility** : القدرة على تحقيق حمل سريري.
- **infertility**: عدم القدرة على تحقيق حمل بعد (12) شهر من الجماع المنتظم غير المحمي.
- **Time to pregnancy**: تشير إلى المدة الزمنية اللازمة لتحقيق الحمل و تقدر غالباً بالأشهر.

أسئلة شائعة :

1_بدايةً ما هي معدلات حدوث الإخصاب الطبيعي؟

- ✓ معدل الخصوبة الأعظمي خلال أول دورتين يعادل 30%.
- ✓ خلال أول 6 أشهر 80%.
- ✓ خلال أول 12 شهر 85%.
- ✓ خلال أول 36 شهر يمكن حدوث الحمل العفوي عند نصف المتبقين.
- ✓ خلال أول 48 شهر نادراً ما يحصل حمل عفوي، حيث يتناقص معدل حدوثه مع مرور الأشهر التي لا يحدث فيها حمل.

2_ماهي فترة الخصوبة أثناء الدورة الطمثية ؟

هي 6 ايام في كل دورة طمثية تتضمن 5 أيام قبل الإباضة + يوم الإباضة .

<u>أكبر فرصة لحدوث حمل هي اليومين قبل الاباضة + يوم الاباضة.</u>

3-كيف يمكن للمرأة أن تعرف إن كانت في فترة خصوبة عالية؟

هنالك طرق بسيطة غير مكلفة كالحساب في كل دورة شهرية ، تبدلات مخاط عنق الرحم، حرارة الجسم القاعدية، طرق تجارية (كيتات قياس الهرمون الملوتن في البول) ، تطبيقات تجارية على الهاتف المحمول .

4-متى يجب ممارسة الجنس مع الشريك ؟

ينصح بالجماع المنتظم كل يومين بعد توقف الدم لضمان عدد نطاف كاف + الوقوع في الفترة الخصبة.

5-هل يؤثر استخدام المزلقات على الخصوبة؟

لا يوجد تأثير واضح لها على الخصوبة .

6-هل هنالك عوامل اثناء الجماع قد تؤثر على الخصوبة؟

لا ثاثير لوضعية الجماع، عدم وجود الرعشة الجنسية لدى الأنثى أو وقوف الانثى بعد الجماع على الخصوبة.

6-تأثير العمر على الإخصاب؟

- ✓ للعمر ثاثير كبير عند الأنثى بسبب نضوب مخزون المبيض وتراجع نوعية البيوض.
- ✓ بينما يكون للعمر تأثير ضئيل عند الرجل.

لا يوجد واسم حيوي محدد لقياس خصوبة شخص ما.

العوامل الخاصة المؤثرة على الخصوبة:

A. البدانة.

B. الحمية.

C. الكافيين.

D. التمارين الرياضية.

E. التوتر النفسي.

F. التدخين.

G. الكحول.

A. العامل الاول البدانة وزيادة الوزن:

إن زيادة الوزن BMI (25–30) و الوزن الزائد BMI فوق 30 كلاهما ينقص الخصوبة وبشكل خاص عند الإناث حيث يسبب (زيادة الوقت اللازم لحدوث الحمل _ انخفاض معدلات حدوث الحمل _ مشاكل بالإباضة _ مشاكل استقلابية (المقاومة على الانسولين\ارتفاع اللبتين) _ زيادة خطر حدوث الاجهاضات.)

بينما تأثير البدانة عند الذكور غير واضح في كثير من الدراسات، و لكن لخسارة الوزن عند الرجال تأثير إيجابي على توازن الهرمونات، أما التأثير على نوعية السائل المنوي يبقى موضع خلاف.

تأثير البدانة على التحريض والاخصاب المساعد :

1. الحصول على نتائج سيئة لتحريض الإباضة (تطور جريبات غير كاف_ تعداد بيوض قليل _ معدلات إخصاب منخفضة)
2. معدلات فشل أعلى للإخصاب داخل الزجاج بسبب: (نوعية البيوض السيئة _ اضطرابات الإباضة _ سوء وظيفة البطانة).
3. في مراجعة منهجية ضمت 33 دراسة فيها 48000 حالة إخصاب داخل الزجاج وحقن نطاف ضمن البويضة لوحظ عند البدينين: (انخفاض معدل حدوث الحمل _ انخفاض معدل ولادة طفل حي _معدل اسقاطات عال).

تأثير خسارة الوزن على الإخصاب:

- ✓ إن خفض الوزن بطرق جراحية أو غير جراحية عند السيدات زاد من معدل حدوث الاباضة ومعدلات حدوث الحمل دون تاثير على معدل ولادة طفل حي.
- ✓ في دراسة على 67 سيدة خسرن10 كيلو غرام خلال 6 أشهر، حدثت اباضة عفوية لدى 90% منهن و52سيدة أصبحن حوامل و45سيدة منهن ولدت طفل حي.

B. العامل الثاني الغذاء والحمية :

الغذاء الصحي والمتوازن مهم ومفضل لانه يحافظ على استقرار سكر الدم وزيادة الحساسية للأنسولين وبالتالي تحسين الإباضة.

ولكن عند الأزواج الأصحاء لا يوجد دليل قوي على أن تنويع الحمية الغذائية يؤثر على الخصوبة.

وبالمقابل فان سوء الامتصاص والداء الزلاقي غيلر المشخص أو غير المعالج يمكن أن يكون من أسباب انخفاض الخصوبة والعقم.

عند الرجال خاصة تبين وجود تحسن مهم في مشعرات السائل المنوي من حيث الحركة بين الرجال الذين يتناولون طعام صحي

و الحمية المنصوح بها هي :

- ✓ الحموض الدسمة وحيدة الإشباع وهي مفضلة على الدسم المهدرجة.
- ✓ البروتين من مصدر نباتي وبروتين الاسماك البحرية مفضلة على اللحوم الحمراء.
- ✓ الحمية منخفضة الغلوكوز.
- ✓ الاطعمة الغنية ب أوميغا 3.
- ✓ المكملات الحاوية على لفيتامينات.

C. العامل الثالث استهلاك الكافيين:

عند الأنثى: تبين أن خصوبة المرأة لا تتأثر بالوارد من الكافيين إذا كان أقل من 200 ملغ باليوم حتى مع إجراء الإخصاب داخل الزجاج، والاستهلاك الطبيعي هو من 1–2 كوب يومياً.

عند الذكر: لا توجد دراسات تشير إلى الحد من استهلاك الكافيين فيما يتعلق بالإخصاب.

D. العامل الرابع التمارين الرياضية:

ممارسة التمرينات المجهدة مرتبط بحدوث اللإباضة (عدم حدوث الإباضة) وتأثيرها يكون من خلال انخفاض الهرمون الملوتن وتبدل الإفراز النبضي للهرمون المطلق لحاثات القند وتبدل افراز الهرمون المحفز للجريبات والتبدل في مستويات اللبتين.

ولكن البدانة وعدم ممارسة التمرينات الرياضية مسؤولان أكثر عن حالات اللاباضة بالمقارنة مع التمرينات المجهدة.

E. العامل الخامس التوتر النفسي:

يوجد علاقة متبادلة بين التوتر النفسي والعقم.

فالعقم وعدم الانجاب يخلق شدة نفسية عند الزوجين، والتوتر النفسي بدوره يسيء إلى نتائج معالجات العقم .

في دراسة راجعة ب 2011 شملت 31 دراسة لوحظ وجود علاقة سلبية بين نتائج معالجات العقم والقلق والتوتر النفسي.

في 2021 تم اجراء تحليل بياني ل 15 دراسة تمحورت حول علاج القلق والتوتر قبل الشروع بإجراءات الاخصاب المساعد ولوحظ فيها ازدياد النتائج ايجابية واحتمال إنجاب طفل حي عند العلاج من القلق.

F. العامل السادس التدخين:

يرتبط التدخين مع نقص الخصوبة، وتفترض الدراسات أن أثر التدخين على الخصوبة يتراجع خلال عام من إيقافه.

تأثير التدخين على الشريك الانثى:

- توجد علاقة ثابتة ومهمة بين نقص الخصوبة وتدخين السجائر حيث يحدث انخفاض قابلية الحمل في كل دورة إذا كان عدد السجائر يتجاوز 10 يومياً، كما يزداد الوقت اللازم لحدوث الحمل.
- الآليات التي يمارسها التدخين في إنقاص الخصوبة عند الانثى:

1. تأثير سلبي على حركية البوق وحركة الأهداب.
2. تبدلات في مخاط العنق.
3. زيادة الإسقاطات وزيادة احتمال حدوث الحمل الهاجر.
4. حدوث شيخوخة للبويضات.
5. أذية الحمض النووي للأعراس.

تأثير التدخين على الشريك الذكر:

1. انخفاض نوعية السائل المنوي من حيث التعداد والحركية.
2. أذيات تأكسدية.
3. أذيات على مستوى الانقسام والحمض النووي.

كما ترافق التدخين مع انخفاض معدلات نجاح ل الاخصاب داخل الزجاج.

G. العامل السابع استهلاك الكحول:

الاستهلاك المعتدل من الكحول ويقدر بأقل من كأسين يوميا (الكأس 10 غرامات) ليس له على الأرجح تأثير على الخصوبة ولكن يجب تجنب الاستهلاك في حال التخطيط للحمل.

يوصى بالامتناع عن الشرب في فترة الخصوبة وفي حال التخطيط للحمل لأنه لم يتم تحديد المستويات الآمنة من الكحول خلال هذه الفترة.

ينصح دائما بتجنب الاستهلاك المتوسط والشديد من الكحول لأنهما يرتبطان بنقص الخصوبة.

تأثير الكحول على الشريك الانثى:

1. زيادة الوقت اللازم لتحقيق الحمل.
2. احتمال أعلى لاحتياج مقاربات العقم.
3. معدلات أعلى لفشل الاخصاب داخل الزجاج.

تأثير الكحول على الشريك الذكر: شذوذ في عمل الأقناد حيث يشاهد:

1. انخفاض انتاج التستستيرون.
2. عنانة.
3. انخفاض اصطناع النطاف.
4. كما أن الاستهلاك المفرط للكحول عند الآباء ارتبط بوجود عيوب قلبية عند الابناء في بعض الدراسات.

التوصيات:

- يقترح الجماع الجنسي مرتين إلى ثلاث مرات في الأسبوع بعد فترة وجيزة من توقف الحيض (الدرجة C2).
- الإقلاع عن التدخين عند الأزواج الذين يدخنون بناءً على الفوائد الصحية العامة للإقلاع عن التدخين (درجة A)
- نقترح على الأزواج محاولة تحقيق مؤشر كتلة الجسم من 18.5 إلى 25 كجم / م (الدرجة C2).
- النساء اللواتي يحاولن الحمل يجب أن يتجنبن كل أنواع الكحول، نظرًا لعدم تحديد المستوى الآمن لاستهلاك الكحول قبل الولادة فيما يتعلق بالجنين (الدرجة C2).

- نقترح على النساء اللواتي يفكرن في الحمل الحد من تناول الكافيين بما لا يزيد عن كوب واحد أو كوبين من القهوة يوميًا (إجمالي 200 ملغ كافيين) (الدرجة C2).

المراجع :

1.Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2020; 113:533

2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril 2017; 108:393.

3. Joffe M, Key J, Best N, et al. Studying time to pregnancy by use of a retrospective design. Am J Epidemiol 2005; 162:115.

4. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod 2003; 18:1959.

5. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, et al. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril 1996; 65:503.

6. GUTTMACHER AF. Factors affecting normal expectancy of conception. J Am Med Assoc 1956; 161:855.

7. Wang X, Chen C, Wang L, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertil Steril 2003; 79:577.

8. Slama R, Hansen OK, Ducot B, et al. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. Hum Reprod 2012; 27:1489.

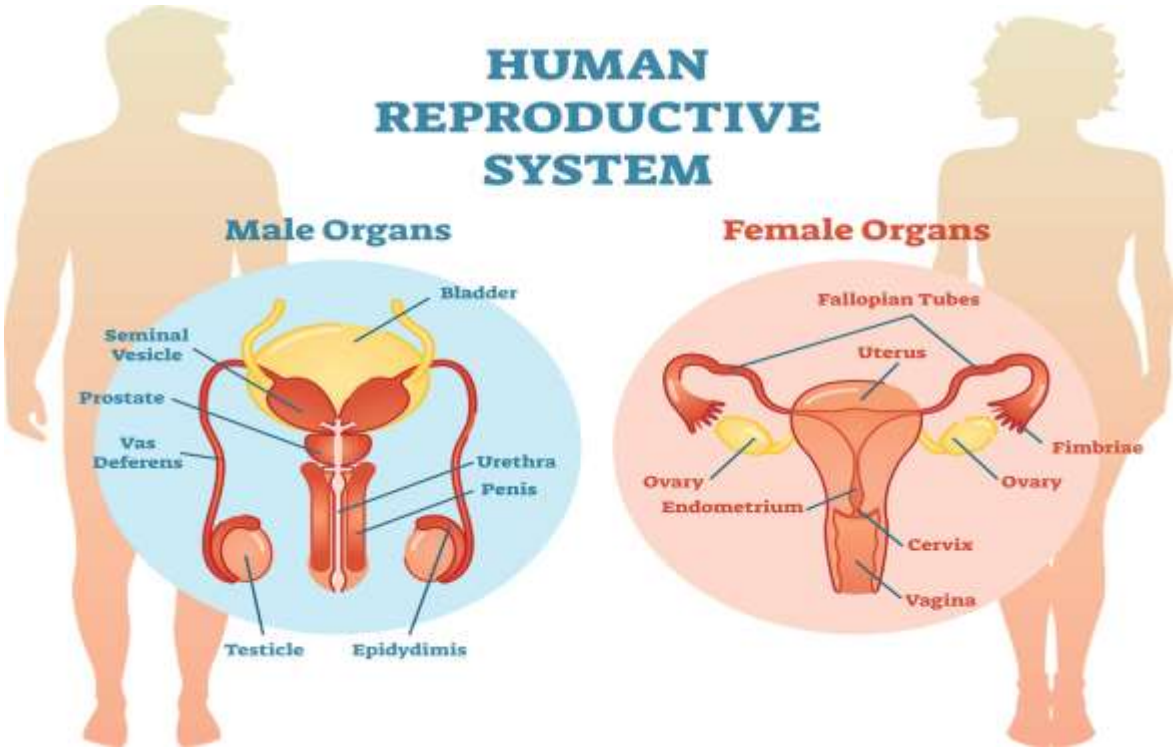
9. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, et al. Definition and prevalence of subfertility and infertility. Hum Reprod 2005; 20:1144. 10. Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. Hum Reprod 1999; 14:1835.

مقدمة

العقم هو اضطراب معقد له جوانب طبية ونفسية واقتصادية مهمة.

سيتم هنا مراجعة مسببات العقم عند النساء.

إن سلامة الجهاز التناسلي الأنثوي وكذلك الذكري من الناحية التشريحية والفزيولوجية ضرورية لنجاح عملية الإخصاب.



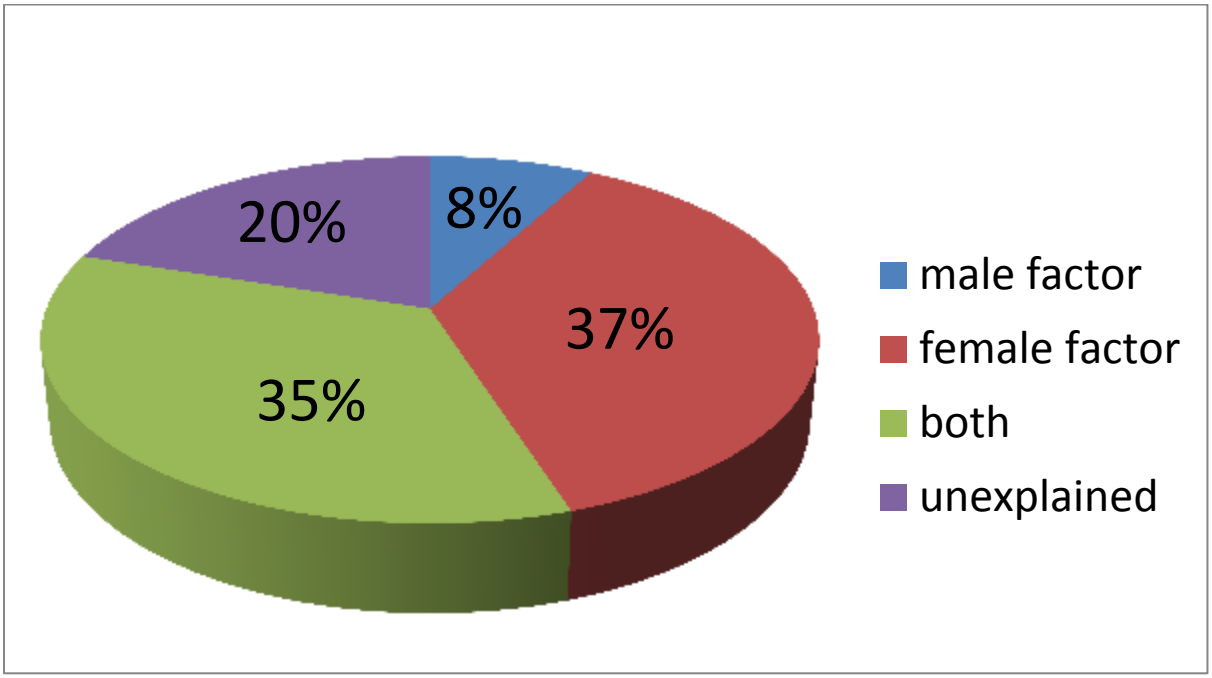
الشكل 4.1 الجهاز التكاثري الذكري والأنثوي

في دراسة أجرتها منظمة الصحة العالمية (WHO) على 8500 من الأزواج المصابين بالعقم في البلدان المتقدمة، شكّل العقم الأنثوي 37 في المائة من أسباب العقم عند الأزواج، كما شكل كل من العقم الذكوري 8 في المائة، وعوامل العقم المشتركة عند الذكور والإناث 35 في المائة من الأسباب.

أما الأزواج المتبقون فكان لديهم عقم غير مفسر أو حدث الحمل أثناء الدراسة.

إن أشيع عوامل العقم الأنثوية التي يمكن تحديدها والتي تمثل 81 في المائة من العقم عند النساء، كانت:

- اضطرابات الإباضة (25 بالمائة)
- بطانة الرحم (15 بالمائة)
- الالتصاقات الحوضية (12 بالمائة)
- انسداد البوق (11 بالمائة)
- تشوهات البوق الأخرى (11 بالمائة)
- فرط بروﻻكتين الدم (7 في المائة)



الشكل 4.2 النسب المئوية لتوزع أسباب العقم

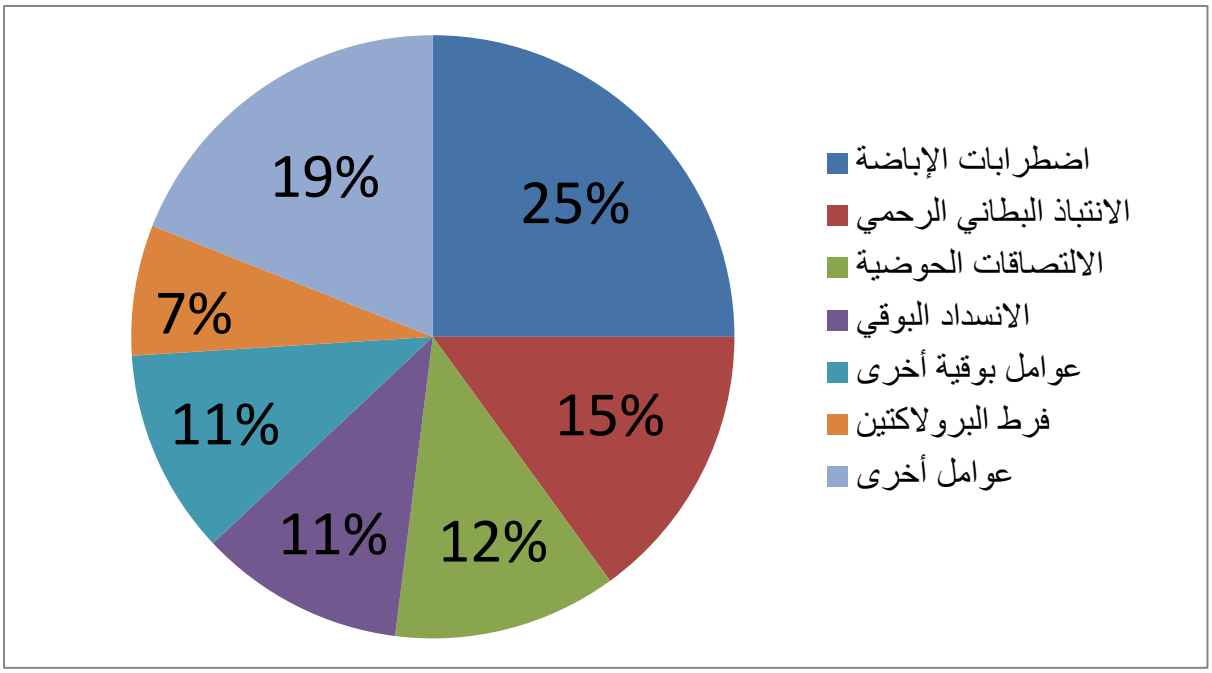
قبل البدء بعلاج الزوجة لابد من البدء بتحليل السائل المنوي.

يبين الجدول أدناه القيم الطبيعية لتحليل السائل المنوي:

الجدول 4.1 القيم الطبيعية لتحليل لسائل المنوي

Semen Characteristic	Reference Value
Volume (ml)	**1.5**
Vitality (% live)	**58**
Concentration (10^6/ml)	**15**
Total Sperm Count (10^6)	**39**
Motility (progressive) % Motile %	**32** **40**
Normal Morphology (%)	**4**

أشيع العوامل الأنثوية المسببة للعقم:

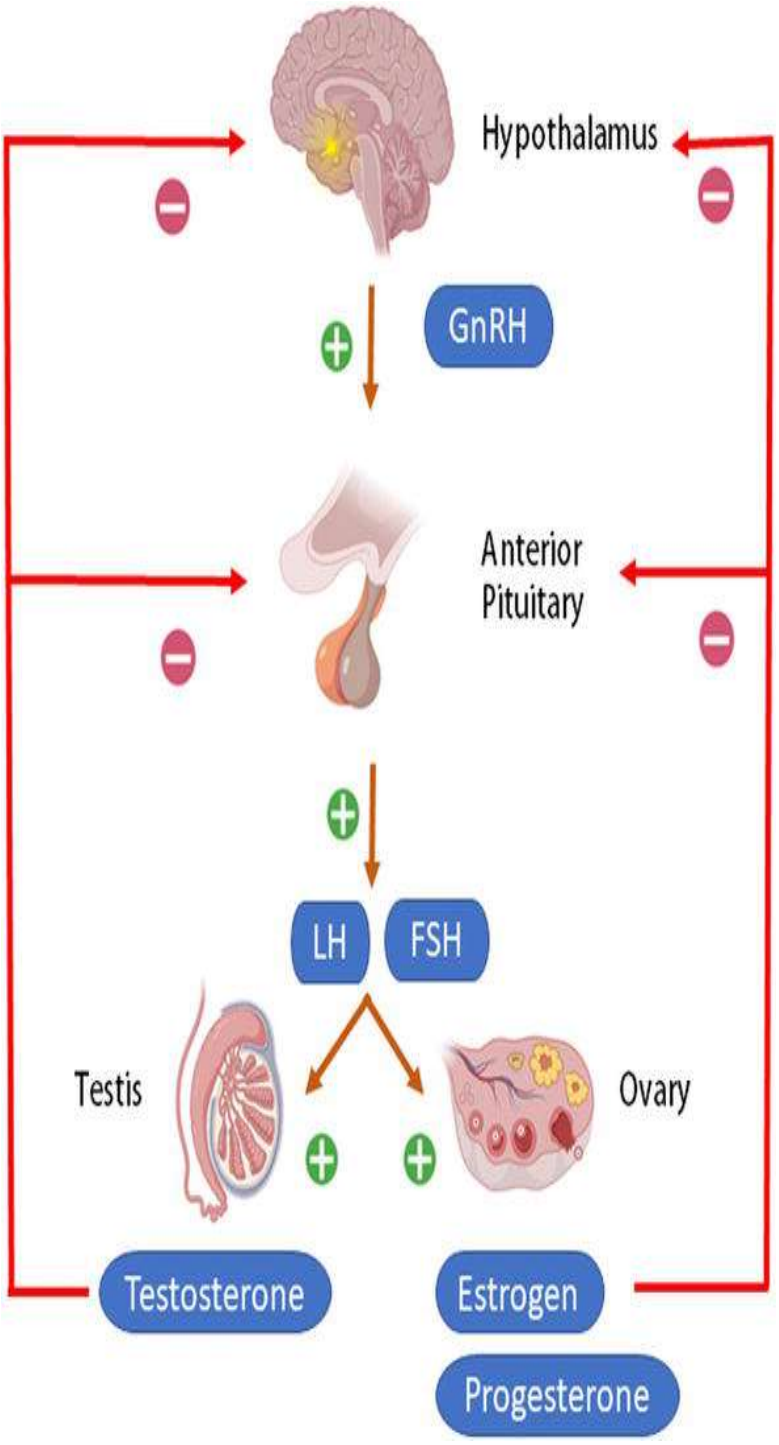


الشكل 4.3 توزع أسباب العقم الأنثوي

العوامل المبيضية:

اضطرابات الإباضة – ندرة الإباضة (قلة الإباضة) أو غياب الإباضة (اللاإباضة) يؤدي إلى العقم لأن البويضة غير متوافرة كل شهر.

لابد من سلامة المحور الوطائي – النخامي – المبيضي لحدوث الإباضة.



الشكل 4.4 المحور الوطائي النخامي القندي

أسباب اضطرابات الإباضة:

يبين الجدول 4.2 أهم أسباب اضطرابات الإباضة

الجدول 4.2 أسباب اضطرابات الإباضة

الاضطراب الوطائي النخامي الأولي:
عدم النضج في بداية الدورة الشهرية أو ما حول سن اليأس
التمرين الرياضي المكثف
اضطرابات الاكل
الشدة
قصور الغدد التناسلية مجهول السبب
فرط بروﻻكتين الدم
انقطاع الطمث بسبب الرضاعة
الورم الغدي على حساب الغدة النخامية أو أورام الغدة النخامية الأخرى
أورام أو رضوض أو إشعاع في منطقة ما تحت المهاد أو الغدة النخامية
متلازمة كالمان
متلازمة شيهان
السرج التركي الفارغ
التهاب الغدة النخامية (مرض المناعة الذاتية)

اضطرابات أخرى
متلازمة المبيض متعدد الكيسات
فرط نشاط الغدة الدرقية أو قصور الغدة الدرقية
الأورام المنتجة للهرمونات (الغدة الكظرية، المبيض)
المرض الكبدي المزمن أو أمراض الكلى
مرض كوشينغ
فرط تصنع الغدة الكظرية الخلقي
فشل المبايض المبكر (المناعة الذاتية، الوراثي، الجراحي، الأدوية، الإشعاع، مجهول السبب)
متلازمة تورنير
متلازمة عدم الحساسية للاندروجين

الأدوية:
موانع الحمل الاستروجينية البروجسترينية
البروجستينات
الأدوية المضادة للاكتئاب والذهان
الستيروئيدات القشرية
العلاج الكيميائي

تصنيف منظمة الصحة العالمية للإباضة:

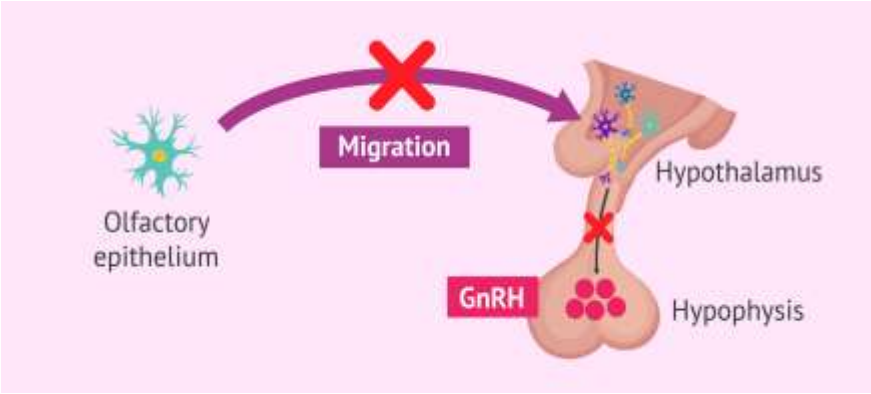
صنفت منظمة الصحة العالمية اللاإباضة إلى ثلاث مجموعات رئيسية، ويعد فرط بروlاكتين الدم مسبباً إضافياً يقع خارج هذه المجموعات الثلاث.

يعد هذا النظام مفيداً لتحديد وعلاج اضطرابات الإباضة وفقًا لاضطراب عمل الغدد الصماء.

الفئة الأولى ضمن تصنيف منظمة الصحة العالمية:

النساء اللاتي يعانين من انخفاض موجه الأقناد، وانخفاض هرمونات الغدد التناسلية (انقطاع طمث وطائي):

تمتلك النساء في هذه المجموعة مستويات منخفضة أو منخفضة إلى طبيعية من الهرمون المحرض للأجربة FSH، وتراكيز منخفضة من الاستراديول بسبب انخفاض إفراز GNRH أو عدم حساسية النخامة للـ GNRH.



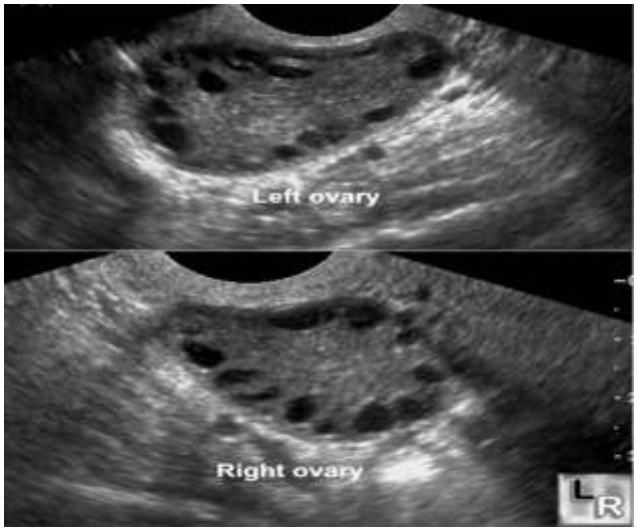
الشكل 4.5 قصور الأقناد ناقص موجهات القند

الفئة الثانية ضمن منظمة الصحة العالمية:

النساء سويات موجهات الأقناد، وسويات الإستروجين.

تمتلك هؤلاء النساء مستويات طبيعية من الـ GNRH والاستروجين.

يكون إفراز الـ FSH أقل من الطبيعي خلال الطور الجريبي، مثل النساء اللواتي لديهن متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

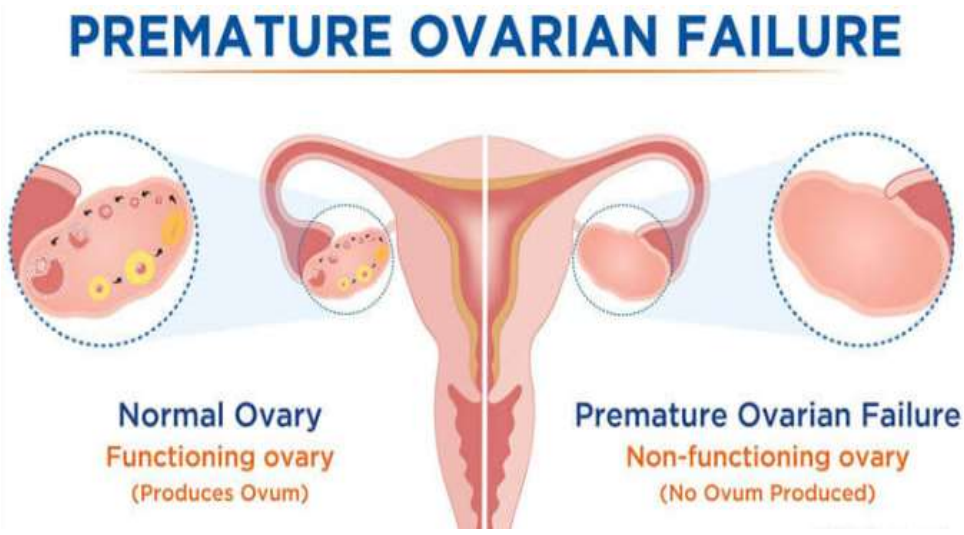


الشكل 4.6 تصوير صدوي يظهر مبيضاً مصاباً بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات

الفئة الثالثة ضمن تصنيف منظمة الصحة العالمية:

النساء اللاتي يعانين من فرط في موجهات الأقناد، ونقص في الإستروجين:

السبب الأساسي هو قصور المبيض المبكر(عدم وجود أجربة) أو بسبب مقاومة المبيض.

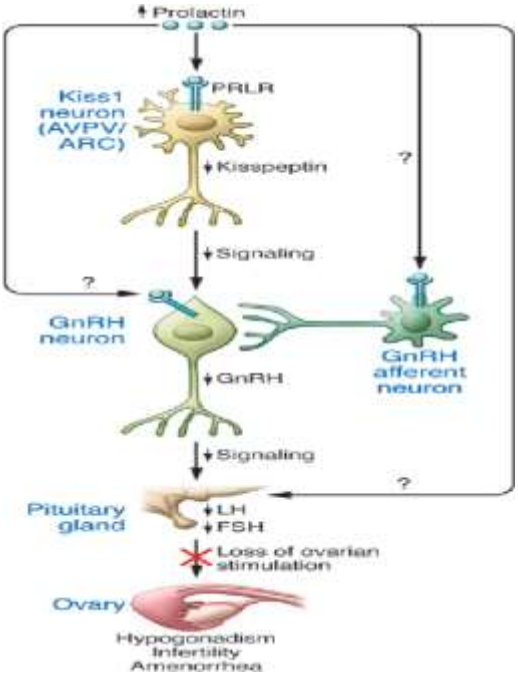


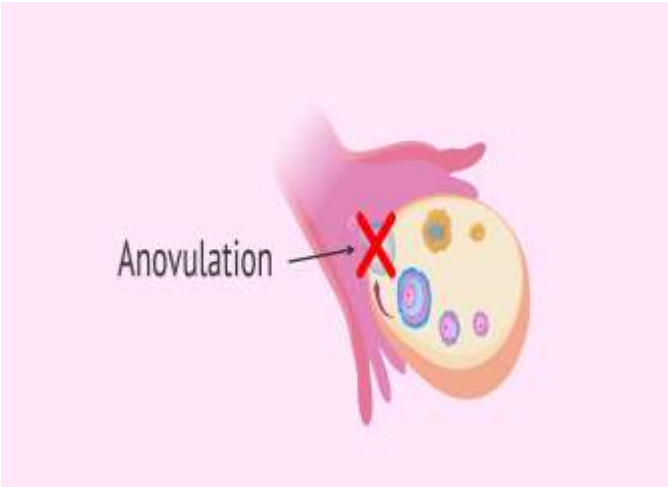
الشكل 4.7 قصور المبيض الباكر

اللإباضة المتعلقة بفرط برولاكتين الدم:

يثبط البرولاكتين الـ GNRH وبذلك يثبط الإستروجين.

تعاني هؤلاء النساء من قلة الطموث أو انقطاع الطمث في غالب الأحيان، إلا أنه يمكن أن تكون لديهن دورات لاإباضية منتظمة.





الشكل 4.8 تأثير اضطراب البرولاكتين على الإباضة

العقم والتقدم بالعمر:

تزداد نسبة النساء المصابات بالعقم كلما تقدم عمر الأنثى.

بالإضافة إلى ذلك، تكثر وجود عوامل أخرى قد تقلل من الخصوبة، مثل الورم العضلي الأملس وأمراض البوق، والانتباذ البطاني الرحمي. يؤثر انخفاض معدل الجماع مع تقدم العمر على الخصوبة أيضًا.

شيخوخة البويضات:

يعد العمر عاملاً مهمًا يؤثر على خصوبة المرأة.

من المحتمل أن يعزى سبب الانخفاض في الخصوبة مع التقدم في السن إلى انخفاض كل من كمية ونوعية البويضات.

تصل كمية الخلايا الإنتاشية للمبيض عند الجنين الأنثى إلى ذروتها في منتصف الحمل (من 6 إلى 7 ملايين خلية إنتاشية)، يتبعها تناقص ثابت لتبلغ 1 إلى 2 مليون خلية إنتاشية عند الولادة، ويكون عددها في بداية سن البلوغ ما يقارب 300000 خلية إنتاشية.

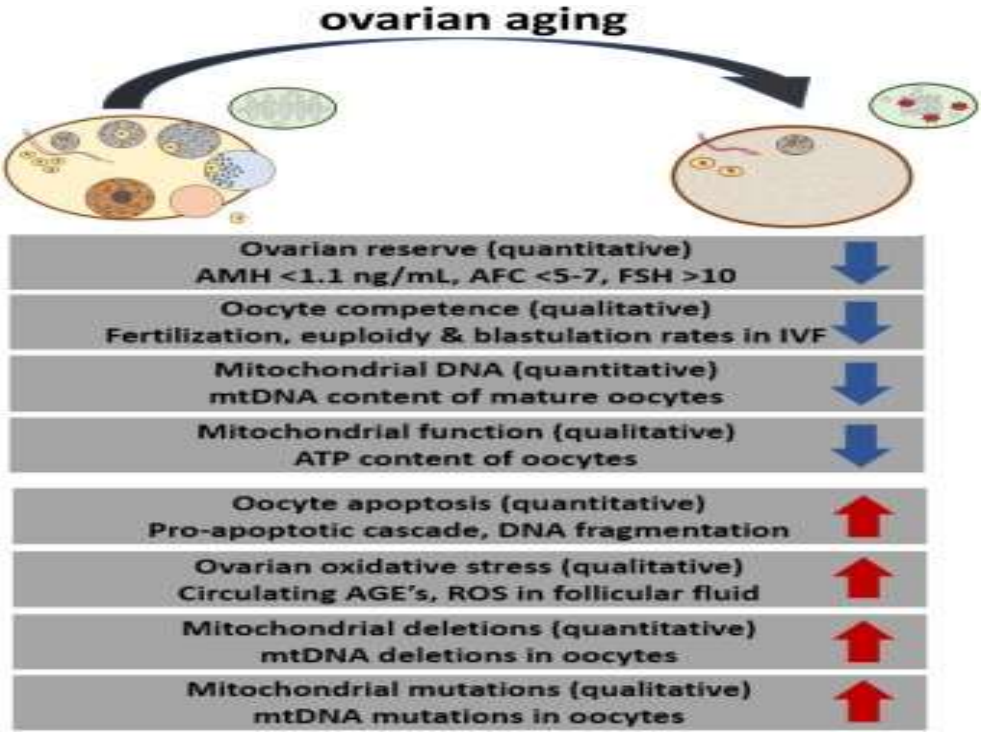
لوحظ زيادة معدل فقدان البويضات بعد بلوغ المرأة منتصف الثلاثينات من عمرها.

تؤدي بعض الأسباب الأخرى إلى أذية المبيض مثل تدخين السجائر والإشعاع والعلاج الكيميائي، وبعض أمراض المناعة الذاتية أيضًا مما يؤدي إلى تسريع فقدان البويضات.

قد تستمر الإباضة بشكل منتظم لدى بعض النساء المصابات بالعقم، ولكن يعانين من العقم بسبب رداءة نوعية البويضات المتبقية.

يُعتقد أن فقدان جودة البويضات مع تقدم المرأة في العمر يرجع إلى زيادة ظاهرة عدم الانفصال في الانقسام المنصف.

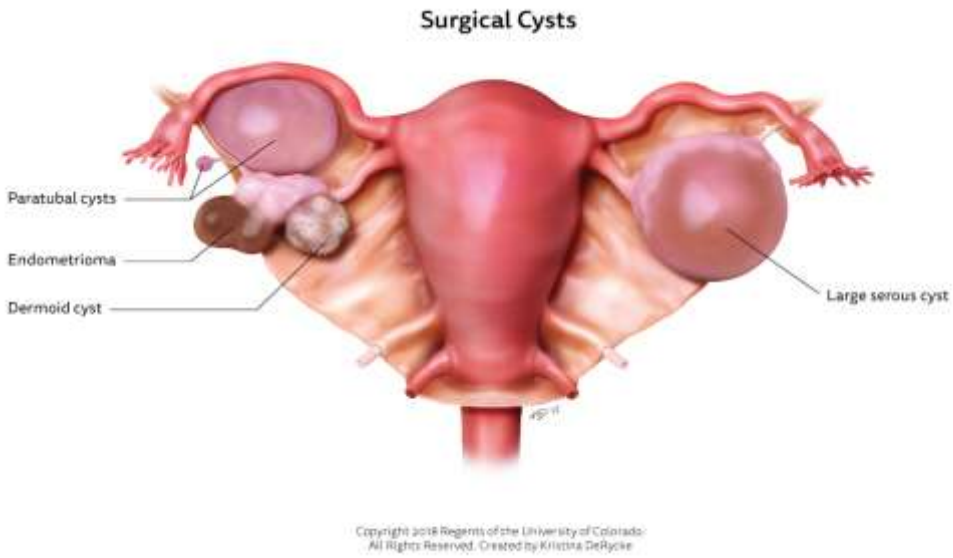
تتضمن الآليات الأخرى للعقم بعد تقدم العمر ما يلي: الاختلافات بين الخلايا الإنتاشية أثناء تخلقها خلال حياة الجنين، تلف في الخلايا الإنتاشية التي تتراكم على مدار حياة المرأة، بالإضافة إلى تأثير التقدم بالعمر على الخلايا الحبيبية المحيطة بالبويضة.



الشكل 4.9 شيخوخة المبيض

كيسات المبيض:

من غير الواضح ما إذا كانت كيسات المبيض الصغيرة (<3 إلى 6 سم) تمتلك دوراً في العقم، كما أنه غالباً ما تكون تأثيرات العلاج الجراحي على مخزون المبيض أكثر ضررًا من الكيسة نفسها.



الشكل 4.10 أنواع كيسات المبيض

الشكل 10.11 كيسة مبيضية اندوميريوزية

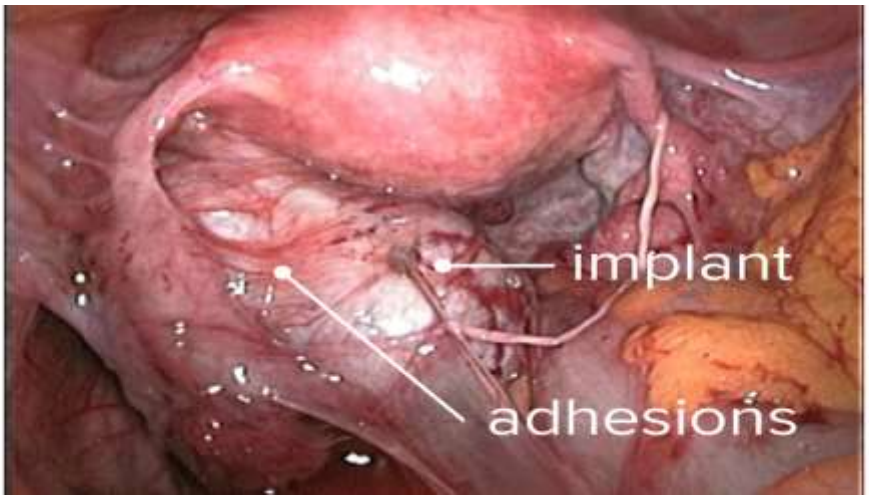
تشوهات قناة فالوب / الالتصاقات الحوضية:

تمنع أمراض البوق والالتصاقات الحوضية الانتقال الطبيعي للبويضات والحيوانات المنوية خلال قناة فالوب.

إن السبب الرئيسي للعقم المسبب بالعامل البوقي هو الداء الحوضي الالتهابي الذي تسببه الكلاميديا أو السيلان البني.

قد تتدخل بعض العوامل الأخرى وتوثر سلبياً على النقل البوقي مثل الانتباذ البطاني الرحمي الشديد، التصاقات من جراحة سابقة أو عدوى غير بوقية (على سبيل المثال التهاب الزائدة الدودية، التهاب الأمعاء)، والسل الحوضي، والتهاب برزخ البوق بالعقديات.

قد ينتج انسداد البوق القريب عن سدادات المخاط والحطام غير المتبلور أوتشنج الفوهة الأنبوبية للبوق، لكنه لا يعدّ انسدادًا تشريحيًا حقيقيًا.

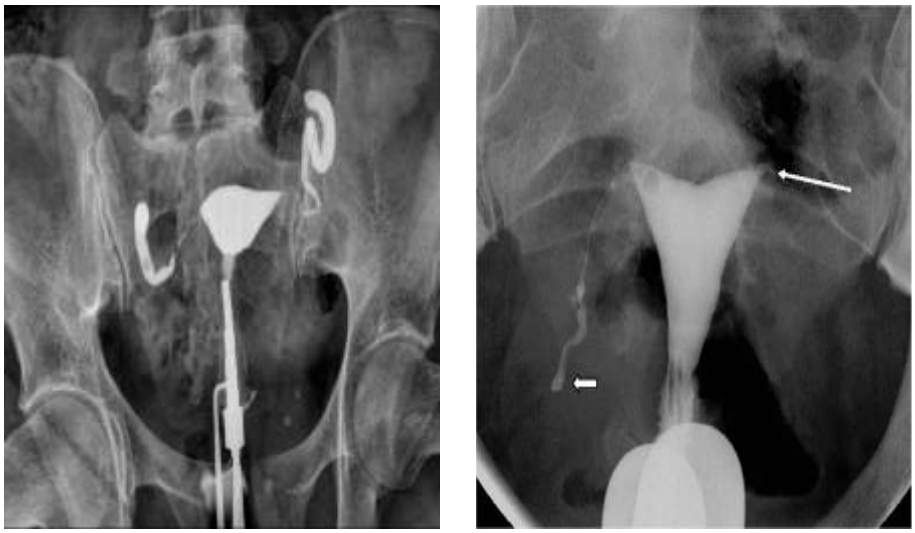


الشكل 4.12 الالتصاقات حول البوقية

الجدول 4.3 أسباب الالتصاقات البوقية

الأسباب
الداء الحوضي الالتهابي
داء البطانة الرحمية المنتبذة
جراحات حوضية سابقة
انتانات غير بوقية (التهاب الزائدة، الداء المعوي الالتهابي)
التدرن الحوضي
التهاب برزخ البوق بالعقديات

الشكل 4.13 شكل ترسيمي يظهر الالتصاقات الحوضية ودورها في عسرة الطمث والألم الحوضي إضافة للعقم



الشكل 4.14 صورة رحم وملحقات ظليلة تظهر استسقاءاً وانسداداً بوقياً

قد تعاني النساء المصابات بانسداد البوق القاصي من موه البوق، مما يقلل من نجاح معدل الإخصاب باستخدام الـ (IVF).

يقلل الموه البوقي من الخصوبة بسبب إعاقة هجرة الحيوانات المنوية، بالإضافة إلى تسببه بالتدفق الرجعي لمحتويات البوق إلى تجويف بطانة الرحم، مما يخلق بيئة معادية لزرع الجنين. لذلك يزيد التخلص من موه البوق من نجاح التلقيح الاصطناعي IVF.

العامل الرحمي

يعتبر فشل التعشيش الناجم عن أسباب ميكانيكية أو ضعف بنية ووظيفة البطانة أساس الأسباب الرحمية للعقم.

- الأورام الليفية والبوليبات.

تترافق الأورام التي تتوضع تحت المخاطية أو ضمن العضلية مع انخفاض معدلات الخصوبة ولوحظ تواجدها بنسبة 5-10% عند النساء العقيمات.

- تشوهات الرحم

يتشكل الرحم وقناتي فالوب وعنق الرحم والقسم العلوي للمهبل من تطور قناتي مولر بشكل سوي، ويتراوح طيف شذوذات هاتين القناتين بين الغياب الكامل للرحم والمهبل كما في متلازمة (Rokitansky-Kuster-Hauser) حتى العيوب الصغرى كالرحم المقوس والحاجز المهبلي.

- الالتصاقات داخل الرحم

إن التهاب بطانة الرحم وأذيتها المترافق مع الولادة الراضة، التوسيع والتجريف، استعمال اللولب بالإضافة إلى القيام بأي إجراء على بطانة الرحم كاستئصال ورم ليفي، كل ذلك قد يشكل التصاقات (متلازمة أشرمان) مما يؤدي لانسداد كلي أو جزئي في جوف الرحم.

- قصور الطور اللوتئيني

وذلك بسبب وجود شذوذات في الجسم الأصفر تؤدي لإنتاج بروجسترون غير كافي لجعل بطانة الرحم قابلة للتعشيش.

- بطانة الرحم الهاجرة (الإندومتريوز)

تشير الدراسات إلى أن مابين 25–50% من النساء المصابات بالعقم يعانين من الانتباذ البطاني الرحمي، بالمقابل فإن 30–40% من النساء المصابات بالانتباذ البطاني الرحمي يعانين من العقم تشمل النظريات الحالية حول كيفية تسببها بإحداث العقم:

1. يمكن أن يسبب الانتباذ البطاني الرحمي التصاقات بين المبيض وجدار الحوض تؤثر على تحرر البويضة بعد الإباضة أو تسبب أذية للنسيج المبيضي إثر تشكل الكيسة الإندومتريوزية.
2. يمكن أن يؤدي التندب في قناة فالوب إلى عرقلة حركة البويضة عبرها.
3. كما أنها تسبب زيادة في كمية السائل البريتواني مما يؤدي إلى إفراز بعض العوامل (كالسايتوكينات وعوامل النمو) والتي تؤثر سلباً على الإباضة والإلقاح.
4. التغيرات الكيميائية في بطانة الرحم التي تحدث نتيجة الانتباذ البطاني الرحمي قد تؤثر على قدرة المضغة على الانغراس بشكل صحيح.

العامل العنقي

يسهل مخاط عنق الرحم الطبيعي في منتصف الدورة الشهرية عبور الحيوانات المنوية.

قد تؤدي التشوهات الخلقية وأذيات عنق الرحم المكتسبة (التالية للجراحة، الإنتانات أو العلاج الشعاعي) إلى تضيق عنق الرحم بالإضافة إلى عدم قدرته على إنتاج مخاط طبيعي مما يضعف من الخصوبة.

العوامل المناعية

قد تؤدي متلازمة أضداد الفوسفوليبيد إلى الرفض المناعي للحمل باكراً أوقد تسبب أذية للمشيمة.

قد يحدث التهاب المبيض المناعي الذاتي كجزء من متلازمات النمط الأول والثاني لقصور الغدد المتعدد المناعي الذاتي.

تتعرض النساء المصابات ببعض أمراض المناعة الذاتية لخطر متزايد للإصابة بالعقم غير المسبَّب بالتأثيرات المباشرة لهذه الأضداد على الإلقاح والتعشيش، فعلى سبيل المثال لوحظ حدوث قصور مبيضي باكر لدى النساء المصابات بالذئبة الحمامية الجهازية والوهن العضلي الوخيم.

كما قد يتطور لدى بعض النساء أضداد أو خلايا مناعية تهاجم النطاف، تتشكل هذه الأضداد عند اضطراب الآليات المنظمة للجهاز المناعي أو في حال الإصابة ببعض الإنتانات.

العوامل الوراثية

لوحظ لدى الأزواج المصابين بالعقم معدل انتشار أعلى لشذوذات الصيغة الصبغية (التثلث الصبغي، الإزفاء والموزاييك،..)

إن الشذوذ الصبغي الأكثر شيوعاً والمرتبط بالعقم هو متلازمة تورنر عند الإناث ومتلازمة كلاينفلتر عند الذكور.

كما تم تحديد عدد من الجينات الفردية التي تؤثر على الخصوبة نذكر منها على سبيل المثال لا الحصر:

الجين KAL1 في (متلازمة كالمان)

الجين FMR1 في (متلازمة الصبغي X الهش)

العقم غير المفسر

هو مصطلح يستخدم لوصف العقم بعد أن تكشف جميع الاختبارات المجراة على كلا الزوجين عن عدم وجود سبب واضح لمشاكل الخصوبة لديهما.

قد تكون الأسباب المحتملة هي عدم حدوث تزامن بين الإباضة والإلقاح، أو عدم دخول البويضة إلى قناة فالوب، أو عدم تمكن النطاف من الوصول للبويضة، أو فشل التعشيش.

تعدّ جودة البويضات ذات أهمية خاصة، لكن تمتلك النساء بعمر متقدم بويضات منخفضة القدرة على الإلقاح الطبيعي والناجح.

لا يؤثر كل من العوامل السابقة بمفرده بشكل كبير على الخصوبة، لكن عند اجتماع عدة عوامل مع بعضها فإن ذلك يمكن أن يقلل من فرصة الحمل.

عوامل الخطر التي تزيد من معدل الإصابة بالعقم عند النساء:

- التقدم بالعمر
- التدخين وشرب الكحول
- إضطرابات الوزن كالبدانة أو انخفاض الوزن الشديد
- قصة سابقة للإصابة بحمل هاجر (بوقي)

المراجع:

1. Gauché-Cazalis, C., Koskas, M., Scali, S. C., Luton, D., & Yazbeck, C. (2012). Endometriosis and implantation: Myths and facts. Middle East Fertility Society Journal, 17(2), 79–81.
2. Giudice, L. C. (2010). Clinical Practice: Endometriosis. New England Journal of Medicine, 362(25), 2389–2398.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012). Endometriosis and infertility: A committee opinion. Fertility and Sterility, 98(3), 591–598.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2012). Frequently asked questions: Endometriosis. Retrieved May 31, 2016, from http://www.acog.org/Patients/FAQs/Endometriosis
5. American Society for Reproductive Medicine. (2014). Polycystic ovary syndrome. Retrieved May 31, 2016, from http://www.fertilityanswers.com/wp-content/uploads/2016/04/polycystic-ovary-syndrome-pcos.
6. American Society for Reproductive Medicine. (2015). Fibroids and fertility. Retrieved May 31, 2016, from http://www.fertilityanswers.com/wp-content/uploads/2016/04/fibroids-and-fertility.

7. Mojarrad, M., Hassanzadeh-Nazarabadi, M., & Tafazoli, N. (2013). Polymorphism of genes and implantation failure. International Journal of Molecular and Cellular Medicine, 2(1), 1-8.
8. Cox, L., & Liu, J. H. (2014). Primary ovarian insufficiency: An update. International Journal of Women's Health, 6, 235–243
9. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. Int J Gynaecol Obstet 1992; 39:267.

متى نبدأ التقييم؟

يتحدد موعد الحاجة لتقييم العقم الأنثوي بشكل أساسي بعمر السيدة ويتأثر أيضاً بالحالة الصحية للطرفين

بشكل عام : عند السيدات تحت 35 سنة نبدأ بعد مرور 12 شهر من حدوث جماع متكرر غير محمي بغياب عوامل الخطورة لنقص الخصوبة.

نحتاج للتقييم الباكر : بعد 6 أشهر عند السيدات الأكبر من 35 سنة

التقييم الفوري : السيدات فوق 40 سنة و لمن لديهن قصة تشعيع أو معالجة كيماوية أو لمن لديهن قصة قلة طموث أو انقطاع طمث أو داء بوقي أو الأندومتريوز أو لدى الزوج عامل ذكري معروف لنقص الخصوبة

المقاربة الأولية

يجب تقييم كلا الزوجين بحثاً عن العوامل المؤدية لنقص الخصوبة

القصة السريرية :

مدة نقص الخصوبة و العلاجات السابقة و نتائج الاستقصاءات السابقة

القصة الطمثية :

الدورات المنتظمة الشهرية مع أعراض ما قبل الطمث تقترح حدوث إباضة

عسرة الطمث الشديدة قد توجهنا للإندومتريوز

كما لوحظ وجود ارتباط بين تقارب الطموث 21 –27 يوم مع نقص مخزون المبيض

القصة السريرية

القصة المرضية و النسائية و الجراحية :

تحري باقي الأجهزة بحثاً عن علامات :

- أمراض الدرق
- ثر الحليب
- الشعرانية
- الألم الحوضي

القصة الجراحية :

قصة استئصال مبيض أحادي الجانب تترافق مع تطور تناقص مخزون المبيض بشكل أبكر من باقي السيدات

القصة العائلية :

العقم التشوهات الخلقية و الطفرات الجينية و الإعاقة الذهنية

السيدات المصابات بما قبل طفرة fragile x يطورن قصور مبيضي باكر أما الذكور فيتطور لديهم صعوبات تعلم و تأخر تطور أو بعض علامات التوحد.

نمط الحياة والعادات الشخصية

التدخين و التمرينات الرياضية و التغيرات الكبيرة بالوزن

الفحص السريري

- BMI
- غياب الصفات الجنسية الثانوية مع انقطاع الطمث البدئي تعتبر علامات قصور أقناد ناقص موجهات الأقناد hypogonadotropic hypogonadism
- شكل الجسم : قصر قامة مع علامات تورنر
- علامات قصور الدرق و ثر الحليب و علامات فرط الأندروجين

الاختبارات التشخيصية

- تحليل السائل المنوي
- توثيق الوظيفة المبيضية
- استبعاد انسداد البوقين و تقييم جوف الرحم
- تحري مخزون المبيض

تقييم وظيفة المبيض

تقييم وظيفة المبيض جزء أساسي من التقييم كون اضطراب وظيفة المبيض سبب شائع للعقم

الدورات المنتظمة كل 28 يوم مع أعراض ما قبل الطمث على الأرجح أن تكون إباضية

السيدات اللواتي لا تكون دوراتهن بهذا الشكل يجب أن يخضعن لتقييم الإباضة

تقييم الإباضة

أسهل طريقة لإثبات الإباضة هي قياس مستوى البروجسترون بمنتصف الطور اللوتيئيني أي قبل أسبوع من –الموعد المتوقع لليوم الأول للدروة التالية حيث تعد قيمة البروجسترون > ng/mL3 دليل على إباضة حديثة .

يمكن استبدالها باستخدام كيتات التحليل المنزلي للتنبؤ بالإباضة و الذي يعتمد على تحري دفقةLH بالبول .

من الطرق الأخرى: إجراء تصوير إيكو بشكل يومي لمتابعة تطور الجريب المسيطر ومن ثم تلاشيه وهي الطريقة الأكثر دقة.

الخطوة التالية إذا كان البروجسترون بمنتصف الطور اللوتيئيني أقل من 3 نغ/مل و الدورات غير منتظمة نقيم المريضة بحثاً عن أسباب اللاإباضة.

تقييم اللاإباضة

التقييم المبدئي للاإباضة يتضمن على الأقل

- بروﻻكتين المصل
- TSH
- FSH
- تقييم متلازمة المبيض المتعدد الكيسات
- AMH و الانهبينB وهي بروتينات سكرية تفرز من الجريبات الصغيرة و تقيس مجموع الجريبات
  - يفرزAMH من الجريبات الأولية و ما قبل الغارية و الغارية
  - يفرز الانهبين بشكل أساسي من الجريبات قبل الغارية

مع تناقص أعداد الجريبات يتراجع مستوىInhibin B و AMH في بداية الطور الجريبي كما أن نقص الانهيبين B يسبب نقص التلقيم الراجع السلبي على FSH وبالتالي ارتفاع مستوىFSH في نهاية الطور اللوتئيني وبداية الطورالجريبي الباكر مما يسبب بدء باكر لنمو الجريبات و بالتالي ارتفاع باكر FSH ارتفاع لقيم الاستراديول و قصراً في الطور الجريبي و في النهاية تقارب طموث.

FSH اليوم الثالث و اختبار التحدي بكلومفين سيترات

مبدأ الاختبار هو أن السيدات اللواتي يمتلكن مخزوناً مبيضياً جيداً لديهن إنتاج لكميات كافية من الهرمونات المبيضية من الجريبات الصغيرة لإبقاء مستوياتFSH منخفضة في بداية الدورة.

كلا الاختبارين إذا كانت نتائجهما طبيعية لا يتنبآن باحتمال حدوث الحمل و لكن النتائج غير الطبيعية لهما تقترح أن الحمل غير مرجح بالاعتماد على الخلايا البيضية الخاصة بالسيدة ولاسيما في حال تقدم العمر

من أجل التكلفة و تبسيط الاختبارات نقوم بقياس اليوم الثالث FSH و نعتبر في حال قيم FSH > 15 mIU/ml احتمال الحمل غير مرجح.

FSH 10 – 15 mIU/m BORDERLINE

FSH <10 mIU/mL مخزون مبيضي كافي

الاستراديول

هناك آراء متضاربة حول فائدة قياس مستويات الاستراديول للتنبؤ بمخزون المبيض

- تقترح القيم > 80 pg/mL مخزوناً مبيضياً مناسباً
- القيم < 80 pg/mL ترافقت مع معدلات أقل لوقوع الحمل

- القيم <100 pg/mL كان معدل حدوث الحمل 0%

قيم الاستراديول المرتفعة تحدث بسبب التجنيد الباكر للجريبات عند السيدات اللواتي لديهن مخزون مبيضي ضعيف و بالتالي يمكن أن FSH قيم الاستراديول المرتفعة يمكن أن تثبط إنتاج تخفي تناقص مخزون المبيض في السيدات حول سن الضهي

لذا فإن قياس كل من الاستراديول و FSH معاً يقلل من السلبية الكاذبة لاختبار FSH بمفرده

CCCT اختبار التحريض بالكلوميفين سترات

إذا قمنا بإجراء اختبار التحريض نعتمد المستويات المرجعية نفسها لاختبار FSH ونقيس مستوى FSH في اليوم الثالث و اليوم العاشر أما الاستراديول فنقيسه في اليوم الثالث فقط

قيمة الاستراديول في اليوم العاشر لا تعكس مخزون المبيض إنما تعكس شدة الاستجابة الجريبية للكلوميفين

AMH

مستويات AMH تعكس كمية الجريبات الابتدائية و تعتبر أفضل الواسمات الكيميائية الحيوية لوظيفة المبيض في بعض السياقات السريرية.

تقل مستويات AMH مع التقدم بالعمر بسبب تراجع عدد الجريبات الابتدائية وتنعدم في سن الضهي.

يعتبر AMH مشعراً مباشراً و موثوقاً و باكراً لتراجع وظيفة المبيض.

وبعكس FSH يمكن قياس AMH في أي يوم من أيام الدورة كون تغايريته منخفضة بين الدورات و بين أيام دورة واحدة لأن نمو الجريبات الصغيرة مستمر و ليس دورياً.

مستويات AMH

- **AMH < 0.5 ng/Ml** تشير لنقص مخزون المبيض والحصول على أقل من 3 جريبات في دورة IVF
- **AMH 0.5 – 1ng/mL** تشير لمخزون مبيضي حدي مع احتمال الحصول على عدد محدود من البويضات
- **AMH 1– 3.5ng/mL** تشير لمخزون مبيضي جيد و استجابة جيدة على التحريض
- **AMH > 3.5 ng/ml** تشير لاستجابة شديدة جداً للتحريض و يحذر من إجرائه لتجنب متلازمة فرط استثارة المبيض

التقييم الصدوي لمخزون المبيض

يعتمد على تحديد عدد الجريبات الغارية التي يقيس قطرها 2 – 10 ممخلال الطور الجريبي الباكر بالتصوير بالإيكو المهبلي.

يتناسب عدد الجريبات الغارية مع مجموع الجريبات المتبقية و مع عدد الخلايا البيضية التي سنحصل عليها بعد التحريض.

قياس حجم المبيض

يتراجع حجم المبيض مع التقدم بالعمر و بالتالي قد يكون مشعراً لمخزون المبيض

تصوير الرحم والملحقات الظليل HSG — Hysterosalpingogram

يعتبر الخط الاستقصائي الأول لتحري نفوذية البوقين.

يستخدم كوسيلة تشخيصية وعلاجية.

يمكن استخدام مادة ظليلة منحلة بالماء أو الدسم.

يتم تقييم جوف الرحم.

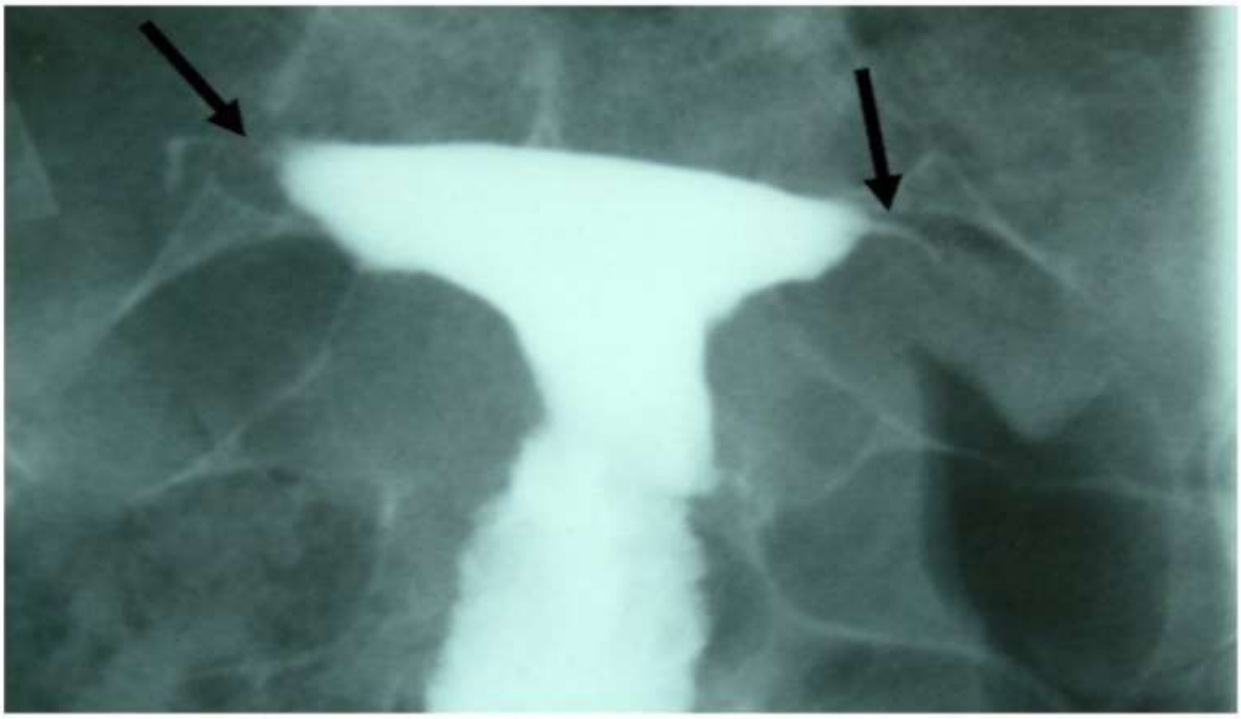
لا يفيد في تشخيص الإندومتريوز أو الالتصاقات الحوضية.

حساسيته ونوعيته في تشخيص الانسداد البوقي البعيد أكثر منها في الانسدادات أو الالتصاقات البوقية القريبة.

السبب هو تشنج برزخ البوق أو سوء في توضع القثطرة يمكن أن يؤدي إلى إيجابية كاذبة للاختبار.

عند الشك بالنتيجة يمكن أن نلجأ إلى:

- إعادة الصورة.
- إجراء تنظير باطن رحم مع إدخال قنية انتقائي ضمن البوق والحقن ضمنها hysteroscopic selective tubal perfusion.
- تنظير بطن استقصائي مع حقن زرقة الميتيلين.



Hysterosalpingogram demonstrates occlusion at the isthmus of both fallopian tubes (arrows) in patient with infertility.

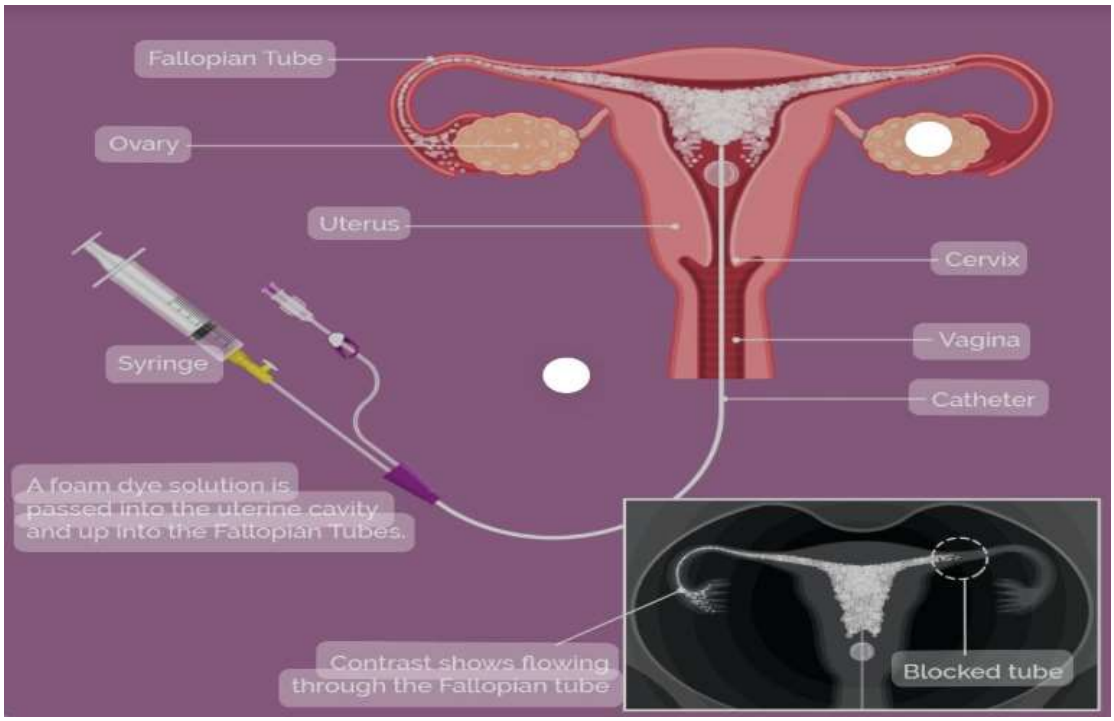
الشكل 5.1 صورة رحم وملحقات ظليلة تظهر انسداداً بوقيا ثنائي الجانب بمستوى البرزخ لدى مريضة مصابة بالعقم

تصوير الرحم والملحقات بالإيكو مع حقن Hysterosalpingo-contrast sonography (Hycosy)

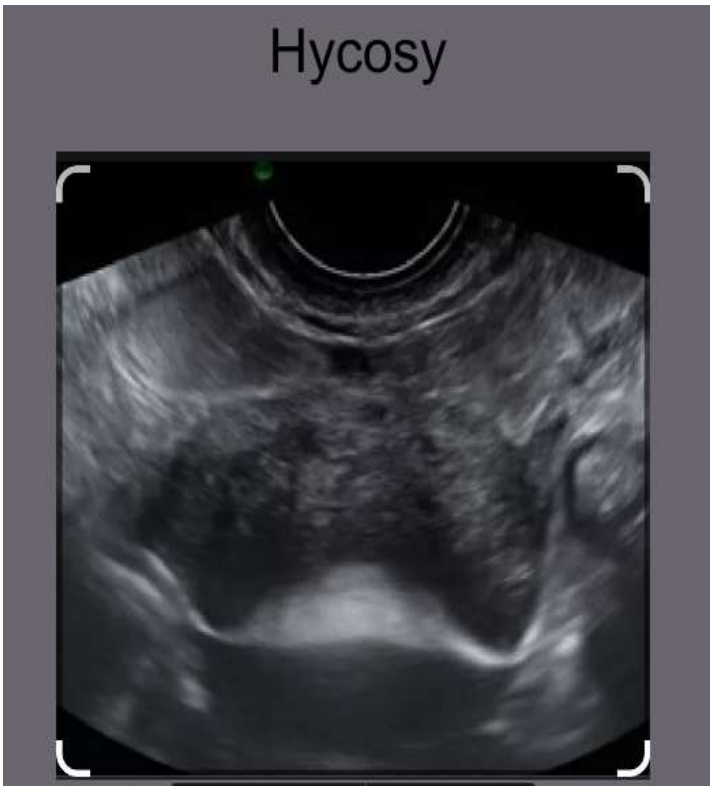
يتم تصوير الرحم والملحقات قبل وبعد حقن مادة مولدة للصدى على الإيكو ضمن عنق الرحم (microbubble contrast or agitated saline).

وتعد وسيلة آمنة، سريعة وجيدة التحمل لتقييم نفوذية البوقين وجوف الرحم باستخدام الإيكو.

تستخدم كبديل عن تصوير الرحم والملحقات الظليل (لأنه أكثر تحملاً من قبل المريضات)، كما أن لها نفس الحساسية والنوعية.



الشكل 5.2 تصوير الرحم والملحقات بالإيكو مع حقن



الشكل 5.3 صورة للرحم والملحقات بالإيكو مع حقن

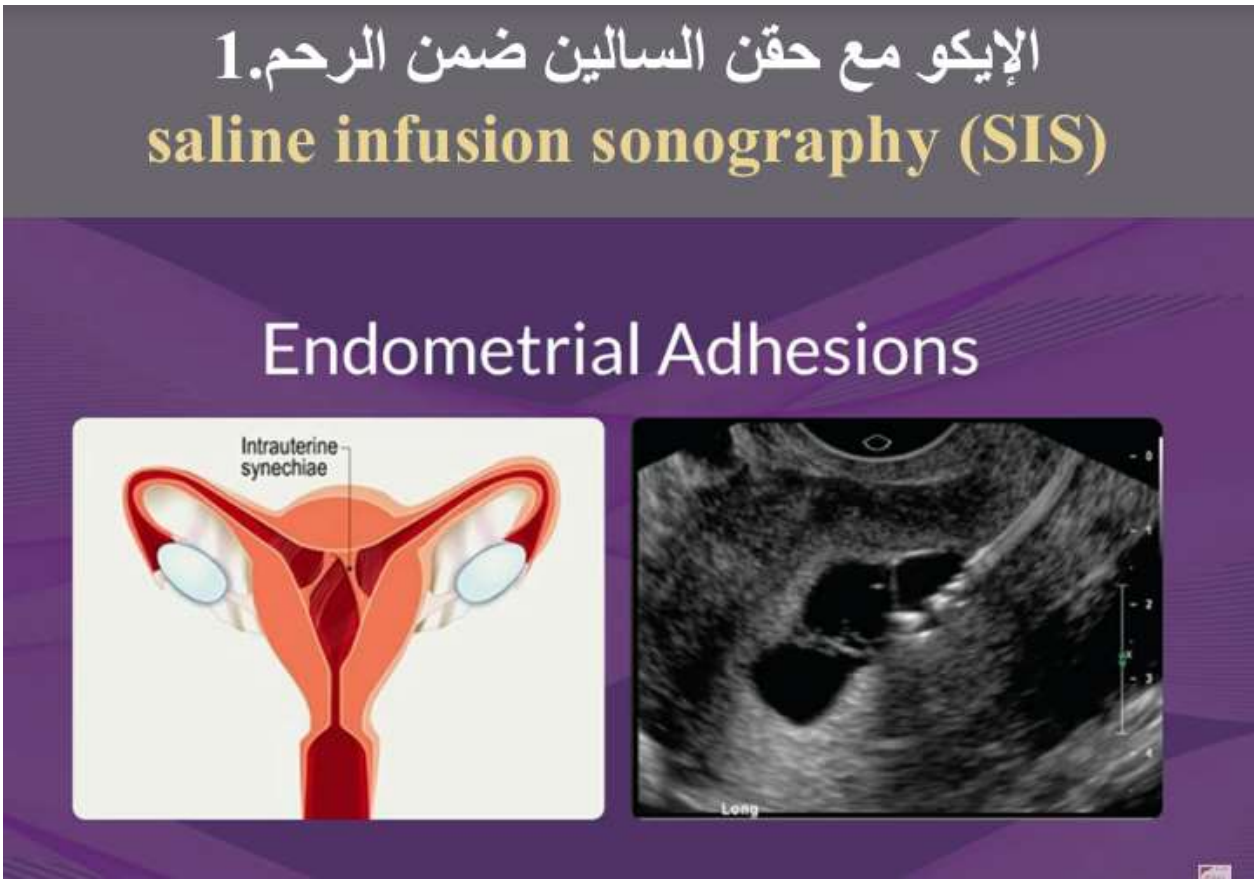
تقييم جوف الرحم

يتم تقييم جوف الرحم بعدة طرق:

- الإيكو مع حقن السالين ضمن الرحم (الأفضل).
- تصوير الرحم والملحقات الظليل.
- الإيكو ثلاثي الأبعاد.
- تنظير باطن الرحم.

الشكل 5.4 تصوير الإيكو مع حقن السالين ضمن الرحم يظهر وجود اورام ليفية

الشكل 5.5 تصوير الإيكو مع حقن السالين ضمن الرحم يظهر وجود بوليبات ضمن بطانة الرحم

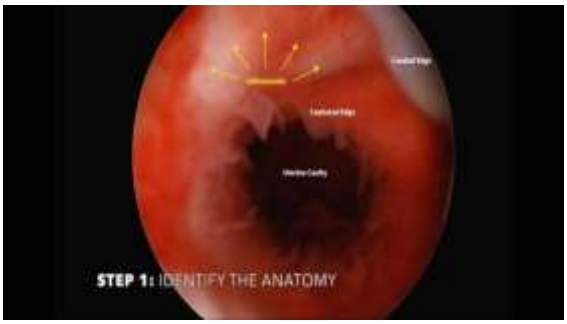


الشكل 5.6 تصوير الإيكو مع حقن السالين ضمن الرحم يظهر وجود التصاقات بطانية رحمية

الشكل 5.7 طريقة إجراء صورة الرحم والملحقات الظليلة

الشكل 5.8 التصوير الصدوي ثلاثي الأبعاد

4. تنظير باطن الرحم Hysteroscopy



الشكل 5.9 تنظير باطن الرحم

دور تنظير البطن في تقييم مريضة العقم

- يستخدم عند الشك بوجود إندومتريوز أو التصاقات حوضية.
- يتم حقن زرقة الميتيلين لتحري نفوذية البوقين.
- يمكن أن يُشرَك مع تنظير باطن الرحم لتقييم جوف الرحم.
- لذلك عند المريضات المخطط لديهن إجراء تنظير بطن، لاداعي لإجراء HSG قبله.

تتمثل ميزة إجراء تنظير بطن في وقت مبكر في تقييم النساء المشتبه بوجود إندومتريوز أو التصاقات حوضية لديهن في أنه يمكن إجراء العلاج الجراحي فوراً أو الإحالة لإجراءIVF مع تجنب العلاجات الطبية التي قد تكون غير فعالة أو غير ضرورية مثل تحريض الإباضة.

استقصاءات ذات فائدة سريرية محدودة

- اختبار ما بعد الجماع postcoital test.
- خزعة بطانة الرحم.
- درجة حرارة الجسم القاعدية.
- تحري الميكوبلازما.

- اختبار الأجسام المضادة .antibody testing
- التنميط النووي karyotype.

1.اختبار ما بعد الجماع postcoital test

- اختبار اختراق النطفة لمخاط عنق الرحم.
- قيمة تشخيصية وتنبؤية منخفضة.
- لا يساعد في تحديد طريقة العلاج.
- يمكن الاستغناء عن العلاجات المستخدمة لتحسين العامل العنقي بوجود العلاجات الأخرى (IVF،IUI) التي تتخطى العامل العنقي.

2.خزعة بطانة الرحم

-إجراء غازي، مكلف، وغير ضروري.
- كانت تستخدم سابقاً لسببين:

1- تقييم الإباضة بشكل غير مباشر (وجود بطانة رحمية مفرزة).
2- تقييم نضج البطانة الرحمية المفرزة في الطور اللوتئيني ومدى استعدادها لتلقي البيضة الملقحة.

3.درجة حرارة الجسم القاعدية

- تستخدم لتحري الإباضة.
- غير مكلفة.
- تفسير مخططاتها قد يكون صعباً وخاضعاً لتباين كبير بين المراقبين.

التفسير:

- يفرز الجسم الأصفر البروجسترون الذي له تأثيرات متعددة على الوطاء منها زيادة درجة حرارة الجسم، لذا يحدث ارتفاع بمقدار 0.5 درجة فهرنهايت تقريبًا في درجة حرارة الجسم في الطور اللوتئيني مقارنة بالطور الجريبي.

4.تحري الميكوبلازما

يوجد أدلة قليلة على دور هذه العضيات في إحداث العقم عند الإناث.

5.اختبار الأضداد antibody testing

- متلازمة أضداد الفوسفوليبيد antiphospholipid.
- أضداد النطاف antisperm.
- أضداد النواة antinuclear.
- أضداد الغدة الدرقية antithyroid .

6.التنميط النووي karyotype

يجرى في الحالات التالية:

* عند الزوج: بحال وجود قلة أو انعدام نطاف.

* عند الزوجة: بحال وجود قصور مبيضي باكر أو قصة عائلية لوجود قصور مبيضي باكر (بعمر أقل من40).

* عند كلا الزوجين: بحال وجود إسقاطات متكررة.

المراجع :

www.uptodate.com/contents/female-infertility-evaluation

- تعزى 75% من حالات العقم لسبب مفسّر مثل: اضطرابات الإباضة أو اضطرابات الأقنية الناقلة أو مشاكل السائل المنوي.
- وتبقى 15– 30% من حالات العقم غير مفسّرة.
- تتراوح أسباب ما تبقّى بين إندوميتريوز وأسباب أخرى قليلة الشيوع (عنقية مناعية).

تعريف العقم

- يعرّف العقم بعدم حدوث حمل بعد جماع منتظم غير محمي:
  - لمدة 12 شهر: في حال كان عمر الأم أصغر من 35 سنة.
  - لمدة 6 أشهر: في حال كان عمر الأم أكبر من 35 سنة.
- وذلك بعد إجراء تقييم شامل.

التقييم الشامل للعقم حسبESHRE

- يتضمّن التقييم الشامل للعقم وفقاً لـ ESHRE ما يلي:
  - تحليل السائل المنوي.
  - تقييم نفوذية البوقين.
  - تقييم جوف الرحم.
  - مراقبة الإباضة والطور اللوتيئيني ومخزون الإباضة.
- ويتم اعتبار العقم غير مفسّراً في حال كان التقييم الشامل طبيعي.

الأسباب المحتملة للعقم

تتضمّن الأسباب المحتملة للعقم ما يلي:

- شذوذ بتطور الجريب، شذوذ بالإباضة، اضطراب الطور اللوتئيني.
- فشل الإلقاح.
- فشل التعشيش.
- عوامل عنقية.
- اضطراب بانتقال النطفة والبويضة واندماجهما.
- اضطراب بالبوق رغم نفوذيّته.
- عمر الأم أكبر من 35 سنة مع انخفاض مخزون الإباضة.
- شذوذات صبغيّة.
- سوء بوظيفة المناسل.
- نوعيّة النطاف والبيوض.
- مشاكل بطانة الرحم.
- أسباب مناعيّة: كالتهاب الدرق المناعي، وأدواء الفوسفوليبيد، والتهاب الأوعية المناعي، وغيرها..
- الداء السكري، الداء الزلاقي..

من الممكن أن يتم إدراج الأسباب السابقة تحت ثلاثة عناوين رئيسة:

1. فشل الإلقاح.
2. اضطرابات في البوق على الرغم من نفوذيته.
3. فشل التعشيش.

أولاً: فشل الإلقاح:

- لا يحدث الإلقاح إذا كانت قدرة النطفة أو البويضة ضعيفة حتى مع استخدام الإخصاب المساعد أحياناً.
- تقسم أسباب اضطرابات الإلقاح إلى:

1. أسباب متعلقة **بالأعراس** نفسها:
   - حتى يحدث الإلقاح يجب أن يكون كل من البويضة والنطفة طبيعيّين من حيث الشكل والبنية والوظيفة.
   - وعندما ننظر إلى أسباب اضطرابات الخصوبة من الناحية الذكرية؛ فإنّ النطفة يجب أن تكون طبيعيّة بدءاً من مرحلة التكوين والبنية مروراً بالحركة والسعة وتفاعل الجسيم الطرفي واكتساب القدرة الإلقاحية والعدد والقدرة على تفعيل البويضة وتنشيطها..، انتهاءاً باندماج النوى وإتمام عمليّة الإلقاح.
   - أما البويضة فيجب أن تكون طبيعيّة من حيث التكوين والشكل والبنية والمخزون والسايتوبلاسما المحيطة بالنواة وطبيعة المادة الشفيفة والخلايا الركميّة وحدوث التفاعل القشري السطحي وتفاعل المنطقة وقدرة البويضة على تنشيط نفسها بالتعاون مع النطفة المخترقة وحتى إتمام عملية الإلقاح.
2. أسباب متعلقة **بالبيئة المحيطة بها** داخل الجهاز التناسلي الأنثوي:
   - وذلك تبعاً للتركيب الكيميائي للسائل بالبوق وحول البويضة.

- علاج فشل الإلقاح:
  - يتم العلاج إما بالإخصاب المساعد أو الـ icsi.
  - ترتفع نسبة الإلقاح (وليس نسبة حدوث الحمل) 70-80 %.
  - تكون نسبة الفشل بالإخصاب المساعد ضئيلة، ومع ذلك وجدوا أنّ 5% من الخلايا التي تمّ حقن نطاف فيها لم يحدث فيها انقسامات بعد 12 ساعة، ولمعرفة السبب قاموا بالتحليل على المستوى

الخلوي الجيني للخلية البيضية فوجدوا أنّ البويضات لم تستطع تنشيط نفسها وتوقفت بالطّور الثاني من الانقسام المنصف الثاني.

- وتراوحت الشذوذات الموجودة بين وجود النطاف مع غشاء بلازمي سليم –وأحياناً وجودها مع الذيل– في سيتوبلاسما الخلية البيضية، إلى وجود رؤوس كبيرة مستديرة ووجود كروماتين مكثف أو وجود كروموزومات كثيفة.
- وتمّ التوصل في النّهاية إلى أنّ السبب الرئيسي لفشل الإلقاح الحاصل هو عدم قدرة البويضات على تنشيط نفسها وذلك نتيجةً لنقص شوارد الكالسيوم، التي يتمثّل دورها في الحالات الطّبيعيّة بتفعيل مستقبلات اينوزيتول ثلاثي الفوسفات التي تقوم بإطلاق العامل المنشّط للبويضة.
- ويتمثّل الحل بإجراء "تنشيط البويضات المساعد AOA"، والذي يمكن أن يتم إمّا بشكل:
  - ميكانيكي: حيث يتم إعادة حقن الستوبلاسما القريبة من البويضة 2–3 مرات داخل الخلية وذلك بهدف رفع شاردة الكالسيوم داخلها، إلّا أن هذه الطريقة لم تعطِ نتيجة فعّالة.
  - كيماوي: عن طريق إعطاء بيورميسين استر الفوربول وناقلات شوارد الكالسيوم مثل ايون مايسين كالسي مايسين.
  - كهربائي: وهو الأفضل، وفيه يتم إحداث ثقوب بالغشاء بواسطة نبضات كهربائية.
  - حقن عوامل منشّطة للنطاف: مثل ايزوزيم زيتا فوسفوليبازززيتا.

ثانياً: سوء وظيفة البوق رغم نفوذيته:

- تتمثّل وظيفة البوق بـ:

- نقل البويضة: يحدث انتقال البويضة عبر البوق نتيجةً لدفقة السائل ضمن البوق وحركة العضلات والأهداب ومدروج الحرارة، بالإضافة لعوامل كيميائية وستيروئيدات المبيض وتقلصات البوق.
- نقل النطاف: تنتقل النّطاف بآلية مشابهة لآليّة انتقال البويضة ضمن البوق، بالإضافة لحركة النطفة نفسها المعاكسة لتيار السائل ضمن البوق وتفاعلها مع الخلايا الظهارية.

- نقل وحماية وتطور الجنين: يحدث انتقال الجنين باتجاه الرحم عن طريق تقلصات البوق وحركة الأهداب وتدفق السائل، بالإضافة لبروستاغلاندين E2 الذي يساهم بنقل الجنين وذلك على العكس من البروجسترون P4 الي يلعب دوراً مرخياً للعضلات.

يتعاون كل من الاستراديول والبروجسترون لإيصال الجنين إلى الرّحم بأمان، بالإضافة إلى أنّ البوق يقوم بحماية الجنين من الإجهاد الحراري والتأكسد والرّفض المناعي وذلك بواسطة بعض البروتينات مثل الألبومين ترانسفيرين كاتالاز سوبر أوكسيد ديسموتاز.
يحتاج تطور الجنين وتقسمات الجنين لعدة عوامل يوفرها البوق، مثل عوامل النمو والترانسفيرين والألبومين وبيروفات لاكتات والغليكوجين، كما أنّ معدّل الانقسام يزداد بوجود خلايا ظهارة البوق.

يكون تركيز بروتينات قناة فالوب بتركيزه الأدنى أثناء الإباضة، ويصل إلى أعلى تركيز أثناء الحيض، ويمكن للقناة أن تستشعر وجود النطاف وتقوم بالتحكّم بكميّة البروتين الموجود ضمنها بالإضافة للتحكّم بلزوجة السائل والمواد المؤكسدة وذلك لتساعد في تقليل الجهد على النطاف.

- إعطاء القدرة الإلقاحية.
- التقاف البويضة.

- وإنّ حدوث أي خلل بوظيفة من وظائف البوق أو بنيته سيؤدي حتماً لفشل الإلقاح.
- يقوم التّصوير الظّليل بتقييم نفاذية البوق وشكله كما يقيّم وجود الالتصاقات، وتصل حساسيته لـ 65% بينما تبلغ نوعيته 83%.
- الآليّة:
  - فشل بنقل البويضة أو النّطاف أو الجنين.
  - فشل بالتقاط البويضة: يمكن أن تتاثر وظيفة البوق بسبب الالتصاقات التي تسببها بطانة الرحم الهاجرة او عدوى الكلاميديا أو..

إذ أنّه عند النساء اللاتي يعانينَ من داء البطانة الرحميّة الهاجرة، تقوم السيتوكينات والبالعات الموجودة بالسائل الحر بالحوض بمنع خملات البوق من الإمساك بالركمة البيضيّة.

كما أنّ الشذوذ البوقي البسيط قد يسبب ضغط بوقي شاذ أحياناً.

- الأسباب:

  - وجود التصاقات ضمن البوق، أو التصاقات حول البوق، أو داء البطانة الرحميّة الهاجرة.
  - التدخين: يعد التدخين عامل مهم ومسبّب للعقم بآليّة معقّدة، إذ أنّه يقوم بإنقاص حركيّة البوق، كما يغيّر من الطّبيعة الجزيئيّة لخلايا البوق ويقلل من التعبير المورّثي لمورّثة pro apoptotic ويزيد تفعيل مورّثة bcl2.
  - وجود شذوذات تشريحيّة بفوهة البوق، كوجود فوهة إضافية مثلاً.
  - كيسات جانب مبيضية، رتوج بالبوق.
  - نهايات مدوّرة لطيّات مخاطية البوق أو عدم وجود الطّيّات.
  - وجود أوعية شاذّة.
  - وجود التهاب بالبوق بسبب بعض المتعضّيات مثل عصيّة السّل والاشريشيا كولي والنيسريّات والميكوبلازما والتراخوما والعنقوديّات.

تؤدي التراخوما لفقدان الخلايا الظهاريّة الدّقيقة والأهداب، ويمكن معاكسة هذا التّأثير بالعلاج المبكّر المناسب، إذ أنّه بحال الدّخول بالحالة المزمنة تصبح التّغيّرات غير عكوسة.

- العلاج:
  - رأب الخمل.
  - تحريض الإباضة والحقن داخل الرّحم: أحياناً نستطيع بذلك التّغلّب على الخلل الوظيفي البسيط الموجود أو قد يساهم في علاج داء البطانة الرّحمية الهاجرة في حال كان خفيف الدّرجة.
  - تنظير باطن الرحم والأقنية الناقلة: تساهم بكشف شذوذات مخاطيّة البوق.
  - الإخصاب المساعد: ويعد الخط الأوّل بالعلاج إذا كان عمر الأم فوق 40 أو إذا كان عمر الأم فوق 35 ولكن مخزون المبيض لديها منخفض.

ثالثاً: فشل التعشيش:

- أو اضطراب حالة جوف الرّحم واضطراب التلاؤم بين البطانة والجنين وقت الانغراس.
- أسباب فشل التعشيش:

1. التهاب بطانة الرحم المزمن:
   - إنّ 30-60% من النّساء اللواتي لديهنّ فشل متكرر بالزرع يكون لديهنّ التهاب مزمن بالبطانة.
   - يكون الالتهاب عادةً لا عرضي، ولكننا نجد خلايا بلاسميّة بخزعة البطانة.
   - أهم المتعضّيات المسؤولة: الايشريشيا كولي e coli و الغاردينلا المهبليّة والميكوبلازما والعقديات والكلاميديا.
   - يعتبر التشريح المرضي المعيار الذهبي للتشخيص ويتم باستخدام التلوين المناعي cd138.
   - أمّا بتنظير باطن الرحم فإنّنا نجد نقط بيضاء وبقع الفراولة وبوليبات صغيرة دقيقة واحمرار ووذمة باللحمة.
   - يكون العلاج باستخدام الصّادات واسعة الطّيف.
2. القيلة البرزخيّة:
   - تحدث عادةً بعد الولادة القيصريّة، وتتسبب بحدوث نزف رحمي شاذ.
   - يؤثّر الدّم الرّاجع على مخاطيّة العنق وعلى حركة النّطاف ويعيق التّعشيش بآلية مشابهة لاستسقاء البوق.
   - عوامل الخطورة: قيصريات متعددة – خياطة الرحم على طبقة واحدة.
   - التشخيص: يتم التشخيص إما باستخدام الايكو عبر المهبل بعد انتهاء الحيض والإباضة، أو بتصوير الرحم مع حقن محلول ملحي أو بتنظير باطن الرحم أو المرنان المغناطيسي.
   - العلاج: يتم علاج هذه الحالة إما من خلال تنظير باطن الرّحم مع استئصال حواف القيلة وتخثيرها –وذلك إذا كانت الندبة رقيقة–، أو عن طريق إجراء تنظير بطن والقيام بخياطة الندبة بقطب.

3. عدم التوافق بين البطانة والجنين: (ضعف تشكل الساقط)

- حتى يحدث التعشيش يجب أن يكون هناك توافق بين الجنين والبطانة، ويمكن تحديد مقدار هذا التوافق من خلال التلوين المناعي والتألّق المناعي.
- العلاج: نقل جنين واحد بمرحلة الكيسة الارومية frozen –warmed.

4. الرفض المناعي:

- التوازن بين t2/ t1 – NK.
- العلاج: يمكن أن نستخدم في العلاج: القشرانيات السكرية – هيبارين – اسبرين – غلوبولين G – تاكروليموس.

استراتيجية العلاج عموماً:

- تتضمّن استراتيجيّة العلاج:
  - تغيير نمط الحياة.
  - تحريض الإباضة بالليتروزول.
  - حقن داخل الرحم.
  - تنظير باطن الرحم.
  - الإخصاب المساعد.

المراجع :

Treatment strategy for unexplained infertility and recurrent miscarriage

اشراف: أ.د هيثم عباسي

اعداد: د.ابراهيم الجوابرة د.محمود علوش

مقدمة:

ان متلازمة المبيض المتعدد الكيسات هي أشيع اعتلال غدي في سن النشاط التناسلي عند الاناث كما أنها تعد اشيع أسباب العقم بسبب اللاباضة.

يوصف هذا الاضطراب بأنه متلازمة كونه يجمع مجموعة من الأعراض والعلامات الخاصة أكثر منهُ كمرض محدد.

تتراوح نسبة الانتشار بين 9–18%, فتقريباً واحدة من عشر نساء تكون مصابة به.

الآلية المرضية:

ما زالت الآلية المرضية غير محددة بدقة وغير واضحة.

هناك اضطراب باستقلاب الأندروجين والاستروجين وخلل بالسيطرة على انتاج الاندروجين.

يمكن أن تنتج عن خلل بوظيفة المحور الوطائي النخامي المبيضي حيث أن زيادة افراز الهرمون المطلق لحاثات الأقناد النبضيGnRH يؤدي الى زيادة تواتر نبضات الهرمون الملوتن LH مما يحرض انتاج الأندروجينات المبيضة (التيستوستيرون, أندروستينيديون) ويؤدي لأعراض فرط الأندروجين السريرية.

ان السبب البدئي لزيادة GnRH غير واضح, ولكنه قد يكون بسبب اضطراب داخلي أو ثانوي بسبب انخفاض البروجسترون المزمن.

تنتج عدم الاباضة عن الاختيار غير الكافي للجريب المسيطر في ظل فرط تصنع اللحمة.

ان انخفاض مستويات FSH النسبي نتيجة زيادة LH يؤدي لعدم قدرة الخلايا الحبيبية على تعطير الأندروجين كما أنه قد يترافق مع مقاومة أنسولين محيطية وفرط أنسولين الدم.

قد تكون المقاومة للأنسولين ثانوية لعيب في مسار ارسال إشارات مستقبل الأنسولين بعد الارتباط, وقد يكون لمستويات الأنسولين المرتفعة تأثير حاث للأقناد على وظيفة المبيضين.

قد ينتج عن فرط الأنسولين في الدم كبح لانتاج الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية من الكبد مما يؤدي بدوره لزيادة التذكير.

تترافق المقاومة للأنسولين مع الأديبونكتين, وهو هرمون تفرزه الخلايا الشحمية وله دور في تنظيم استقلاب الشحوم ومستويات الغلوكوز.

في ال PCOS تكون مستويات الأديبونكتين منخفضة.

ان فرط الأنسولين مسؤول أيضاً عن خلل في شحوم الدم وارتفاع مستويات مثبط مفعل البلازمينوجين1 –pai 1 والذي بدوره يشكل عامل خطر للختار داخل الأوعية.ستروجين مما يؤدي لانخفاض مستويات الأخير.

وراثياً

إن pcos متلازمة متنوعة وراثياً حيث أن المشاركة الجينية مازالت غير موصوفة ومعروفة بشكل كامل، لذلك من الصعب دراسة pcos وراثياً.

تشير العديد من الدراسات للوراثة الجسمية المسيطرة في العديد من العائلات المصابة.

قد يعاني آباء النساء المصابات من شعرانية غير طبيعية والأمهات من ندرة طموث وكذلك أقارب المريضة.

تطور المرض

ان لدى المريضات المصابات بال pcos خطر مزداد للإصابة بالأمراض القلبية الوعائية والأمراض الدماغية الوعائية.

ان فرط الأندروجين لدى هؤلاء النسوة يؤدي لارتفاع البروتينات الشحمية في المصل لمستويات مشابهة لتلك في مصل الرجال.

يكون لدى 40% من المريضات مقاومة للأنسولين بشكل مستقل عن وزن الجسم، وبالتالي يكن في خطر لتطوير داء سكري نمط 2 والذي يؤدي بدوره لاختلاطات قلبية وعائية تالية.

تنصح الجمعية الأمريكية لأطباء الغدد باجراء مسح للداء السكري بعمر 30 سنة لكل المصابات بال pcos بغض النظر سواء كنن بدينات أم لا.

كما أن مريضات PCOS يكن أكثر عرضة لفرط تصنع بطانة الرحم وكارسينوما باطن الرحم وذلك لان الدورات اللاباضية المزمنة تؤدي الى تحريض مستمر للبطانة بالاستروجين بدون بروجسترون, وهذا بدوره يزيد خطر فرط تصنع وكارسينوما بطانة الرحم.

تنصح الكلية الملكية لأطباء التوليد وأمراض النساء بتحريض نزف سحب بالبروجسترون كل 3-4 أشهر.

لم يتم إيجاد ترافق وترابط مع سرطان الثدي والمبيض حتى الآن.

المميزات الرئيسية:

1. اضطرابات الطمث
2. اللاباضة
3. فرط الأندروجين

أولاً: اضطرابات الطمث:

- **ندرة طمث:** نزف طمثي بفواصل بين 35 يوم الى 6 أشهر, مع أقل من 9 دورات طمثية

سنوياً.

- **انقطاع طمث ثانوي:** غياب الدروات الطمثية ل6 أشهر.
- **نزف رحمي لاوظيفي**

ثانياً : فرط أندروجين ويتظاهر سريرياً ب:

- **زيادة أشعار الجسم الانتهائية** وتأخذ نمط انتشار ذكري و تشاهد بشكل شائع على الشفة العليا و الذقن وحول الحلمات والخط الأبيض أسفل البطن .
- **العد بالاضافة لفقد أشعار ذو نمط ذكري**
- **كما قد يترافق فرط الاندروجينية أيضاً ب:** ضخامة بظر. زيادة الكتلة العضلية. خشونة الصوت

ثالثاً :العقم:

- يحدث العقم لدى مجموعة جزئية فقط من مريضات pcos.
- أغلب المصابات تحدث لديهن اباضة متقطعة.
- قد يستغرق حدوث حمل وقت أطول مقارنة بالنساء السليمات.
- قد تحصل المصابات على عدد أطفال أقل مما هو مخطط له.
- معدل الاسقاط أعلى لدى المصابات.

البدانة والمتلازمة الاستقلابية:

يعاني حوالي نصف مريضات PCOS من البدانة .

تعاني العديد من المريضات من المتلازمة الاستقلابية: **بدانة بطنية**(محيط خصر أكبر من 88 سم) **اضطراب شحوم الدم**(شحوم ثلاثية أكثر من 150ملغ/دل, hdl أقل من 50 ملغ /دل) **ارتفاع ضغط الدم .**

حالة قبل **التهابية** تتجلى بارتفاع مستوى crp الدم .

حالة قبل **خثارية** تتجلى بارتفاع مثبط مفعل البلاسمينوجين 1 ومستوى الفيبرينوجين.

الداء السكري :

- 10% من المصابات pcos لديهن سكري نمط 2
- 30-40 % لديهن اضطراب بتحمل الغلوكوز بعمر 40 سنة
- قد يحدث لدى مريضات pcos شواك أسود نتيجة مقاومة الأنسولين

انقطاع التنفس أثناء النوم :

تعاني العديد من المصابات من متلازمة انقطاع التنفس أثناء النوم الانسدادي والتي تعتبر عامل خطر مستقل للداء القلبي الوعائي حيث يعانين من نوبات انقطاع او ضعف تنفس خلال النوم ، كما يمكن أن تبلغ المريضات أو عائلاتهن عن نعاس شديد خلال النهار.

التشخيص:

بالفحص السريري:

علامات تذكير – شواك أسود – ارتفاع ضغط شرياني – ضخامة المبيضين

بالاختبارات المصلية:

لاستبعاد الأمراض التي قد تؤدي لاضطرابات طمثية وفرط أندروجين, وتتضمن أورام المبيض والكظر, خلل

وظيفة الغدة الدرقية, فرط تصنع الكظر الخلقي, ضخامة النهايات ومتلازمة كوشينغ.

تتضمن التحاليل: Tsh, free thyroxine مستوى بروﻻكتين المصل – مستوى التستوستيرون الحر والكلي – مشعر الأندروجين الحر – مستوى hcg المصل – اختبار تحفيز ال 17 cosyntropin – هيدروكسي بروجيسترون المصل– كورتيزول البول الحر – مستوى الكرياتينين – اختبار التثبيط بالديكساميتازون منخفض الجرعة – مستويات عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1

تحاليل للتقييم:

مستوى الأندروستينديون (غالباً بنسبة أكبر من 3)fsh, lh gnrh اختبار تحفيز بالغلوكوز الدم أنسولين بروفايل الشحوم

اختبارات شعاعية: ايكو مبيضين (يفضل بالمهبلي) طبقي أو رنين مغناطيسي للحوض(تقييم الكظر والمبيضين) خزعة مبيض لتأكيد التشخيص نسيجياً

معايير التشخيص

يحتاج وضع التشخيص معيارين من المعايير الثلاث الآتية(معايير روتردام) :

1. قلة أو انعدام اباضة تتظاهر ب ندرة أو انقطاع طمث.
2. فرط أندروجين: سريري أو مخبري.
3. مبيض متعدد الكيسات (شعاعياً): 20 جريب أو أكثر في مبيض واحد على الأقل (يقيس الجريب 2–9ملم) أو حجم مبيض كلي أكبر من 10 سم مكعب

العلاج

تعديل نمط الحياة العلاج الدوائي التداخلات الجراحية

تعديل نمط الحياة ويعتبر **الخط الأول**

- خسارة الوزن
- زيادة التمارين الرياضية بالترافق مع تغيير بالحمية الغذائية يقلل خطر السكري وقد كان له دور فعال في استعادة الدورات الاباضية وحدوث حمل في النساء البدينات المصابات بالpcos

العلاج الدوائي ويهدف لعلاج الخلل الاستقلابي, اللاباضة , الشعرانية, عدم انتظام الدورة الطمثية

ان العلاج عرضي وموجه لعلاج الأعراض ويتضمن **مانعات الحمل الفموية المركبة والكلوميفين سترات** لتحريض الاباضة, **الميتفورمين** لإنقاص الوزن لدى البدينات مع pcos يحسن أعراض فرط الأندروجين

مانعات الحمل الفموية

يجب اختيار مانعات الحمل الفموية الحاوية على **ايتينيل استراديول وبروجستين** مع فعالية أندروجينية صغيرة, مثل نورجيستيمات, نورايتيندرون, أو ديسوجسترين.

ان ايتينيل استراديول المترافق مع دروسبيرينون(ياسمين) والذي يحتوي بروجستين يعمل كمضاد أندروجين , لذلك يمكن أن يضيف تأثيرات مضادة للأندروجينية.

يجب أن يتم استبعاد الحمل البدء بالعلاج بمانعات الحمل الفموية.

تنقص مانعات الحمل الفموية افراز lh و fsh من النخامى وذلك بانقاص كمية الهرمون المطلق لحاثات الأقناد.

كل مانعات الحمل تنقص انتاج الأندروجين مما ينقص افراز المبيض من التيستيرون والاندروستينديون كما يزداد الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية, وبالنتيجة انقاص التيستوستيرون الحر.

يمكن للجرعات المرتفعة من برجيستينات مانعات الحمل أن تثبط 5 ألفا ريدكتاز. تنقص مانعات الحمل انتاج أندروجينات الكظر, وخاصة سلفات ديهدروايبي أندروستيرون.

يقي استعادة الدورت الطمثية النظامية من فرط تصنع البطانة المترافق مع اللاباضة.

ان تحسن تظاهرات فرط الأندروجين يحتاج غالباً استخدام لمدة 6–12 أشهر على الأقل.

يجب احداث نزف سحب بواسطة ميدروكسي برجيستيرون أسيتات ل 5–10أيام ثم البدء بمانعات الحمل الفموية.

الميتفورمين

يحسن المتفورمين من مقاومة الأنسولين ويقلل فرط الأنسولين في مرضى pcos.

كما أن له تأثير صغير لكن مفيد على المتلازمة الاستقلابية إضافة إلى أنه ينقص مستويات الأندروجين بشكل معتدل 11% .

يجب التأكد من سلامة عمل الكلية والكبد وعدم وجود قصور قلب احتقاني متقدم قبل البدء بالعلاج .

جرعة البدء هي غالباً 500 ملغ تعطى فموياً مرتين يومياً مع الوجبات لأنه قد يسبب غثيان, اقياء واسهال .

هناك احتمال كبير أن تعود الدورات الاباضية باستخدامه بنسبة تقريبية 30–50% لكنه لم يوافق عليه لهذه الغاية

الكلوميفين سترات

من معدلات مستقبلات الاستروجين الانتقائية

آلية العمل يرتبط مع مستقبلات الاستروجين ويحرض الاباضة بزيادة حاثات الأقناد النخامية

يعطى 50 غرام فموياً يومياً ل 5 أيام ويمكن تكرار المعالجة بعد 30 يوم من العلاج السابق في حال عدم حدوث اباضة.

الخلل الاستقلابي

تغيير نمط الحياة كخط أولي لعلاج الاختلاطات الاستقلابية في النساء البدينات وزائدات الوزن المصابات بال pcos .

ان التمارين اليومية المعتدلة تزيد مستويات البروتين الرابط لعامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 وبالتالي نقص مستوياته بنسبة 20%.

ان نقص الوزن بمقدار 2–5% من مجمل وزن الجسم يمكن أن يساعد باستعادة الدورات الاباضية.

يمكن لانقاص الوزن أن يقلل الشعرانية ويزيد فرص الحمل ويقلل مقاومة الأنسولين ومستويات الشحوم.

اللاباضة

كان ينصح باسخدام الكلوموفين سيترات كخط أول لتحريض الاباضة في حال الرغبة باستعادة الخصوبة ***ولكن اليوم ينصح باستخدام الليتروزول كخط أول بديل عن الكلوموفين***

خط العلاج الثاني في حال عدم حدوث حمل هو استعمال حاثات الأقناد خارجية المنشأ أو جراحة المبيض التنظيرية

يستخدم نظام حاثات الأقناد منخفض الجرعة ويراقب المرضى بالايكو ومخبرياً في حال استخدام حاثات الأقناد, يعتبر هذا العلاج مكلفاً ويترافق مع زيادة خطر الحمل المتعدد متلازمة فرط تحريض المبيض .

وجدت دراسة أن استخدام ان أسيتيل سيستئين بالترافق مع الكلوموفين يعزز تأثيره في تحريض الاباضة .

يحتفظ بالالقاح داخل الزجاج في حال فشل العلاج بحاثات القند.

وجدت دراسة أن نقل الأجنة المجمدة يترافق مع معدل أعلى للولادة الحية ويقلل من خطر حدوث متلازمة فرط تحريض المبيض لكن مع خطر أعلى لما قبل الارجاج مقارنة بنقل جنين حي.

الشعرانية

الحل قصير المدى باستخدام علاجات لا دوائية تتضمن الحلاقة, كريمات ودهونات إزالة الشعر .

الحل طويل المدى يتضمن العلاج بالليزر يمكن استخدام eflornithine وهو كريم موضعي لابطاء نمو الأشعار كعلاج مساعد مع الليزر حيث يعمل هذا المستحضر على تثبيط أورنيتين ديكربوكسيلاز الضرورية لانقسام خلايا جريبات الشعر بسرعة

يمكن أن تعالج المريضات الغير راغبات بالحمل بشكل فعال باستخدام مانعات الحمل التي تبطئ نمو الشعر في 60–100% من مريضات فرط الأندروجين .

يجب تجنب مانعات الحمل الحاوية على نورجستريل و ليفونورجستريل بسبب فعاليتها الأندروجينية .

تعتبر مانعات الحمل الحاوية على سيبروتيرون أسيتات أيضاً فعالة جداً في علاج حالات الشعرانية الشديدة .

مضادات الأندروجين مثل السبيرينولاكتون فعالة في علاج الشعرانية 50–100 ملغ مرتين يومياً كعلاج بدئي.

يجب استخدام مانع حمل فعال بسبب التأثيرات المشوهة للسبيرينولاكتون وإمكانية منع تطور أعضاء تناسلية طبيعية عند الجنين الذكر.

تتضمن مضادات الأندروجين الأخرى التي من الممكن اسستخدامها الفيناسترايد والذي يثبط 5ألفا ريدكتاز نمط 2, وهو أنزيم يحول التيستوستيرون الى ديهدرو تيستوستيرون في حين أن الدوتاسترايد يثبط النمطين 1–2 لكن لا تتوفر تجارب سريرية حول استخدامه للشعرانية .

يجب التأكد من عدم وجود حمل واستخدام مانع حمل مناسب عند استخدام هذه لأدوية.

التداخلات الجراحية

تهدف بشكل أساسي لاستعادة الاباضة وتتضمن طرق تنظير بطن متنوعة: منها التثقيب بالليزر , التخثير الكهربائي وخزعات عديدة, والهدف هو خلق مناطق ضرر موضعية في لحمة وقشر المبيض.

يمكن اللجوء لتثقيب المبيض عند وجود مقاومة على الكلوميفين.

المراجع:

-uptodate.com (diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults).

-uptodate.com (treatment of polycystic ovary syndrome in adults).

-uptodate.com (clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults).

-RCOG 2015(polycystic ovary syndrome ; what it means for your long-term health).

-Medscape.com (polycystic ovary syndrome).

اشراف: أ.د جميل طالب

اعداد: د.سناء العبد الله د.أسيل السويركي

تعريف داء البطانة الرحمية الهاجرة أو الاندوميتريوز :

وجود نسيج بطانة رحمية بمركبيه الغدي واللحمة خارج جوف الرحم وهذا النسيج مشابه شكلياً ووظيفياً لنسيج بطانة الرحم وبالتالي يتأثر بالتبدلات الهرمونية.

عوامل الخطورة:

1. أقرباء الدرجة الأولى
2. دورات طمثية قصيرة
3. مدة النزف الطمثي طويلة
4. نقص الخصوبة
5. العقم

الأسباب:

يوجد مجموعة من النظريات أهمها:

1. نظرية الطمث الراجع (نظرية سامبسون)
2. نظرية الحؤول الصفاقي
3. نظرية الانتقال الدموي واللمفاوي
4. عوامل وراثية (وجد ارتفاع نسبة حدوث الاندومتريوز لسبعة اضعاف عند وجود قريبة درجة اولى مصابة)
5. العوامل المناعية

6 النظرية الالتهابية (بحال الاندومتريوز يترافق مع حالة التهابية تحت سريرية)

التوزع العمري للاندومتريوز

اكثر من 64% من حالات الاندومتريوز كانت في الفئة العمرية الأقل من 30 سنة

% 46 بعمر 20–29 سنة

% 18 بعمر 10–19 سنة

% 31 بعمر 30–39 سنة

% 7 بعمر 40–49 سنة

انماط الاندومتريوز

A. الاندومتريوز الحوضي : بريتواني – مبيضي – ارتشاح عميق

B. الاندومتريوز خارج الحوض : السبيل الهضمي – البولي – ندب العمل الجراحي – مهبلي – صدري

التظاهرات السريرية

1 الألم : عسرة الطمث – عسرة الجماع –ألم حوضي موضّع عميق

2 الم دوري يبدأ قبل بدء الطمث وقد يستمر أثناء الدورة الطمثية

3 النزف الشاذ : بشكل تمشيح دموي – غزارة طمث – تعدد طموث

4 نقص الخصوبة:

- موجود في أغلب حالات الاندومتريوز
- وجود الالتصاقات يسبب تخريب في بنية البوق وحركيته
- على مستوى المبيض : لا اباضة– شذوذات في نضج البويضات – حالة التهابية في البريتوان

آلية تأثير الاندومتريوز على الخصوبة

i. تأثيرات ميكانيكية
ii. اضطرابات غدية: شذوذ في دفقة الهرمون الملوتن – قصور في الطور اللوتيئيني
iii. شذوذات في السائل البريتواني حيث يكون غنياً بالسيتوكينات والبروستاغلاندينات وعوامل النمو والانترلوكينات
iv. شذوذات في الجهاز المناعي
v. شذوذات في تطور البويضات
vi. زيادة معدل الاسقاطات

الاستقصاءات

1- التصوير الصدوي عبر المهبل :

قد يلاحظ فيه أحد الموجودات التالية :

- انقلاب رحم خلفي مع تثبته
- كيسات اندومتريوزية شوكولاتية (تبدي مظهر الزجاج المغشى)

2- CA125 :

لكنه لا يجرى بشكل روتيني ولايعد نوعياً

3- تنظير البطن

يعد المعيار التشخيصي الذهبي

الهدف منه:

- تحديد البؤر الاندومتريوزية وأخذ خزع منها
- تحديد درجة الاندومتريوز
- قد يكون تشخيصي وعلاجي في آن واحد

- تبدو البقع الاندومتريوزية بلون غامق أسود الى بني وقد تبدو حمراء فاتحة (منظر اللهب) او بيضاء
- كيسات اندومتريوزية تحوي على سائل ذو قوام سميك (ناتج عن نزف قديم).
- ارتشاح اندومتريوزي عميق في المسافة بين المستقيم والمهبل
- الاذيات قد تسبب التصاقات وتندب

4- الطبقي والمرنان خاصة بحالة الاندومتريوز الصدري

5- ايكو دوبلر

6- تنظير المثانة

7- تنظير هضمي سفلي

8- التشريح المرضي : مؤكد للتشخيص

التدبير

- اذا كان الاندومتريوز لا عرضي: مراقبة ل 6 أشهر /استقصاء العقم
- الحالات العرضية:
  - علاج دوائي
  - جراحة غازية صغرى
  - جراحة

الاندومتريوز والعقم: حقائق هامة

- 20 -25 % من النساء العقيمات لديهن اندومتريوز
- 30-50 % من النساء اللواتي لديهن اندومتريوز يكن عقيمات
- النساء العقيمات لديهن احتمال أن يصبن بالاندومتريوز اكثر ب 6-8 مرات من النساء غير العقيمات

حالات الاندومتريوز الخفيفة المرتبطة بالعقم

- تخريب بالتنظير
- تدبير محافظ
- اعادة التنظير بعد 6- 12 شهر من العلاج بدواء بلاسيبو لدى النساء اللواتي لديهن اندومتريوز في مراحله الباكرة:
  - 50% من البقع الاندومتريوزية تراجعت
  - 17% لم تتبدل
  - 33% تراجعت بشكل عفوي

أنماط الجراحة المحافظة

- تفجير فقط
- ازالة موقع الانزراع
- ازالة جدار الكيسة الداخلي (ليزر co2 او ثنائي القطب)
- استئصال الكيسة

كيسة اندومتريوزية صغيرة اقل من 3 سم

- فك الالتصاقات
- التفجير
- ازالة جدار الكيسة
- استئصال الكيسة

كيسة اندومتريوزية كبيرة اكتر من 3 سم:

- اجراء مكون من خطوتين:

1- تفجير بالفتح الواسع والغسل بحالات الالتصاقات وتحرير المبيض المتثبت مع أخذ خزعة وازالة الآفات البريتوانية

2- شادات Gnrh لمدة 3 اشهر

3- تنظير بطن للمرة الثانية لازالة جدار الكيسة الداخلي

فوائد شادات GNRH قبل الجراحة

1 تقليل حجم الكيسة
2 تقليل التوعي الشديد والالتهاب
3 تقليل ثخانة جدار الكيسة
4 غياب الجسم الاصفر او الجريبات
5 تسهيل الجراحة
6 تقليل الالتصاقات

الاندومتريوز المبيضي

معدل نكس منخفض (6 %)

معدل حمل عالي (اكتر من 50 %)

ازالة بالحد الادنى للقشر المبيضي الطبيعي

يجب النصح بطفل الأنبوب مباشرة في حالات:

1 شذوذات النطاف
2 اذية بوقية
3 عقم اكثر من 8 سنوات
4 العمر اكثر من 38 سنة
5 اندومتريوز معاود

العلاج الدوائي

1- مانعات الحمل الفموية المشتركة:

تعطى بشكل متقطع او متواصل

الاستحدام لفترة 84 يوم مع استراحة 6 ايام بقلل عدد الدورات الطمثية ل 4 دورات فقط خلال السنة

2- البروجسترونات الفموية

لها تاثير معاكس للاستروجين

نورتستسترون (5-20 ملغ) يوميا او ديدروجسترون (10 – 30 ملغ يومياً)

هذا الهرمون لا يمنع الاباضة وهو ملائم للنساء اللاتي يحاولن الانجاب

3- الدنازول

مشتق صنعي للاتينيل تستسترون

800 -200ملغ يوميا لمدة 3 – 6 اشهر بدءا من اليوم الاول للطمث

4- مثبطات الارومانتاز

ليترازول (2.5 ملغ) – اناستروزل (1-2) ملغ يوميا لمدة 6 اشهر

5- الهرمون المطلق لموجهات الاقناد

المشابه الصنعي له يعطى بجرعات (10 – 20 ملغ)عن طريق الوريد مرتين يومياً

6- RU-486

يعطى بجرعة 50 ملغ يوميا لمدة 3 اشهر

المراجع

-International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES,Tomassetti C, Johnson NP, et al. An International Terminology for Endometriosis, 2021. J Minim Invasive Gynecol 2021

-bert A, Petousis S, Margioula-Siarkou C, et al. Anatomic distribution of endometriosis: A reappraisal based on series of 1101 patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018

-Lee HJ, Park YM, Jee BC, et al. Various anatomic locations of surgically proven endometriosis: A single-center experience. Obstet Gynecol Sci

-Morales Martínez C, Tejuca Somoano S. Abdominal wall endometriosis. Am J Obstet Gynecol 2017

-Abrao MS, Andres MP, Miller CE, et al. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. J Minim Invasive Gynecol 2021; 28:1941.

-Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. Hum Reprod Update 2014;

-Soliman AM, Surrey E, Bonafede M, et al. Real-World Evaluation of Direct and Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States. Adv Ther 2018; 35:408.

-Mowers EL, Lim CS, Skinner B, et al. Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain. Obstet Gynecol 2016; 127:1045.

-Brosens IA, Lier MC, Mijatovic V, et al. Severe spontaneous hemoperitoneum in pregnancy may be linked to in vitro fertilization in patients with endometriosis: a systematic review. Fertil Steril 2016;

-ESHRE Guideline Endometriosis. European Society of Human Reproduct ion and Embryology. 2022. https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline (Accessed on February 18, 2022).

ما هو البوق وما دوره؟

هو أنبوب عضلي ليفي يصل الرحم بالمبيضين, بعد الاباضة, يلتقط خمل البوق البيضة .

تنتقل البيضة من المبيض عبر البوق باتجاه الرحم لتلقي بالنطاف التي تتحرك أيضاً من الرحم ويحدث الالقاح في المجل.

يبطن البوقين بظهارة تحتوي على بنى تشبه الأشعار الدقيقة هي الأهداب وهي التي تقوم دفع(كنس) المضغة باتجاه جوف الرحم.

يتداخل أي شذوذ أو ضرر على البوقين بالخصوبة وقد يكون السبب بالانغراس غير الطبيعي للبيضة الملقحة (حمل هاجر).

يؤدي الانسداد في القسم البعيد للبوق الى تراكم مفرزات البوق الطبيعية, وحدوث توسع في البوق وبالتالي تضرر الأهداب(استسقاء البوق)

العامل البوقي والعقم:

ازدادت معدلات العقم تدريجياً في السنوات الأخيرة, متأثرة بعدة عوامل منها:

1. العامل البوقي
2. العامل المبيضي(فشل الاباضة)
3. العامل الرحمي والعنقي وغيرها من العوامل

نسبة العامل البوقي : 30–40% من مجموع نسب العوامل المسببة للعقم.

العامل الأكثر أهمية منها هو الانسداد البوقي.

قد تكون المشكلة بالبوقين أو وحيدة الجانب في بوق واحد وعندها يكون احتمال حدوث حمل طبيعي ممكناً ولو بنسبة أقل لكن عندما يكون العامل البوقي ثنائي الجانب والبوقان متضرران فالحمل الطبيعي غير ممكن.

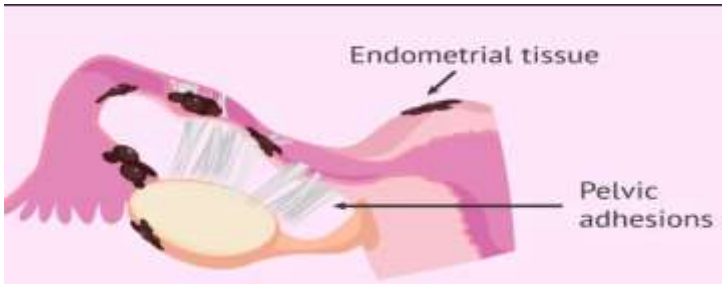
الأسباب المؤدية للعقم البوقي:

1– انتان الحوض: وهو أكثر الأسباب تواتراً, وقد ينشأ في السبيل التناسلي, المواقع المجاورة مثل الزائدة وقد يكون بسبب السل.

المتعضيات المتهمة: الكلاميديا, النيسيريات البنية(أمراض منتقلة بالجنس)

قد يؤدي العلاج غير المناسب إلى حدوث داء حوضي التهابي PID وتشكل التصاقات تؤثر على البوق (نسيج ندبي يتشكل بين أعضاء الحوض ويثبتها ببعضها ويفقدها وظيفتها).

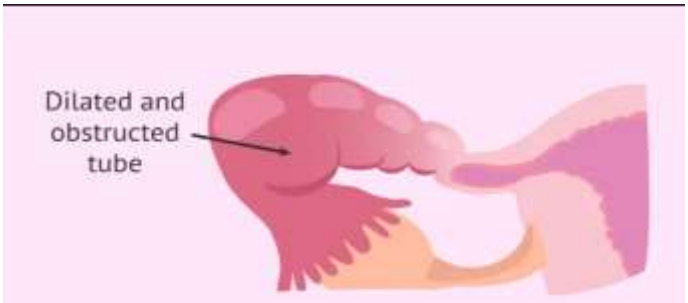
2– داء البطانة الرحمية الهاجرة: وذلك بسبب الانسدادات البوقية والالتصاقات الحوضية



الشكل 9.1 داء البطانة الرحمية الهاجرة مع التصاقات بوقية

3– استسقاء(موه) البوق: بسبب انتان حوضي سابق

تؤثر هذه الحالة على الحمل أيضاً وخاصة بعد IVF حيث أن السائل المتجمع يمكن أن يصل للرحم ويؤثر على انغراس المضغة



الشكل 9.2 استسقاء البوق

4- عوامل أخرى: جراحات حوضية سابقة تحد من حلركة البوق بسبب الالتصاقات, حمل هاجر يسبب ازالة البوق

5- ربط البوقين

6- تشوهات خلقية

أعراض انسداد البوق:

غالباً لا عرضي ولا يظهر حتى فشل حدوث الحمل والبدء بالاستقصاءات اللازمة لتحديد سبب العقم

الأعراض في حال وجودها: مفرزات مهبلية غير عرضية, ألم عند التبول, عسرة طمث.

التشخيص:

- اختبار نفوذية البوقين بالايكو كما يمكننا كشف الموه الكبير
- تصوير الرحم والبوقين الظليل :(HSG)الأهم, حقن مادة ظليلة عبر العنق, واجراء صور بالأشعة السينية بدون تخدير أو تركين

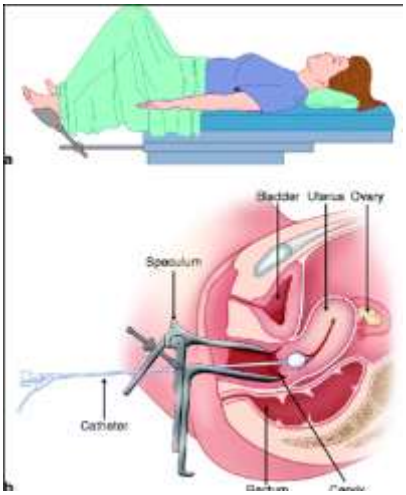
- تصوير الرحم والبوقين بالصدى :(HSSG) تستبدل المادة الظليلة بمحلول ملحي أو جل رغوي
- تنظير البطن والحوض: تداخل جراحي, مشاهدة البوقين وعلاقتهما ببقية الجهاز التناسلي

العلاج:

حسب السبب:

- انتان : صادات
- بوقان متضرران : اصلاح ورأب البوقين
- IVF : لكنه مكلف, لكن يجب استئصال البوقين في حال الموه

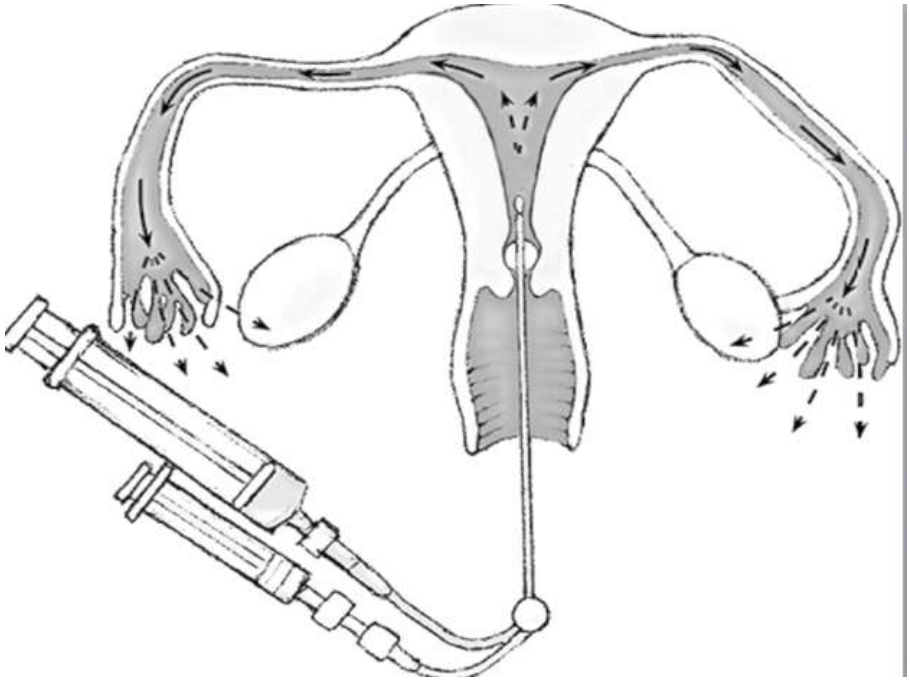
طريقة اجراء حقن السائل بالبوق:



الشكل 9.3 طريقة اجراء حقن السائل بالبوق

- توضع المريضة بالوضعية النسائية
- ارتداء كفوف عقيمة
- يتم تعقيم منطقة العجان
- وضع مبعدات أو منظار المهبل
- مسك عنق الرحم بواسطة التينيكلوم
- ادخال القثطرة داخل العنق ونفخ البالون أو استخدام
- يتم حقن السائل بواسطة سيرينغ عقيم قياس 10 سم مكعب
- يتم بدون تخدير أو تركين

- عادة ما يتم الاجراء بين نهاية الطمث وفترة الاباضة



الشكل 9.4 صورة توضح كيفية اجراء الحقن داخل البوق

أهدافه:

- تشخيصية: حقن مادة ظليلة ثم أخذ عدة صور بالأشعة السينية.

تملأ المادة أولاً جوف الرحم ثم تعبر منطقة الوصل الرحمي البوقي فالبوقين ثم الى جوف البطن.

يكون الحقن عبر عنق الرحم ويسمى عندها تصوير الرحم والبوقين الظليل.HSG

قد يتم الحقن أثناء تنظير البطن الاستقصائي(اجراء غازي) لتحري نفاذ البوقي.

الشكل 9.5 تصوير صدوي للرحم أثناء وبعد الحقن

وقد نحصل على فوائد علاجية من حقن المادة الظليلة تحت الضغط في تجاوز الانسداد في البوق في بعض الأحيان.

- علاجية: حقن سيروم ملحي أو مواد أخرى تحت الضغط لتجاوز الانسداد في البوق, وتحدد نسبة نجاحه بنسبة حدوث حمل تالي للحقن.

المواد المستخدمة بالحقن:

- سروم ملحي فيزيولوجي
- مادة ظليلة: زرقة الميتيلين, انديغوكارمن
- صادات(جنتاميسين 160.000)
- بروكائين 80 ملغ

- هيدروكورتيزون: لديه فعل مضاد للالتهاب عند تطبيقه موضعياً,ويقلل من لزوجة مخاط العنق. نستخدم 25 ملغ هيدروكورتيزون محلولة ب 10 مل سيروم ملحي. نحقن المحلول وننتظر 10–15 دقيقة في نفس الوضعية دون ازالة الكانيولا من العنق. ويمكن تكرار الاجراء لعدة مرات لاحقاً.
- ألفا كيموتربسين: وهو مادة حالة للبروتين والمخاط, تستخدم بشكل متواتر من قبل جراحي العين في عمليات الساد, حيث تؤدي لحل سريع في منطقة التطبيق, تنقص حجم جزيئات الليفين الكبيرة(ازالة البلمرة) وبالتالي تسريع عملية اصلاح النسيج. وأيضاً لديها تأثير على مخاط العنق. يتم حقن 25 وحدة محلولة ب 10مل سيروم ملحي.
- يمكن استخدام خليط من المواد سوية
- في دراسات حديثة تم وضع جل بروستاغلاندين E2 في منطقة المجل بواسطة تنظير البطن لتوسيع قناة البوق وبالتالي السماح للكتل السادة للبوق بالعبور للرحم

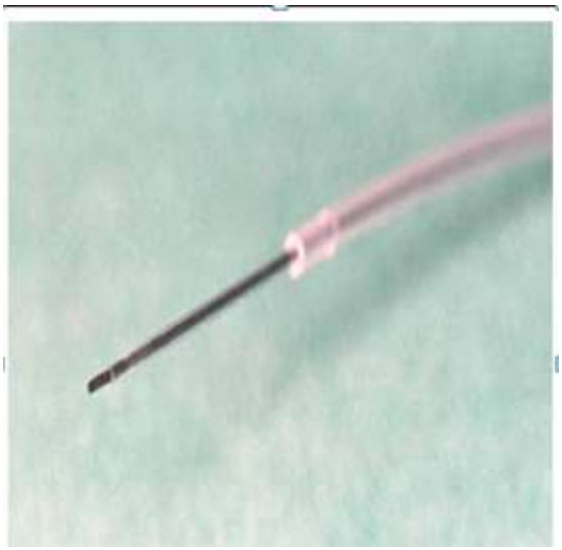
الاختلاطات:

1. ألم شديد
2. غثيان واقياء
3. حمل هاجر
4. زيادة خطر الانتان
5. التهاب بيرتوان

حقن السائل عبر تنظير باطن الرحم الانتقائي

وهنا يتم الدخول عبر العنق بواسطة منظار باطن الرحم المرن ثم المناورة للوصول لكل قرني رحمي على حدى وتحديد فتحة الوصل الرحمي البوقي.UTJ

يزود المنظار بقثطرة تحوي على سلك دليل يخرج من القثطرة عدة ميليمترات ويتم ادخال القثطرة وسلك الدليل في الفتحة ثم سحب سلك الدليل وحقن السائل.



الشكل 9.6 صورة توضح السلك الدليل والقثطرة المستخدمة بتنظير باطن الرحم الانتقائي

الشكل 9.7 دخول القثطرة عبر الوصل الرحمي البوقي بمساعدة منظار باطن الرحم

الضغوط المستخدمة بالحقن:

يستخدم وسطياً ضغط 100 ملم زئبقي(بين 70–300 ممز)

في الضغوط الأقل من 70 لا تنفذ المادة من البوقين

في حال وجود التصاقات يجب زيادة الضغط المستخدم

الايجابية الكاذبة بتشخيص انسداد البوق:

تحدث بسبب تشنج منطقة الوصل الرحمي البوقي مما يعطي صورة تظهر انسداد البوق في الجزء القريب منه.

قام البعض باعطاء الهوسين لارخاء العضلات الملساء الرحمية وبالتالي انقاص نسبة انسداد البوق القريب والتشخيص الخاطئ للانسداد(Jitchanwichai et al 2018)

حالات أخرى يستخدم فيها حقن السائل بالبوقين:

1. بعد رأب واصلاح البوق حيث تم حقن السائل المحتوي على هيدروكورتيزون كل 3 أيام لأسبوعين(Rock et al. Postoperative hydrotubatio1984)
2. بعد بضع البوق التنظيري بسبب حمل هاجر مجلي حيث تقلل من تخثر الدم والعوامل الالتهابية بالتالي تسريع استعادة البوق لتشريحه ووظيفته(Wu et al. BMC Surgery (2022) 22:53)
3. استخدام سائل حقن مضاف له الأعشاب الصينية(Wen et al 2015)
4. قبل يوم من اجراء IUI لعلاج العقم غير المفسر(Morad et al 2012)
5. لعلاج العقم المرافق لبطانة الرحم الهاجرة (Olive et al. Endometriosis-associated infertility 1985)

المراجع:

· Jitchanwichai, A., & Soonthornpun, K. (2019). Effect of premedication hyoscine-N-butylbromide before hysterosalpingography for diagnosis of proximal tubal obstruction in infertile women: a randomized double-blind controlled trial. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 26(1), 110-116.

· Rock, J. A., Siegler, A. M., Meisel, M. B., Haney, A. F., Rosenwaks, Z., Pardo-Vargas, F., & Kimball, A. W. (1984). The efficacy of postoperative hydrotubation: a randomized prospective multicenter clinical trial. Fertility and sterility, 42(3), 373-376.

· Wu, Q., Lin, Y., Zhang, J., Zhou, Y., Chen, L., & Lin, T. (2022). Preliminary hysteroscopic tubal hydrotubation improves fertility outcomes after laparoscopic s

· alpingotomy for tubal ampullary pregnancy. BMC surgery, 22(1), 1-6.

· Morad, A. W. A., & Abdelhamid, A. A. (2012). Prospective randomized study for hydrotubation with or without lidocaine before intrauterine insemination in unexplained infertility. Middle East Fertility Society Journal, 17(4), 250-255.

· Olive, D. L., Stohs, G. F., Metzger, D. A., & Franklin, R. R. (1985). Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. Fertility and Sterility, 44(1), 35-41.

· Dreyer, K., Van Rijswijk, J., Mijatovic, V., Goddijn, M., Verhoeve, H. R., Van Rooij, I. A., ... & Mol, B. W. (2017). Oil-based or water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women. New England Journal of Medicine, 376(21), 2043-2052.

· Inoue, Y., & Sekiguchi, M. (2018). Clinical application of hysteroscopic hydrotubation for unexplained infertility in the mare. Equine veterinary journal, 50(4), 470-473.

· Zhengyu, L., Jin, L., Wenjiao, M., Dan, Z., Xiao, Y., & Ying, S. (2013). Intra-operative hydrotubation improves fertility of women with distal tubal occlusion after reproductive surgery. Archives of gynecology and obstetrics, 287(1), 83-89.

اشراف: أ.د محمد نذير ياسمينه

اعداد: د.جان العلي د. علي رباح

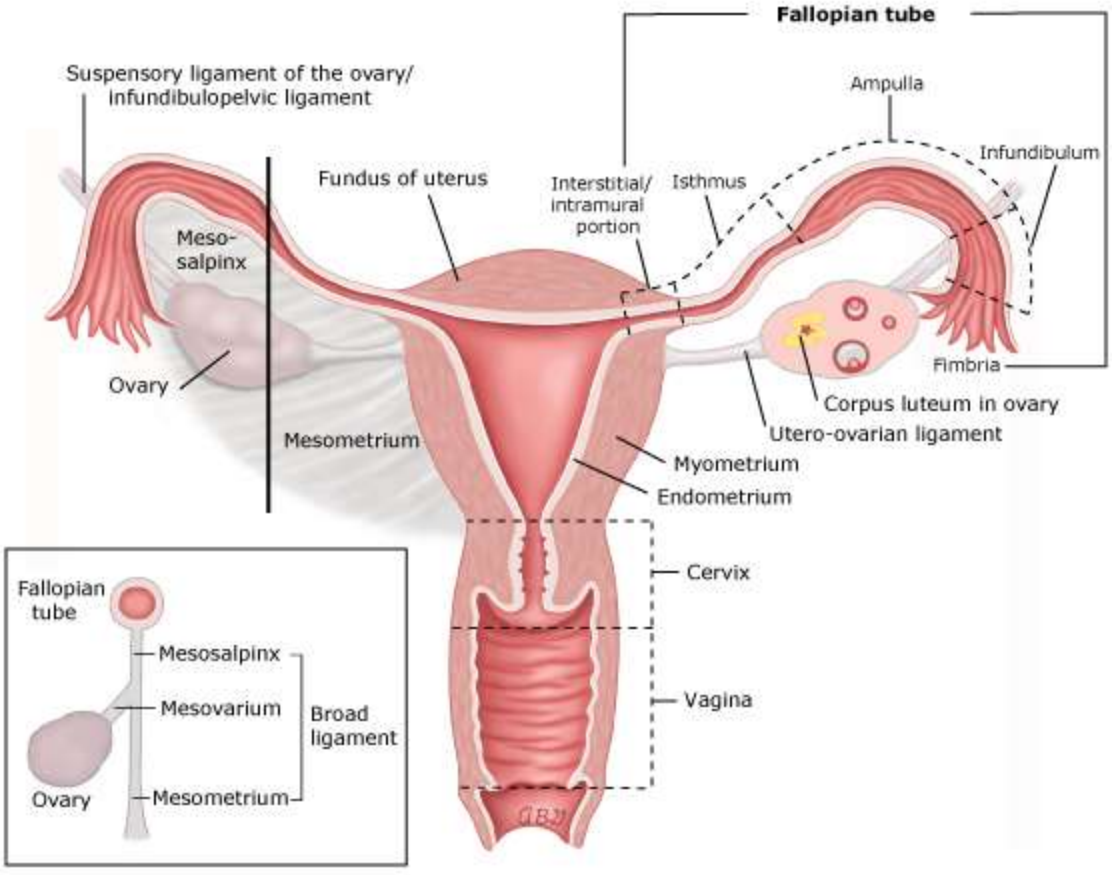
المقدمة

صورة الرحم والبوقين الظليلة (HSG) هي إجراء تصويري تألقي خارج مشفوي يقوم بتقييم تجويف الرحم ونفوذية نفير فالوب ، ويجرى بشكل شائع كجزء من تقييم العقم.

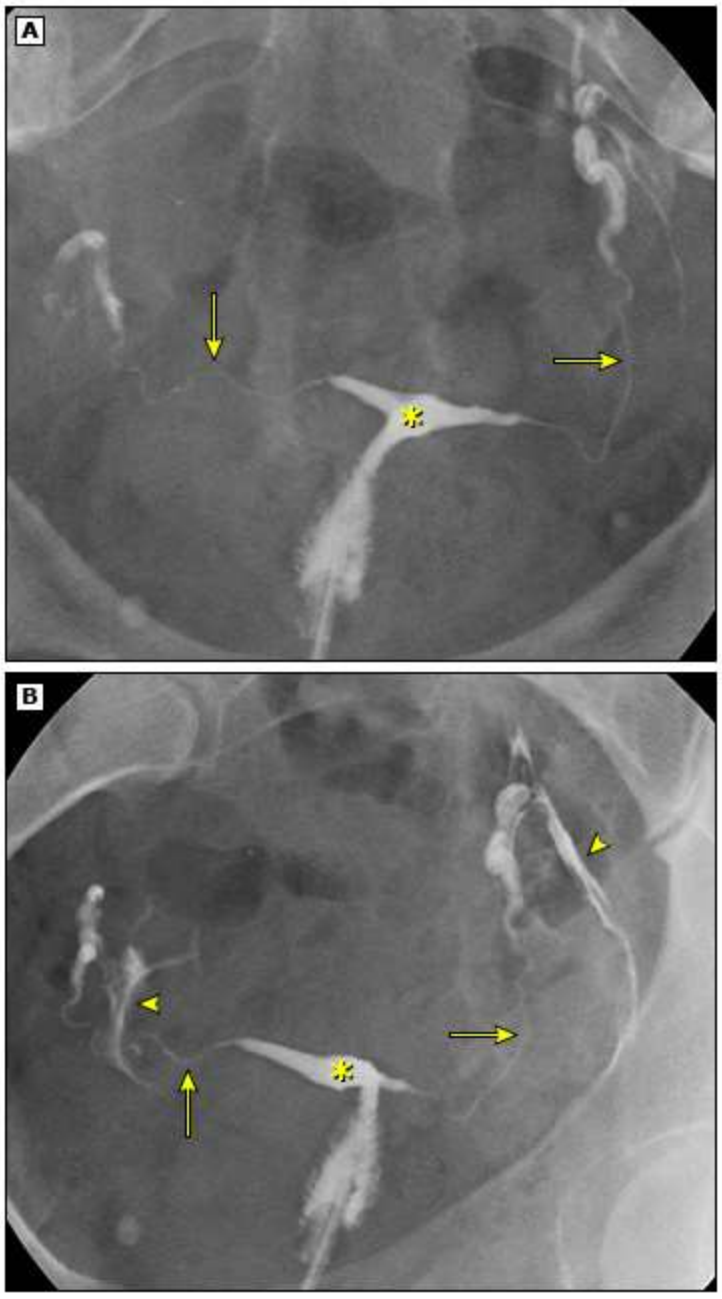
تعريف

HSG هو تقييم تجويف الرحم وقناتي فالوب والتجويف البريتواني المجاور بعد حقن مادة التباين عبر قناة عنق الرحم ، ويتم إجراؤه في العيادات الخارجية تحت التصوير التألقي في الوقت الحقيقي باستخدام مادة تباين ميودنة قابلة للذوبان في الماء.

لا بد من الإحاطة الدقيقة بتشريح الرحم والملحقات قبل البدء بقراءة صورة الرحم والملحقات الظليلة (الشكل 10.1)



الشكل 10.1 التشريح الطبيعي للجهاز التناسلي الانثوي



الشكل 10.2 صورة رحم وملحقات ظليلة HSG طبيعية :

تظهر الصورتان A بالوضعية الامامية الخلفية و b بالوضعية المائلة : رحماً طبيعيا (النجمة) وقناتي فالوب طبيعيتي القطر (الأسهم) مع تسرب حر للمادة الظليلة إلى جوف الصفاق (رؤوس الأسهم)

التطبيقات السريرية

الاستطبابات :

نظرًا لأن HSG يقيم نفوذية قناة فالوب ومحيط الرحم ، فإن الاستطبابات السريرية لـ HSG تشمل :

- تقييم العقم عند النساء
- تشوهات الرحم المشتبه بها
- يستخدم كمرحلة سابقة لتنظير الرحم
- أوللتقييم بعد بعض الإجراءات مثل ربط البوقين أوإعادة وصل البوقين بعد ربطهما سابقاً.

تقييم العقم :

– يستخدم HSG بشكل رئيسي في تقييم العقم عند النساء.

– يمكن لـ HSG تحديد وجود انسداد في قناة فالوب ، أو استسقاء بوقين (hydrosalpinx) ، أو وجود التصاقات محيطة ، أو آفات داخل الجوف ، أو حاجز رحمي.

تشوهات الرحم الخلقية المشتبه بها :

– يمكن الكشف عن تشوهات الرحم الخلقية (على سبيل المثال ، الرحم المحوجز ، أو ثنائي القرن ، أو أحادي القرن) باستخدام HSG.

إلا أن الاجراءات التصويرية الإضافية ، مثل التصوير بالموجات فوق الصوتية ثلاثية الأبعاد أو التصوير بالرنين المغناطيسي ، مطلوبة بشكل نموذجي لتوفير معلومات حول الحدود الخارجية للرحم قبل وضع التشخيص النهائي.

التخطيط المسبق للجراحة :

– يفيد الاجراء المسبق لصورة الرحم والبوقين الظليلة HSG في بعض إجراءات تنظير باطن الرحم ، بما في ذلك استئصال الورم العضلي الليفي ، وفك الالتصاقات ، واستئصال الحاجز الرحمي ، وذلك لتحديد موقع وحجم الآفات من أجل استئصالها.

ومن ميزات HSG التي تتفوق فيها على تنظير باطن الرحم وتصوير الرحم بالموجات فوق الصوتية ثلاثية الأبعاد قدرتها على تقييم تجويف الرحم والبوقين بينما تقتصر الطرق الأخيرة على تقييم تجويف الرحم فقط.

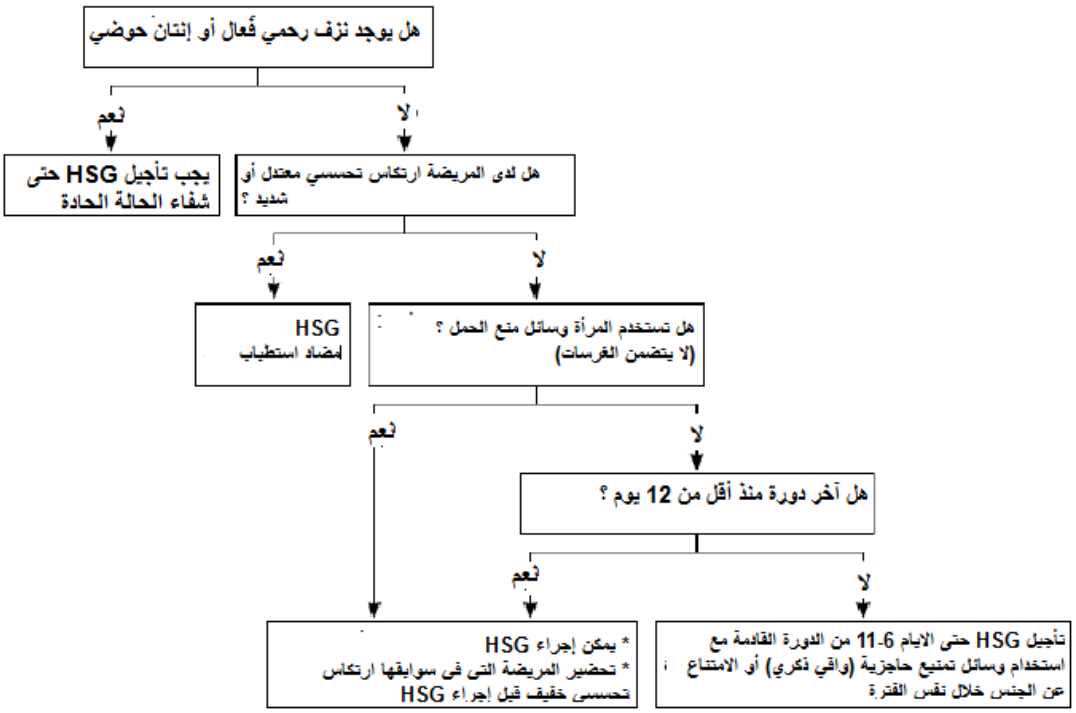
مضادات الاستطباب :

مضادات الاستطباب الرئيسية لـ HSG هي :

- الحمل
- النزف المهبلي الفعال غير المشخص
- الانتان الحوضي الفعال (حتى لو كان المريض يتلقى العلاج بالمضادات الحيوية)
- وجود قصة ارتكاس معتدل أو شديد على مادة التباين المعالجة باليود.
- كما أن الطمث الفعال مضاد استطباب نسبي .

يمكن استخدام خوارزمية لاستبعاد الأفراد الذين لديهم مضادات استطباب قبل إجراء HSG (الخوارزمية 10.1).

خوارزمية التحري عن وجود مضادات استطباب لصورة الرحم والبوقين الظليلة



الخوارزمية 10.1 خوارزمية التحري عن وجود مضادات استطباب لصورة الرحم والملحقات الظليلة

تحضير المريضة

القصة السريرية والموافقة

قبل الفحص السريري يجب الحصول على قصة طبية موجزة من المريضة للتأكد من عدم وجود مضادات استطباب لهذا الإجراء (الخوارزمية 10.1).

يجب السؤال عن النقاط التالية :

- ✓ استطباب المراجعة أو الفحص
- ✓ وجود أي أعراض نسائية ومدتها
- ✓ وجود قصة سابقة لانتان حوضي أو جراحة حوضية سابقة للحوض
- ✓ القصة التوليدية

- ✓ السؤال عن استخدام موانع الحمل
- ✓ السؤال عن تاريخ آخر دورة شهرية (LMP)
- ✓ وجود ارتكاسات تحسسية سابقة.

ثم يشرح الطبيب الخطوات الإجرائية ويجيب على أسئلة المريضة قبل الحصول على موافقة خطية.

تتضمن الموافقة المستنيرة شرح إمكانية حدوث انزعاج حوضي ، ونزف مهبلي ، وإنتان ، ورد فعل تحسسي ، وإمكانية تشعيع حمل غير متوقع.

يجب إعلام المريضات اللواتي يضعن لوالب بوجود مخاطر قليلة لإنزياح أو هجرة اللولب.

نفي الحمل :

نقوم بإجراء HSG في الأيام 6 إلى 11 من آخر دورة شهرية لتجنب إمكانية وجود حمل ولتجنب وجود نزف طمثي .

لا تنفي اختبارات الحمل في المصل أو البول بشكل موثوق الحمل خلال الأسابيع الثلاثة الأولى التي تلي LMP ، وبالتالي فهي غير مطلوبة بشكل روتيني.

نظرًا لأن العديد من النساء اللائي يتقدمن إلى HSG يخضعن لتقييم الخصوبة وتتبع فتراتهن ، فإن LMPs المبلغ عنها عادة ما تكون دقيقة وكافية.

إذا لم تستطع المريضة تذكر تاريخ آخر دورة شهرية ، نطلب منها رسم مخطط الدورة الشهرية وإعادة تحديد موعد الاختبار.

نطلب أيضًا من المريضات إعادة جدولة الاختبار إذا كان لديهن حيض خفيف حيث أنه وبشكل غير معتاد يمكن أن يمثل أحد أشكال نزوف الحمل المبكرة.

يمكن إجراء اختبار HSG إذا لم يكن هناك دليل على الإباضة بواسطة اختبار LH.

بعض الاعتبارات الخاصة ب HSG :

الإنتان:

تتراوح المعدلات المبلغ عنها للانتان الحوضي التالي ل HSG بين 0.3 و 3.4 في المائة .

لا توصف الصادات الحيوية الوقائية بشكل روتيني قبل الإجراء، إنما تعطى في حالات معينة ومنها :

- قصة داء حوضي التهابي
- اكتشاف توسع ابواق أو التصاقات حول البوقين في وقت الدراسة لأن هذه النتائج تترافق بزيادة خطر الإصابة بالانتان ما بعد الإجراء.

يكون العلاج الوقائي هو ***دوكسيسيكلين 100 مغ عن طريق الفم مرتين في اليوم لمدة خمسة أيام .***

التسكين

يمكن أن تترافق HSG ببعض الانزعاج والذي يكون رحمياً في المقام الأول.

يمكن تقليل الألم عن طريق الحقن البطيء لوسط التباين واستخدام عوامل التباين ذات الاسمولية المعتدلة.

لا يتم إعطاء المسكنات بشكل روتيني (لا يستخدم إحصار عنق الرحم لأن الحقن بحد ذاته مؤلم).

يمكن ابلاغ المريضات أن الألم عادة ما يكون خفيفًا ومحدودًا ذاتيًا ، وننصح المريضة باستخدام المسكنات التي لا تستلزم وصفة طبية مثل NSAIDs في حالة حدوث تقلصات رحمية مزعجة في الأيام التالية للفحص.

لا يعد الألم الشديد بعد HSG نموذجيًا وقد يشير لاحتمال حدوث مضاعفات.

مادة التباين :

خلال HSG ، يتم حقن مادة التباين المعالجة باليود بشكل راجع ضمن تجويف الرحم ، لتمر عبر قناتي فالوب إلى التجويف البريتوني.

تختلف الكمية المحقونة حسب حجم الرحم والتسريب البريتوني وتعد جرعة 10 إلى 30 مل جرعة نموذجية.

يمتص جزء قليل من مادة التباين إلى الدوران ، وبالتالي يتعرض المريض جهازياً بشكل غير مباشر لكميات صغيرة من مادة التباين.

تستخدم مواد التباين غير الأيونية القابلة للذوبان في الماء وذلك لأن معدلات الحساسية عليها أقل بكثير مقارنة بمواد التباين الأيونية.

تعد HSG مضاد استطباب في حال وجود قصة حساسية متوسطة على مادة التباين.

في حال وجود قصة حساسية خفيفة على مادة التباين، يمكن إجراء HSG بعد إعطاء البريدنيزون والديفينهدرامين وقائياً.

تعد مواد التباين الذوابة في الماء مفضلة أكثر من مواد التباين الزيتية في صور HSGs المستخدمة لأغراض تشخيصية.

توفر مواد التباين الذوابة في الماء صورًا عالية الجودة ولا تتطلب إجراءات وقائية لتجنب مخاطر الصمات الرئوية والدماغية التي يمكن أن تحدث نتيجة وصول مواد التباين الزيتية إلى داخل الأوعية الدموية.

ومع ذلك ، قد تكون مواد التباين الزيتية مفضلة في الإناث المصابات بالعقم ذوات الخطورة المنخفضة للإصابة بأمراض البوق وذلك لأن استخدام مواد التباين الزيتية يبدو أنه يحسن معدلات المواليد الحية للمجموعة الفرعية من الأفراد الذين يتلقون مواد التباين الزيتية ثم يشرعون في علاج الخصوبة.

الجدول 10.1 مقارنة بين مواد التباين المعتمدة على الماء والزيت

مواد التباين المعتمدة على الماء	مواد التباين المعتمدة على الزيت
توفر تفاصيل أفضل عن تجويف الرحم والطيات المخاطية للجزء المجلي من البوقين	تترافق المواد الظليلة الزيتية بنزيف مهبلي أقل بعد العملية
يتم التخلص منها بسرعة أكبر.	تسبب تكون حبيبومات مؤقتة في الصفاق الحوضي.

يفضل معظم الممارسين استخدام الوسائط القائمة على الماء لكونها أكثر أمناً	ارتفاع معدل الإصابة بالأورام الحبيبية الشحمية لدى النساء
	ارتفاع معدل الارتكاس التحسسي
	دخول المواد الظليلة الى الاوعية intravasation بنسبة 2.7%
	ترافقت بمعدل حمل أعلى بشكل ملحوظ 24–38% مقارنة مع الماء 17–23% بسبب تحسن قابلية بطانة الرحم للتعشيش وتخفيض وظيفة البلاعم البريتوانية.

الإشعاع

يبلغ متوسط الجرعة الشعاعية الموجهة باتجاه الاقناد الأنثوية في HSG 2.7 ملي غراي والجرعة الفعالة 1.2 ملي سيفرت.

متوسط وقت التصوير التألقي هو 0.3 دقيقة ومتوسط عدد صور الأشعة هو 3.2.

فيما يتعلق بالتأثيرات البيولوجية للإشعاع ، فإن خطر حدوث حالات شاذة في الحمول المستقبلية أوتحريض حدوث سرطان مميت لدى امرأة معرضة تتراوح أعمارهن بين 20 و 29 عامًا تقدر بـ 2.7×10^{-5} و 14.5×10^{-5} ، على التوالى.

الإجراء

عادة ما تستغرق العملية حوالي 3–5 دقائق ، يتم إجراء HSG عن طريق حقن مادة تباين ظليلة شعاعياً في تجويف الرحم أثناء استخدام التصوير التألقي مع التقاط صور ثابتة متقطعة للتوثيق.

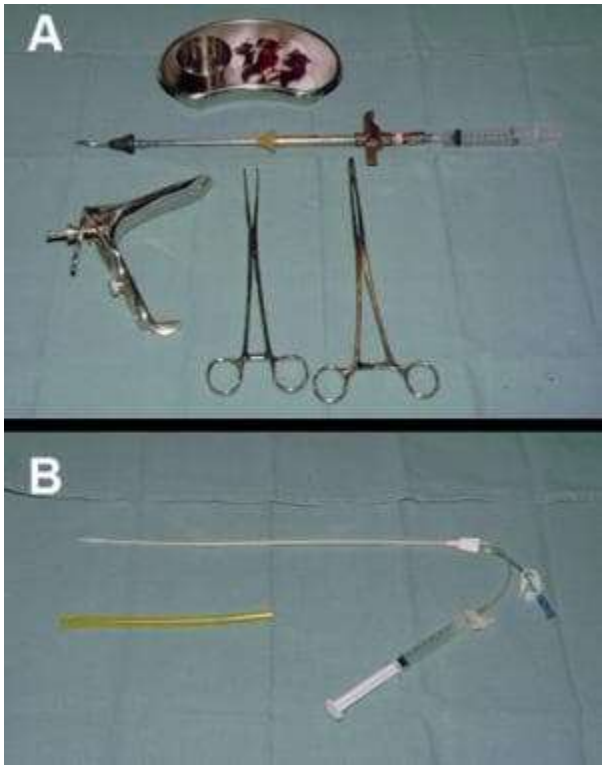
إن تطبيق أسلوب مناسب مهم لتعزيز راحة المريضة وضمان أعلى جودة للصور.

يجب إفراغ المثانة قبل البدء للتخفيف من الشعور بالانزعاج الذي يحدثه المنظار المهبلي ، والذي يجب تدفئته قبل إدخاله.

غالبًا ما يساعد دعم وركي المريضة بوضع مجموعة من المناشف أو دعامات السرير في تسهيل رؤية عنق الرحم.

كما هو الحال في أي فحص حوضي، يجب محاولة تحقيق أكبر قدر من الثني للجزء السفلي من جسم المريضة ، مع وجود مرافقة أنثى ، والشرح للمريضة كل خطوة من خطوات الإجراء.

يلزم عدد قليل جدًا من العناصر لإجراء HSG (انظر الشكل 10.3 أدناه).



الشكل 10.3 المعدات الضرورية ل HSG

تشمل: منظار مهبلي مفتوح المصراع ، ملقط خطافي الشكل ، حامل الاسفنج ، مطهر ، مادة التباين ، وقنية كوهين A أو قثطار ذي نهاية بالون B

تشتمل معدات أجهزة الحقن على أدوات تتلاءم مع شكل عنق الرحم مثل قنية كوهين أو قسطرة F-5 التي تحتوي على بالون لمنع تدفق مادة التباين من عنق الرحم.

يعد المنظار المفتوح هو الأمثل بسبب سهولة إزالته باستخدام الأدوات الموجودة في مكانها.

يتم تحضير عنق الرحم بمطهر ثم يمسك بملقط ذو سن واحد.

يوصى بوضع الملقط بلطف ، مع التقاط أقل قدر ممكن من الأنسجة فقط لتحقيق الاستقرار الكافي للقنية.
تأتي قنيات كوهين مع نهاية ضيقة للاستخدام في المريضات عديمات الولادة أو نهاية أوسع لعديدات الولادة.

يجب إزالة كل الهواء من القنية وذلك بتجهيزها في الوضع الرأسي.

يُفضل إمساك قنية كوهين وتطبيقها في يد واحدة لإغلاق عنق الرحم وذلك عن طريق ربط الكانيولا بالمقبض لأن ذلك عادةً ما يسبب ألمًا أقل.

قد تكون القسطرة البالونية أكثر ملاءمة للمريضات اللواتي يعانين من تضيق عنق الرحم نظرًا لأن قطرها أصغر من نهاية قنية كوهين.

تشعر بعض المريضات بعدم الراحة أثناء نفخ البالون.

يتم أيضًا استخدام طرق أخرى مثل استخدام قسطرة البالون بشكل متكرر وتجنب استخدام الملقط.

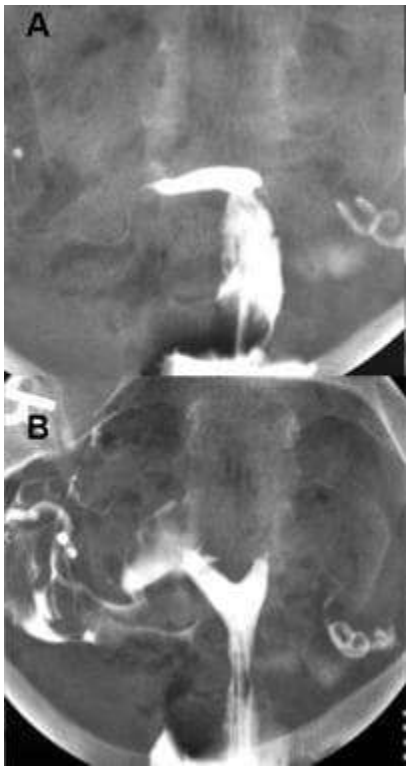
بالنسبة للمريضات اللواتي يخططن لاجراء IVF ، فإن توثيق كيفية عبور القسطرة لقناة عنق الرحم قد يوفر معلومات قيمة لنقل الأجنة.

يجب إزالة المنظار المهبلي من اجل راحة المريضة ولمنع عدم ارتسام أجزاء من الحوض.

يعد الفشل في إزالة المنظار أحد أكثر الأخطاء شيوعًا التي تحدث عند إجراء HSG.

يعد الجر اللطيف على عنق الرحم ضروريًا حتى يصبح جسم الرحم عموديًا على حزمة الأشعة السينية.

يعد الفشل في تحقيق الوضعية الصحيحة للرحم خطأ شائعًا آخر قد يؤدي إلى عدم القدرة على تحديد عيوب الامتلاء الكبيرة أو تشوهات محيط قاع الرحم (انظر الصورة 10.4 أدناه).



الشكل 10.4 ان وضعية الرحم بشكل موازي لحزمة الاشعة السنية ضروري جداً للتقييم الناجح.

في الصورة A ، يلاحظ أن الرحم لا يتوضع بالوضعية الصحيحة مما أدى الى عدم القدرة على رؤية الحاجز الرحمي ، في حين أدى تعديل الوضعية الى ارتسامه بشكل واضح في الصورة B

عند استخدام قسطرة داخل الرحم ، من المهم جدًا تفريغ البالون في نهاية الإجراء والاستمرار في حقن الصبغة من أجل تحقيق ارتسام جيد لبرزخ الرحم وعنق الرحم.

لتقليل تشنج الرحم ، يجب تدفئة الوسط لدرجة حرارة الجسم وحقنه ببطء.

أفاد تحليل تلوي عام 1995 حول دقة HSG أن انسداد البوق القريب يمكن أن يحدث ثانويًا للتشنج البوقي العابر أو الحطام بطانة الرحم الانسدادي في ما يصل إلى 20٪ و 40٪ من الحالات ، على التوالي.

يمكن أن تحدث النتائج السلبية الكاذبة من الحقن السريع أو المفرط لمادة التباين السريع ، مما يؤدي إلى إخفاء عيوب الامتلاء الدقيقة.

تاريخيًا ، كان حقن الغلوكاغون والقسطرة البوقية الانتقائية يستخدم في محاولة لتجنب انسداد البوق القريب، ومع ذلك، فقد أدت التكلفة المتزايدة والتعقيد التقني إلى جعل هذه الأساليب أقل شيوعًا.

يتم أخذ صورة بالأشعة الكشفية قبل حقن مادة التباين، ثم يجب التقاط سلسلة من 4 صور أخرى على الأقل أثناء انتشار مادة التباين عبر الجهاز التناسلي.

توثق **الصورة الأولى** امتلاء التجويف الأولي وهي الأفضل لتشخيص عيوب الامتلاء الصغيرة.

يجب الحصول على **الصورة الثانية** عندما يكون التجويف ممتلئاً بالكامل لتقييم شكل الرحم.

يتم الحصول على **الصورتين الثالثة والرابعة** أثناء امتلاء قناتي فالوب وبعد تسرب الصبغة إلى الحوض ، على التوالي.

قد تكون هناك حاجة إلى صور إضافية لتوثيق أي أمراض يتم رؤيتها بشكل أفضل.

في بعض الأحيان ، قد يكون هناك حاجة لوضع المريضة في وضعية غير مباشرة أو جانبية وذلك للحصول على التوجيه الأمثل للبنى التشريحية أو للتمييز بين الأمراض والمظاهر الخادعة .

كما هو الحال مع جميع إجراءات التصوير الشعاعي ، فإن الهدف هو الحصول على دراسة كافية باستخدام أقل جرعة إشعاعية يمكن تحقيقها بشكل معقول.

تتضمن الاستراتيجيات تعديل الجرعة لتتناسب مع مؤشر كتلة الجسم ، وحماية مناطق الجسم الأخرى ، واستخدام أصغر مجال إشعاعي مطلوب.

المضاعفات

مضاعفات HSG نادرة.

الحدث الجانبي الأكثر شيوعًا هو الارتكاس الوعائي المبهمي مع بطء القلب وانخفاض الضغط الدم ، والذي قد يؤدي إلى الإغماء.

قد يحدث هذا في أي وقت أثناء الإجراء مثل وضع المنظار ، أو حقن الصبغة ، أو بعد وقت قصير من الانتهاء. وتزول معظم الحالات بمناورات بسيطة بما في ذلك إنهاء الإجراء ووضع المريضة في وضع Trendelenburg ، إن أمكن.

يعتبر تسرب الصبغة أيضًا استطباباً لايقاف الإجراء.

قد يؤدي التسريب المفرط إلى زيادة خطر الارتكاس الجهازي على مادة التباين ، ويزيد من خطر الإصابة بالانتان ، أو الانصمام في حال كون عامل التباين زيتي القوام .

الحصول على الصور

من الضروري الانتباه لتصحيح تقنية التنظير الفلوري لتحسين جودة الصورة وتقليل جرعة الإشعاع.

لتقليل تشتت الخلفية ، يتم تقليل المسافة من مصدر الحزمة إلى الأعضاء المستهدفة بحيث تصبح الصور مخروطية.

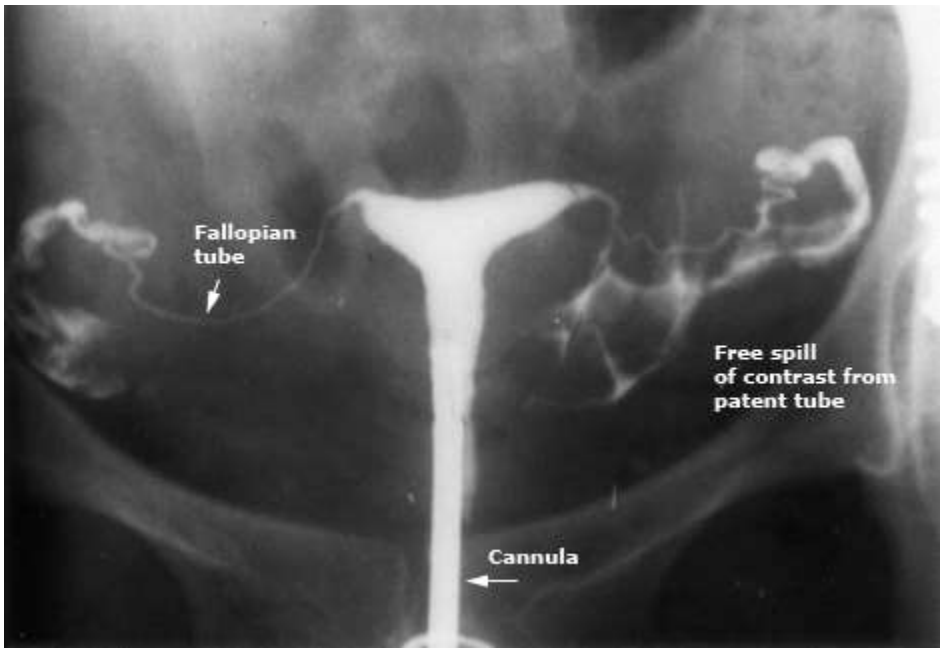
عادة ما يتم الحصول على الصور الشعاعية التالية:

- صورة كاشفة قبل حقن مادة التباين.
- وضعية الملء المبكر بمنظر أمامي خلفي للرحم.
- منظر مائل أمامي جانبي لأحد البوقين بحيث يظهر النفاذ الى البريتوان.

- منظر مائل أمامي جانبي للبوق الآخر بحيث يظهر النفاذ الى البريتوان في الجانب المقابل.
- منظر مواجه أمامي خلفي للرحم.

لتحقيق هذا المنظر ، يسحب الطبيب القسطرة برفق لوضع جوف الرحم في مستوى التصوير.

يتم حقن مادة التباين ببطء تحت التصوير التألقي (الصورة 10.5)



الشكل 10.5 صورة HSG طبيعية باستخدام قنية جاركو

تُؤخذ صورة بوضعية الملء المبكر بمنظر أمامي خلفي للرحم بعد حقن بضع ملليترات من مادة التباين وذلك لأن بعض الآفات مثل الأورام الحميدة أو الأورام العضلية تحت المخاطية أو الالتصاقات قد لا تظهر عندما يكون الرحم متمدداً بمادة التباين.

الشكل 10.6 صورة HSG بمنظور مائل تظهر ورم عضلي تحت المخاطية والذي يختفي عند حقن المزيد من المادة الظليلة

إن الاستمرار بالحقن يحدد حدود الأجزاء القرنية ، البرزخية ، والمجلية من الأبواق، والتي تظهر عادةً على شكل طيات خشنة، ثم تنسكب مادة التباين من نهايات الابواق النافذة.

يشير تجمع مادة التباين حول الطرف القاصي للبوق والذي يستمر في الصور المتأخرة بعد إزالة القسطرة إلى وجود الالتصاقات.

في حالة حدوث ألم شديد أثناء هذا الإجراء ، يتم إيقاف الحقن لبضع لحظات ثم إبطاء سرعة الحقن.

بعض الصعوبات التقنية

يمكن أن تنشأ بعض الصعوبات الفنية في أي جزء من HSG.

تتضمن بعض الصعوبات الشائعة والحلول المحتملة ما يلي:

تسرب مادة التباين :

– يقلل استخدام قسطرة البالون من مخاطر تسريب مادة التباين.

تضيق عنق الرحم

– يمكن معالجتها باستعمال قسطرة مثانية مخصصة للأطفال أو توسيع عنق الرحم.

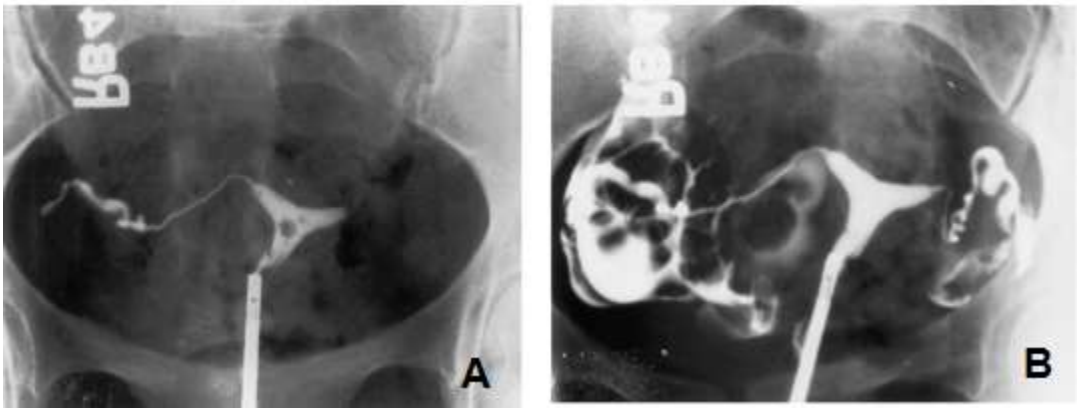
وجود فقاعات هوائية

– يمكن أن تقلد الفقاعات الهوائية عيوب ملء الرحم (الصورة 10.6)

قبل التصوير ، يجب القيام بطرد أكبر عدد ممكن من الفقاعات من خلال القسطرة

أثناء التصوير الفلوري ، يمكن أن تتسبب حركة المريضة في حركة فقاعات الهواء ، مما يساعد على التمييز بين الفقاعات المتحركة والتشوهات الهيكلية الثابتة.

أخيرًا ، يمكن أن يؤدي شفط وإعادة تعبئة تجويف الرحم إلى إزالة فقاعات الهواء.

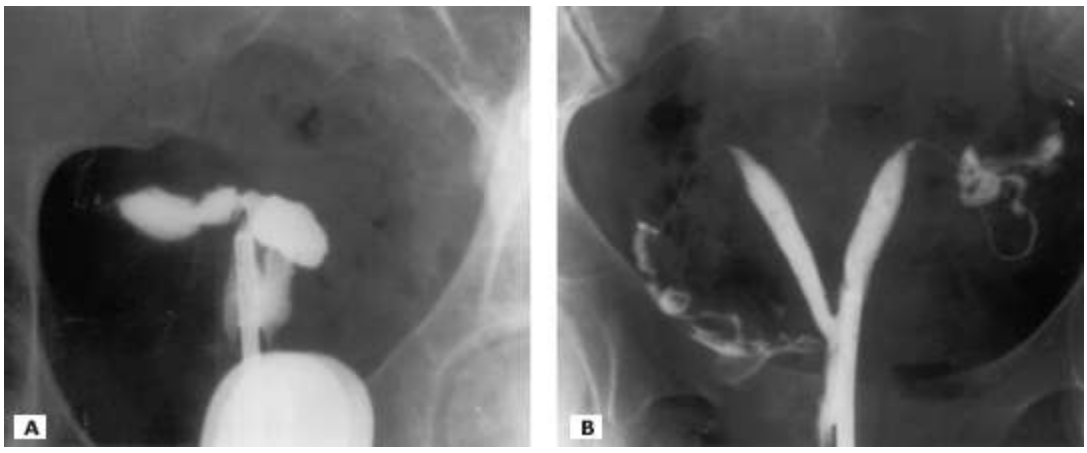


الشكل 10.6 A صورة HSG تظهر وجود فقاعات هوائية في جوف الرحم وعدم امتلاء البوق الأيسر .

B صورة HSG لنفس المريضة تظهر نفس المريضة بعد حقن المزيد من مادة التباين مما يسبب طرد الفقاعات الهوائية

الارتسام غير الكافي لتجويف الرحم

– إذا كان تجويف الرحم غير مرئي بشكل كافٍ ، فإننا نطبق مزيدًا من الشد باتجاه الخارج على عنق الرحم (باستخدام القسطرة ذات الرأس البالوني أو الوخز) لجعل قاع الرحم في وضع محوري أكثر (الصورة 10.7).



الشكل 10.7

A صورة HSG تظهر وجود عدم انتظام في جوف الرحم والذي تم تفسيره من قبل اخصائي الاشعة على أنه عدة اورام عضلية تحت مخاطية.

B أظهرت إعادة صورة HSG لدى نفس المريضة بعد سحب العنق باتجاه الاسفل أن الرحم من النوع المحوجز وليس اورام عضلية تحت مخاطية.

انسداد قناة فالوب

– يمكن أن يحدث عدم امتلاء إحدى أو كلا قناتي فالوب بسبب انسداد أو تشنج قرن الرحم.

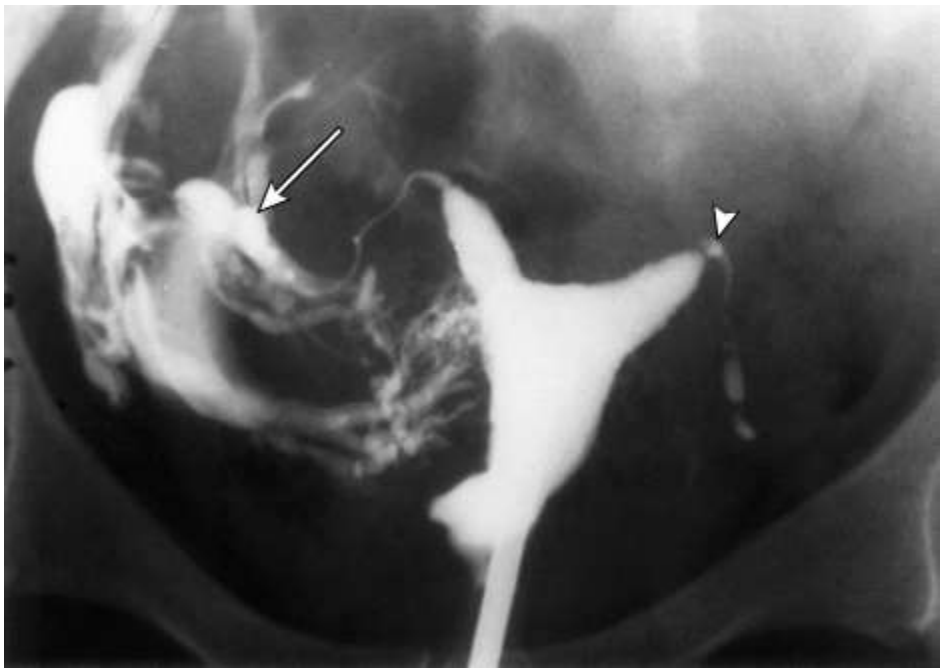
يمكن إزالة الانسداد المؤقت من السدادة المخاطية أو غيرها من الحطام عن طريق حقن وسط التباين تحت ضغط مستمر.

في بعض الأحيان ، يمكن تخفيف تشنج قرن الرحم عن طريق إيقاف الدراسة مؤقتًا لبضع لحظات متبوعة بحقن أبطأ لمادة التباين.

في حالة استمرار الاشتباه بحدوث تشنج قرني ، يمكن إعادة جدولة الاختبار إلى تاريخ لاحق.

دخول مادة التباين إلى الأوعية:(الصورة 10.8)

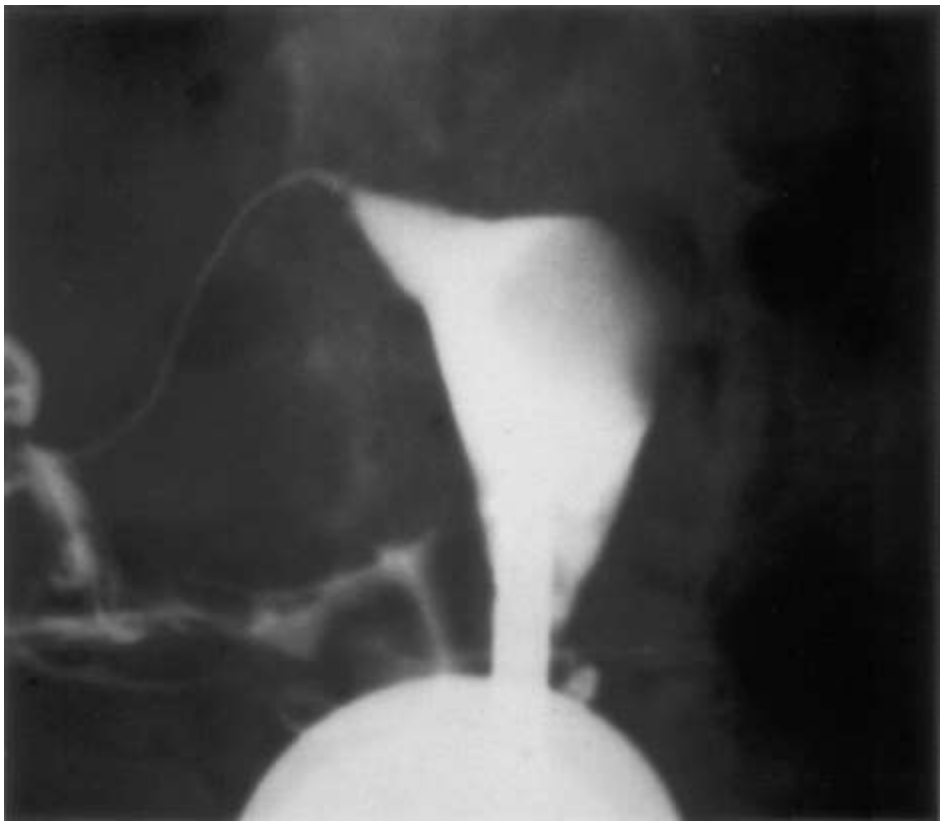
لتقليل مخاطر التداخل ، نتجنب الإدخال غير المقصود للقناة في عضل الرحم والضغط المفرط أثناء حقن مادة التباين.



الشكل 10.8 صورة HSG تظهر انسداد بوق أيسر (رأس السهم) مع عودة مادة التباين إلى اوردة العضلة الرحمية (السهم الطويل) كما يلاحظ وجود جوف رحمي مقوس.

المظاهر الخادعة الخارجية :

يمكن لبعض البنى البطنية مثل الكولونات المملوءة بالبراز أن تقلد مظهر الرحم ، ويمكن تجاوز هذه المشكلة عبر تغيير وضعية المريضة وأخذ صور جانبية.



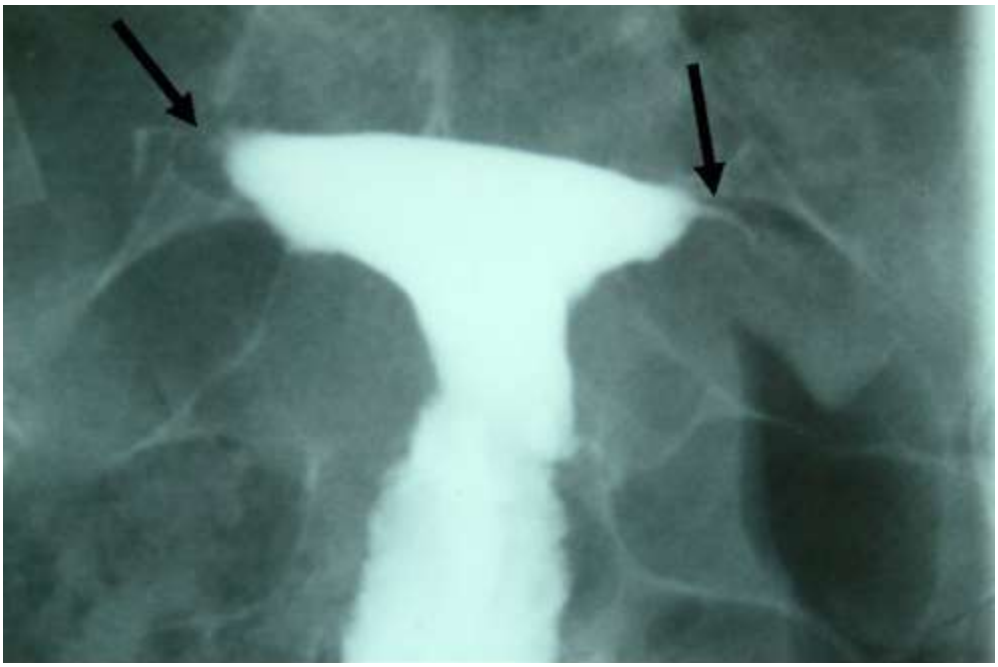
الشكل 10.9 صورة HSG تظهر وجود عيب امتلاء في الزاوية الرحمية القرنية اليسرى والتي تبين أنها ناجمة عن وجود غاز في الامعاء.

الموجودات الشعاعية والتشخيصات المرافقة:

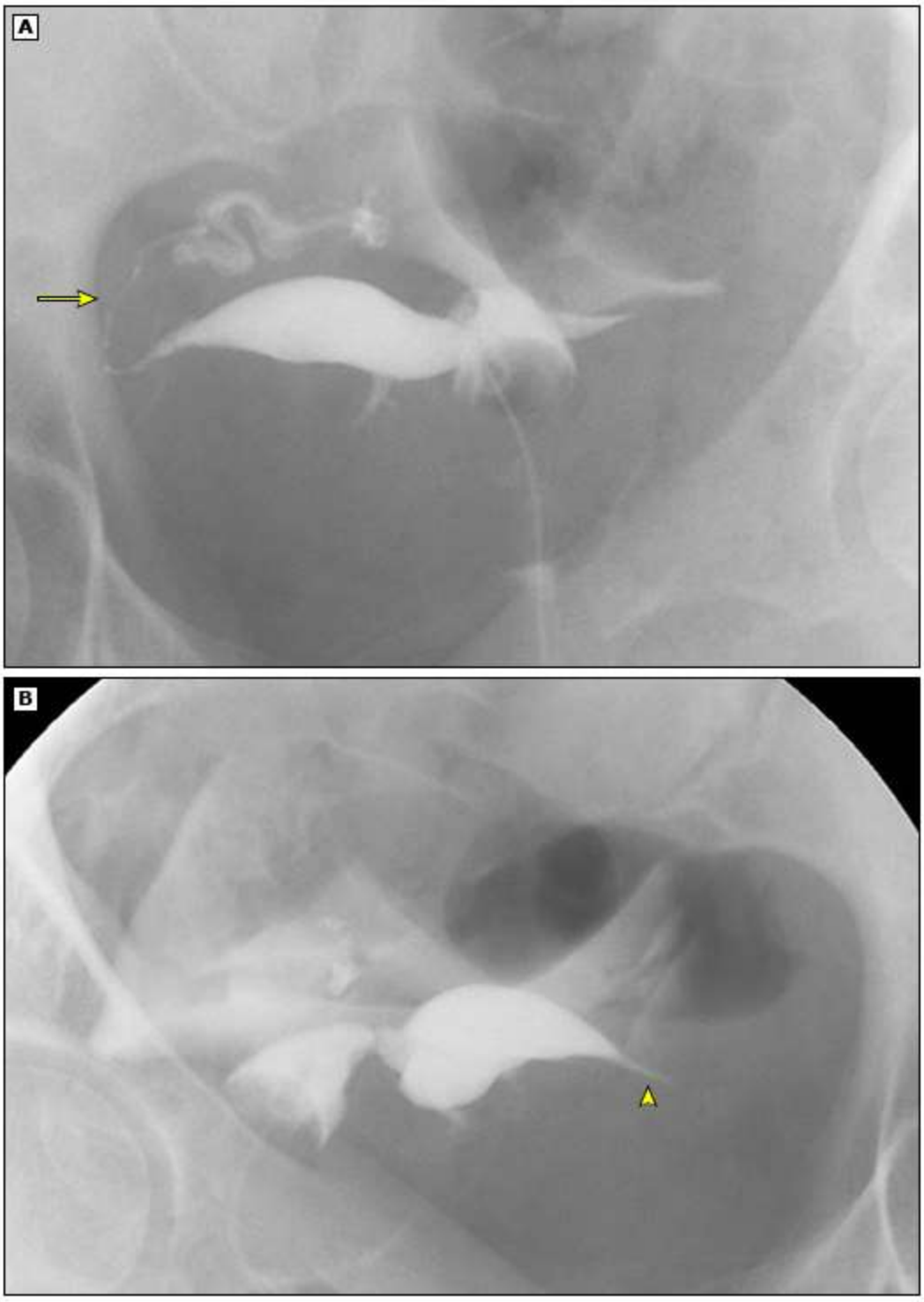
البوقين :

الانسداد :

يتم تأكيد انسداد قناة فالوب عن طريق غياب الامتلاء أو وجود امتلاء جزئي لقناة فالوب بمادة التباين (الصورة 10.10 و الصورة 10.11).



الشكل 10.10 صورة HSG تظهر انسداد البةقين في منطقة البرزخ (مشار إليه بالاسهم) لدى مريضة مصابة بالعقم.



الشكل 10.11 تظهر الصورتين A و B رحم طبيعي مع بوق أيمن طبيعي (السهم الطويل)مع نفاذ المادة الظليلة إلى جوف البريتوان.

يلاحظ وجود انسداد بالبوق الأيسر (رأس السهم * مع ارتسام البوق فقط الى منطقة البرزخ دون نفاذ المادة الظليلة إلى جوف البريتوان.

يمكن رؤية الانسداد في أي جزء من البوقين ، إلا أن المجل هو الموقع الأكثر شيوعًا.

يُلاحظ انسداد قناة فالوب بعد استئصال البوق وربط البوق.

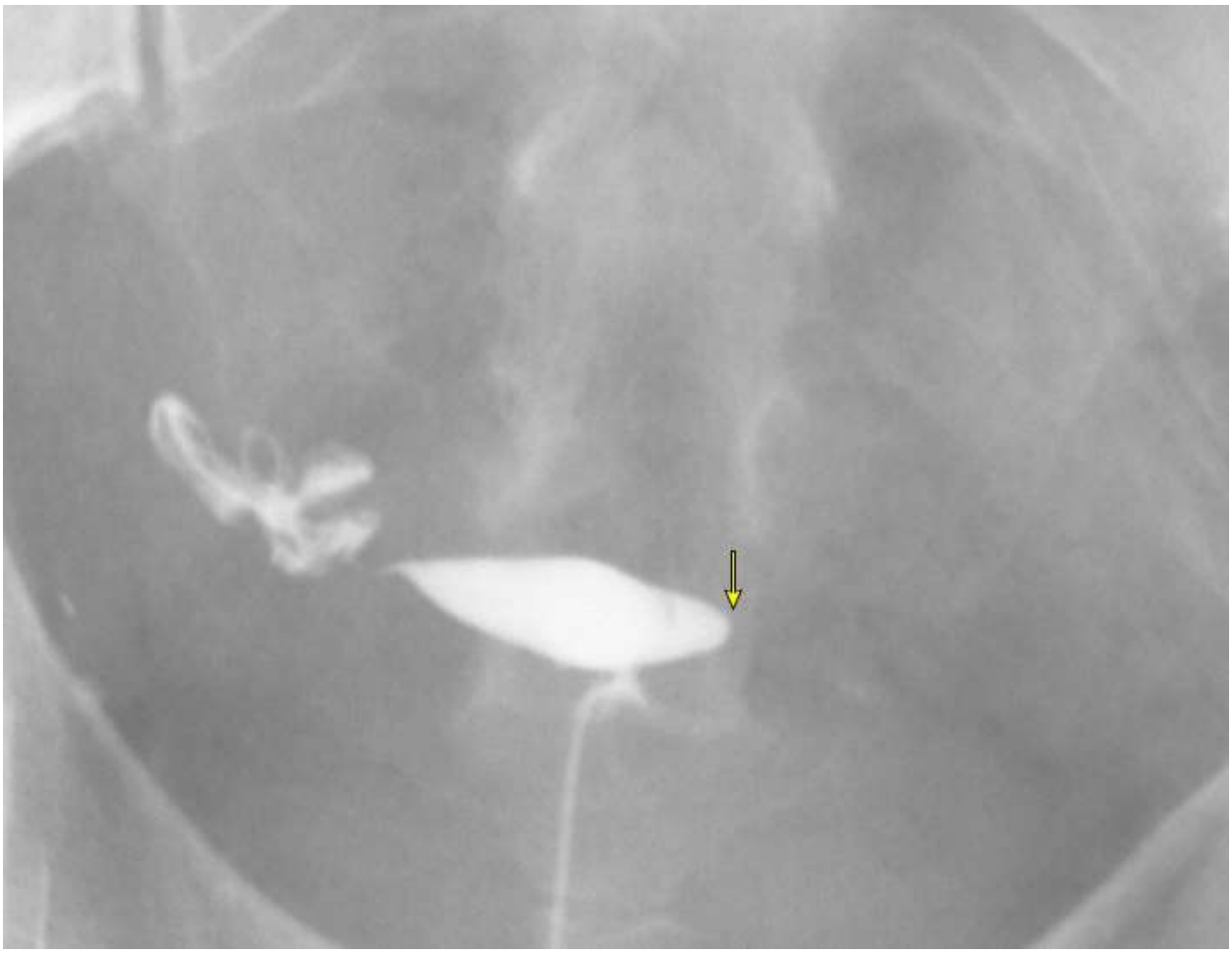
يمكن أن يشير الانسداد القرني إما إلى انسداد حقيقي أو تشنج قرني.

تشمل الأسباب غير الجراحية الشائعة لانسداد البوق سوابق داء حوضي التهابي أو سوابق حمل هاجر أو أندوميتريوز.

تشنج القرن

يمكن أن يتسبب تشنج العضلات الملساء في حدوث انسداد بوقي عابر ومنع مادة التباين من ملء البوق. يتميز التشنج القرني بوجود حافة قرنية ناعمة مدورة ، في حين يتميز انسداد القرن بحافة قرنية مدببة أو غير منتظمة ، على الرغم من صعوبة تمييز هذه التغييرات بشكل نهائي (الشكل 10.12).

في حالة الاشتباه في حدوث تشنج في القرنية ، نقوم بإيقاف الدراسة مؤقتًا لعدة دقائق للسماح بالتشنج بالذوبان ثم المضي قدمًا في الدراسة. إذا لم يتم حل التشنج ، يتم إعادة تحديد موعد المريض. يسمح الفحص المتكرر في تاريخ مستقبلي عادةً بتمييز تشنج الأنبوب عن الذي يتم إعاقته بشكل دائم. من الجدير بالملاحظة تشير بعض الدراسات إلى أن حقن 1 ملغ من الجلوكاجون عن طريق الوريد يمكن أن يسبب استرخاء العضلات ولكن هذه الطريقة لا تعد ممارسة شائعة.

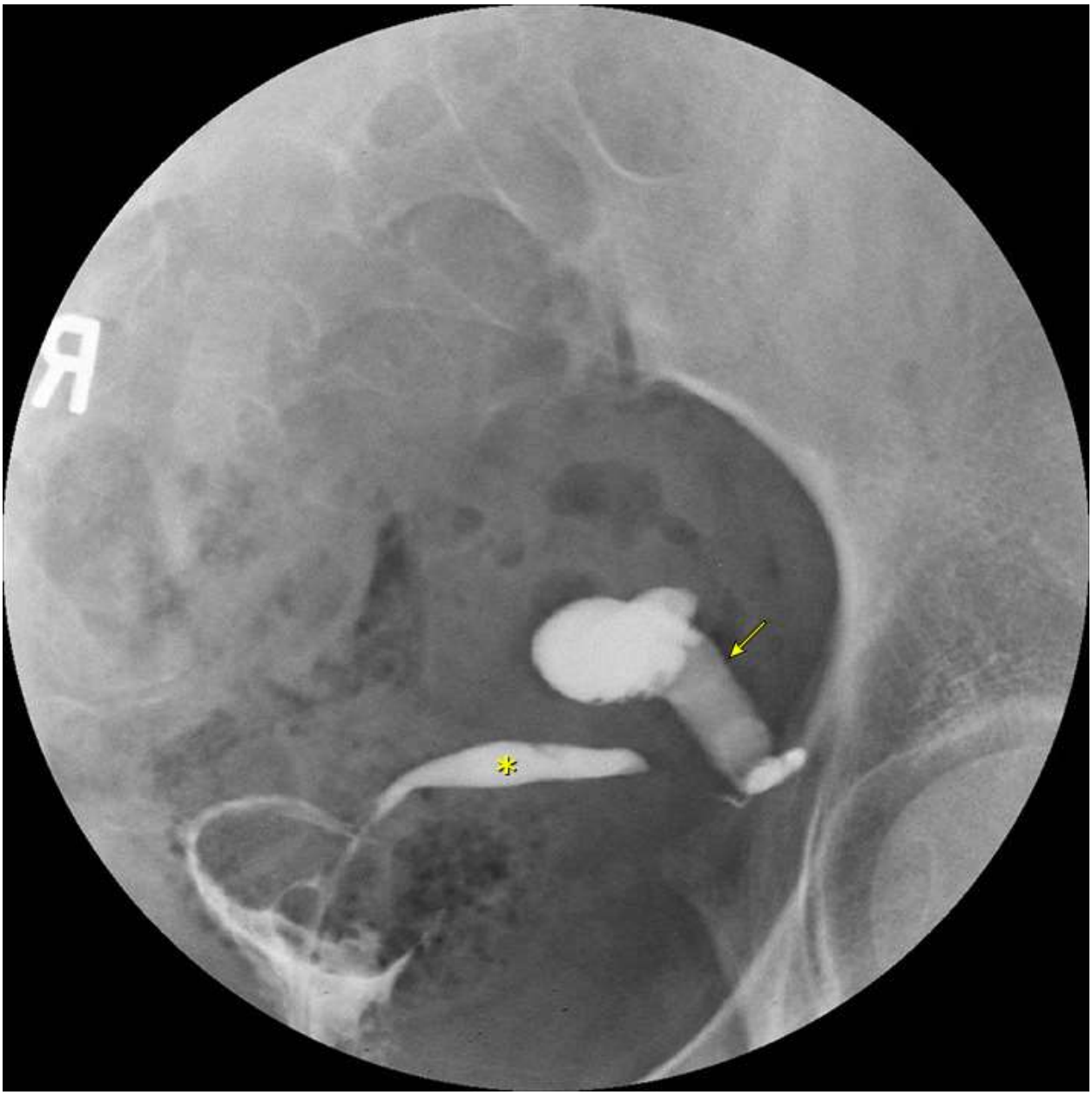


الشكل 10.12 صورة HSG تظهر رحم وبوق ايمن طبيعي نافذ ، مع عدم ارتسام البوق الايسر والذي قد يكون بسبب تشنج قرني او انسداد بوقي ، غير أن إعادة الصورة بعد شهر أظهرت أنه مجرد تشنج عابر وعاد البوق الأيسر للارتسام بشكل طبيعي.

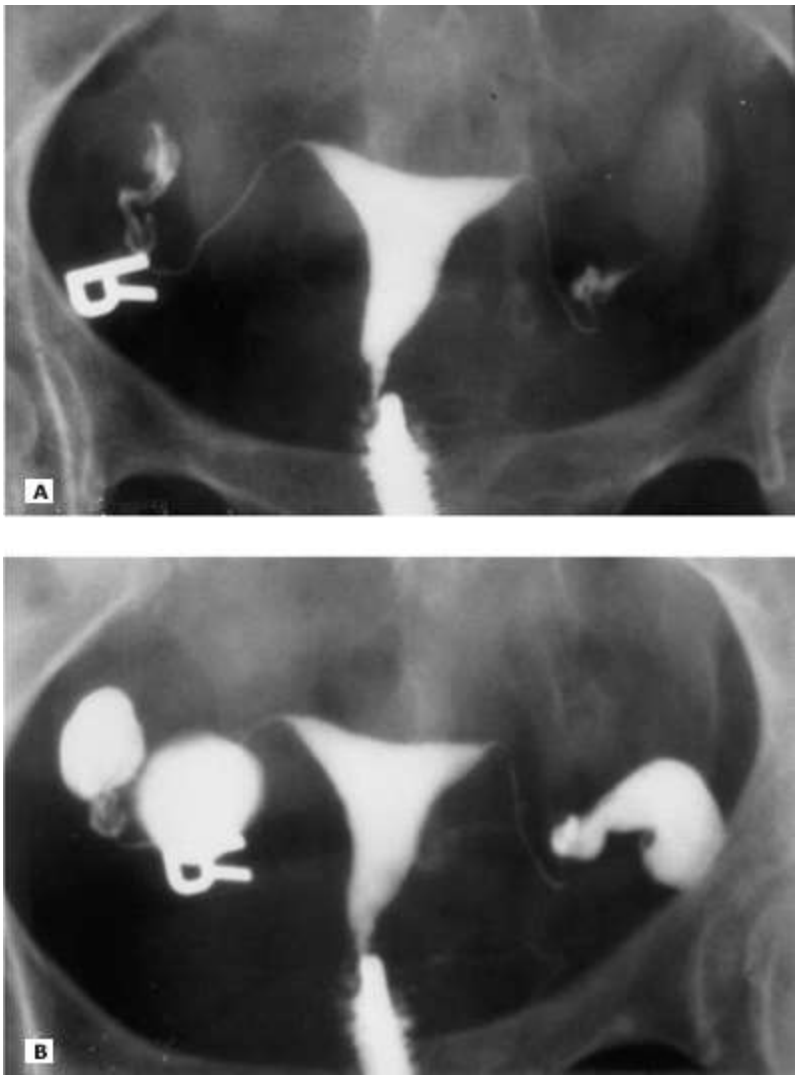
استسقاء البوق Hydrosalpinx

يتم تعريف Hydrosalpinx على أنه تمدد قناة فالوب المملوءة بالسوائل وأشيع ما يشاهد في الالتصاقات حول البوقية.

في HSG ، يظهر hydrosalpinx على شكل قناة فالوب مملوءة ومتوسعة بمادة التباين ، وغالبًا بدون تسرب مادة التباين إلى البريتوان(الصورة 10.13 و الصورة 10.14).



الشكل 10.13 صورة HSG تظهر وجودرحم وحيد القرن ذي جوف رحمي مفرد (النجمة) مع استسقاء بوق أيسر (السهم)



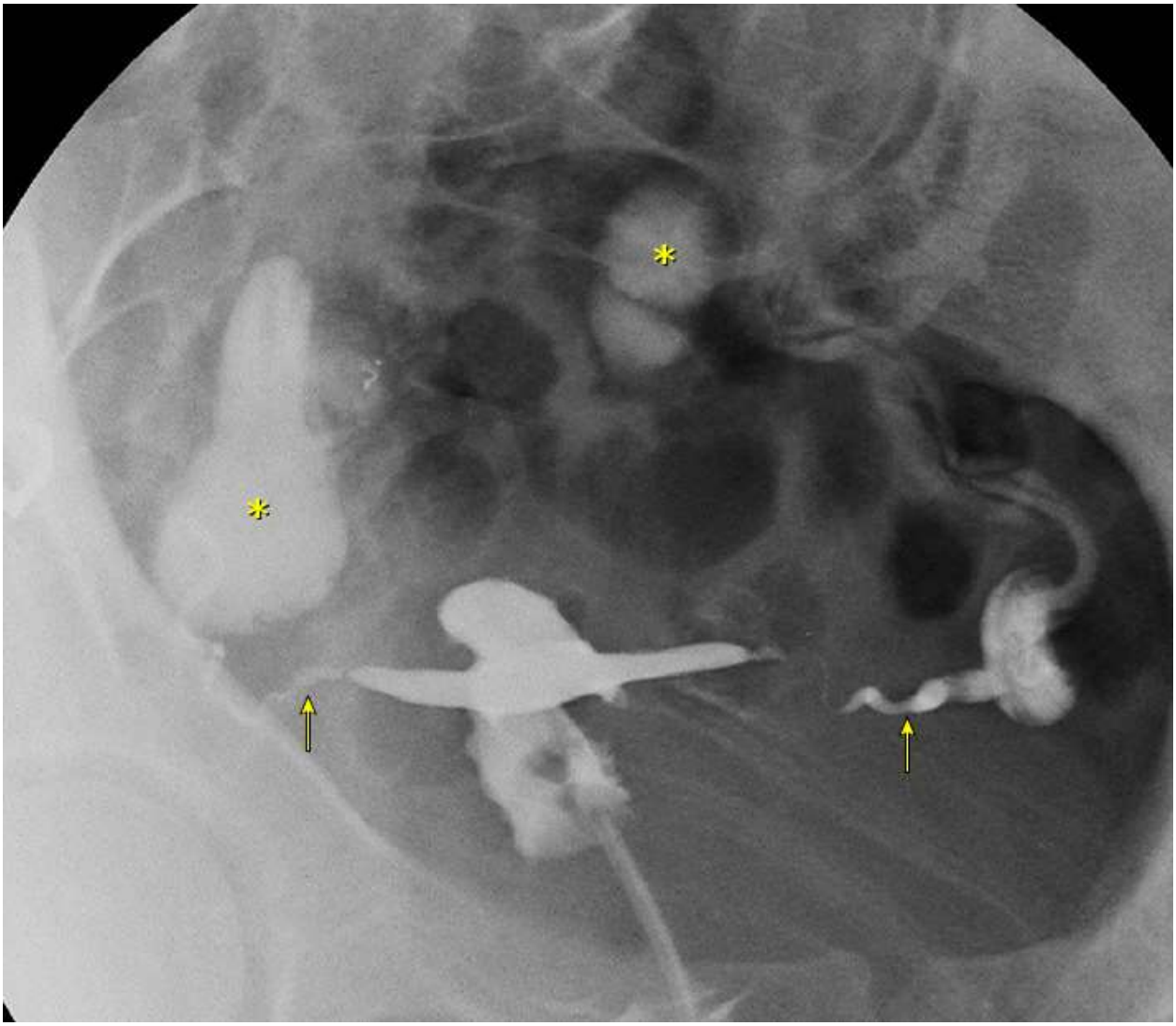
الشكل 10.14 تظهر الصورة A تجويف رحمي طبيعي لكن دون نفاذ المادة الظليلة إلى جوف البريتوان.

تظهر الصورة B استسقاء بوق ثنائي الجانب لدى نفس المريضة وذلك بعد حقن المزيد من المادة الظليلة.

الالتصاقات حول البوقية Peritubal

في HSG الطبيعية ، تمر المادة الظليلة بحرية من قناتي فالوب إلى التجويف البريتوني

في المرضى الذين يعانون من التصاقات حول بوقية ، تتجمع المادة الظليلية على شكل بؤر ضمن مجموعات غير متبلورة بالقرب من النهايات المجلية للبوقين ، وهي المواقع الأكثر إصابة (الصورة 10.15)



الشكل 10.15 صورة HSG لمرأة مصابة بالعقم .يلاحظ أن كل البوقين (الاسهم) نافذ ومتوسع قليلاً.

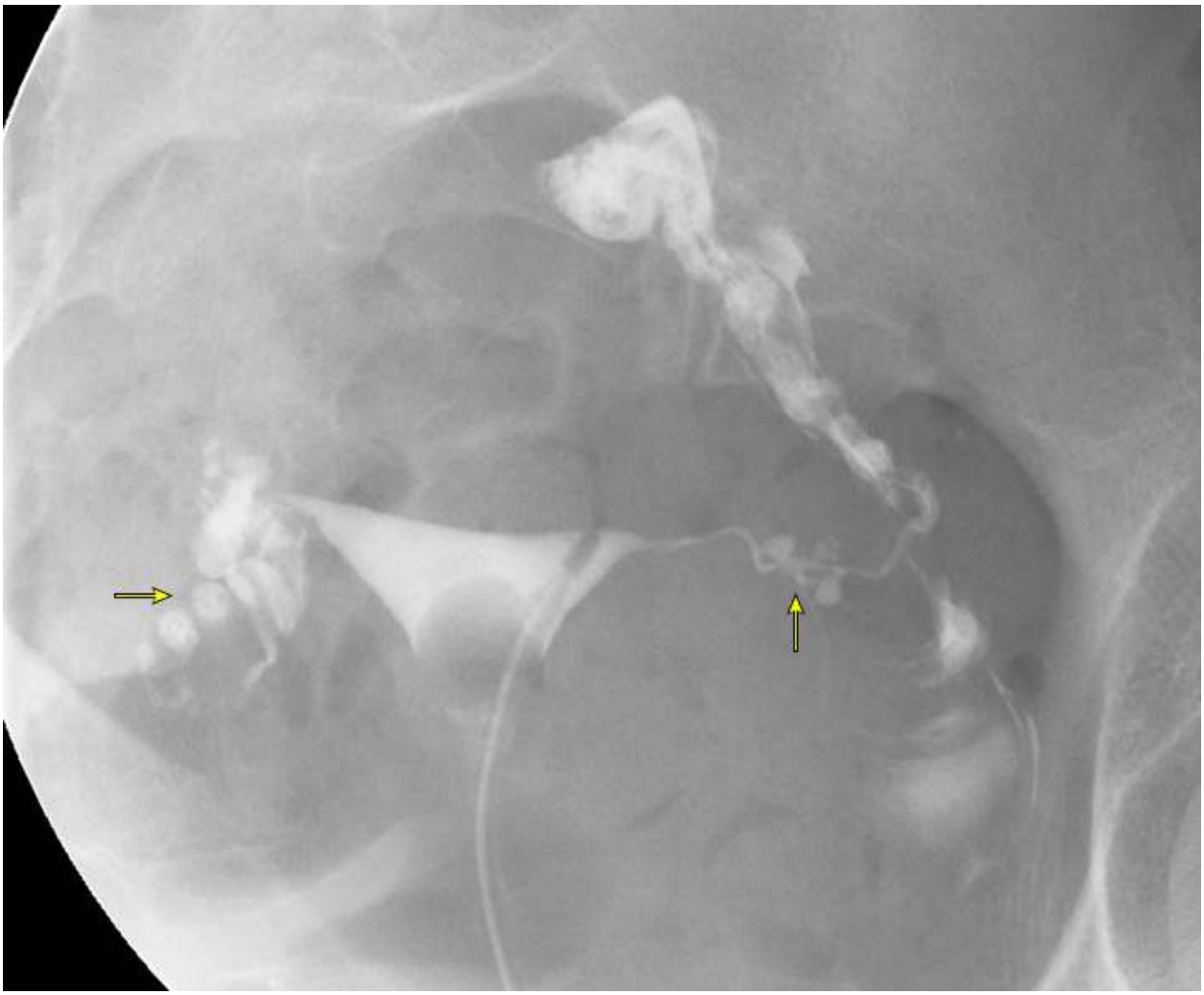
يلاحظ وجود تجمعات للمادة الظليلة في الجانبين ضمن احياز حول بوقية متعددة المساكن (النجوم) مما يشير الى التصاقات حول بوقية.

- **التهاب البوق البرزخي العقدي**

– التهاب البوق العقدي هو حالة مكتسبة تخترق فيها الغدد المخاطية عضلية البوق مما ينتج عنه تضخم وفرط تنسج.

المظهر المميز في HSG هو ظهور رتج صغير متعدد يمتد من التجويف البرزخي إلى الجدار ، والذي يوصف أحيانًا باسم داء الرتوج البوقية (tubaldiverticulosis) (الصورة 10.16)

يصيب كلا الأنبوبين في 80 بالمائة من الحالات ، ويترافق بشكل متكرر بتوسع أمبولي أو انسداد دان. تؤدي هذه الحالة إلى العقم أو الحمل الهاجر



الشكل 10.16 صورة HSG تظهر التهاب البوق البرزخي العقد.

تشير الاسهم الى الرتوج البرزخية ضمن البوق.

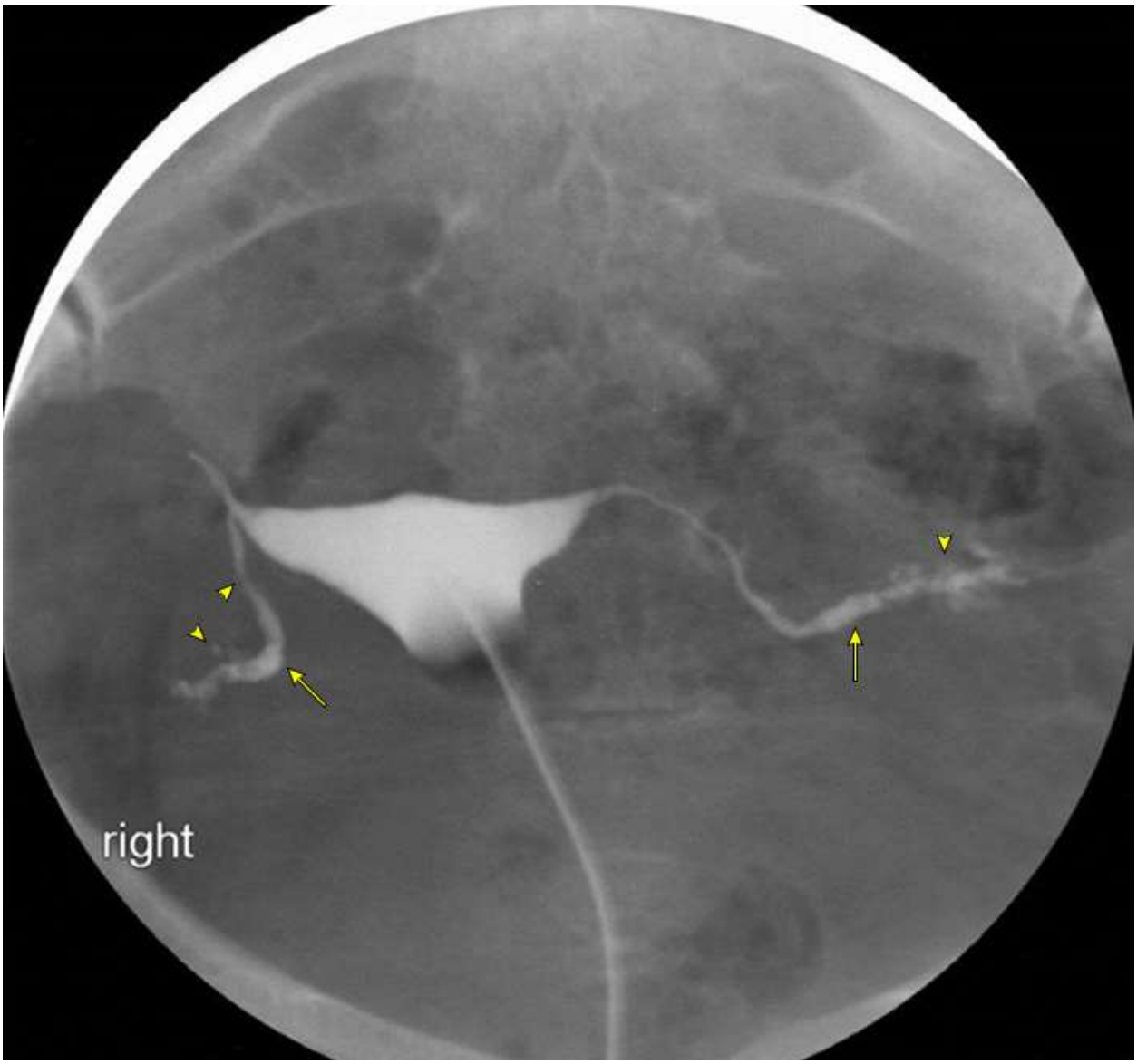
سل الجهاز التناسلي

– يصاب الجهاز التناسلي في 1 إلى 2 في المائة من الإناث بمرض السل.

عندما يحدث مرض السل الحوضي ، تصاب قناة فالوب في ثلث الحالات.

على الرغم من عدم وجود ميزات شعاعية لسل الجهاز التناسلي ، إلا أن موجودات HSG النموذجية تتضمن :

انكماش وتشوه الرحم وقناتي فالوب مع تشوه حدوده ووجود عدة تضيقات (مظهر سبحي)، والتي تنتج عن التقرح الجبني في الغشاء المخاطي للبوق (الصورة 10.17)



الشكل 10.17 صورة HSG لمريضة مصابة بالسل الحوضي :

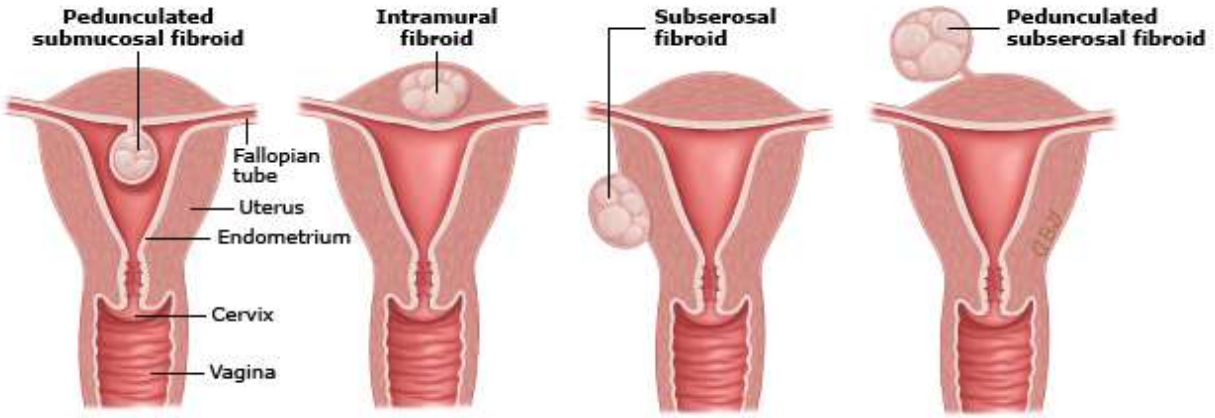
يلاحظ توسع الاجزاء المجلية القاصية والقمعية من البوقين (الأسهم) مع وجود عيوب امتلاء ورتوج (رؤوس الاسهم) في الجانبين، كما يلاحظ ضعف تسرب المادة الظليلة الى البريتوان مما يقترح انسداد بوقي ثنائي الجانب.

الرَحِم

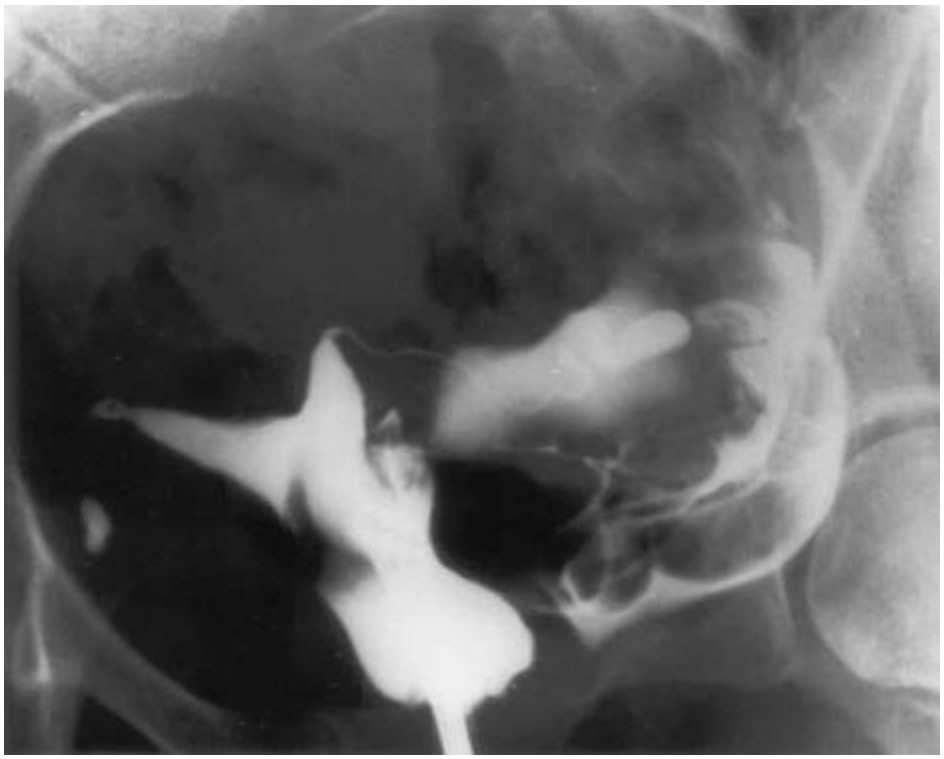
عيوب امتلاء الرحم

الورم العضلي الأملس

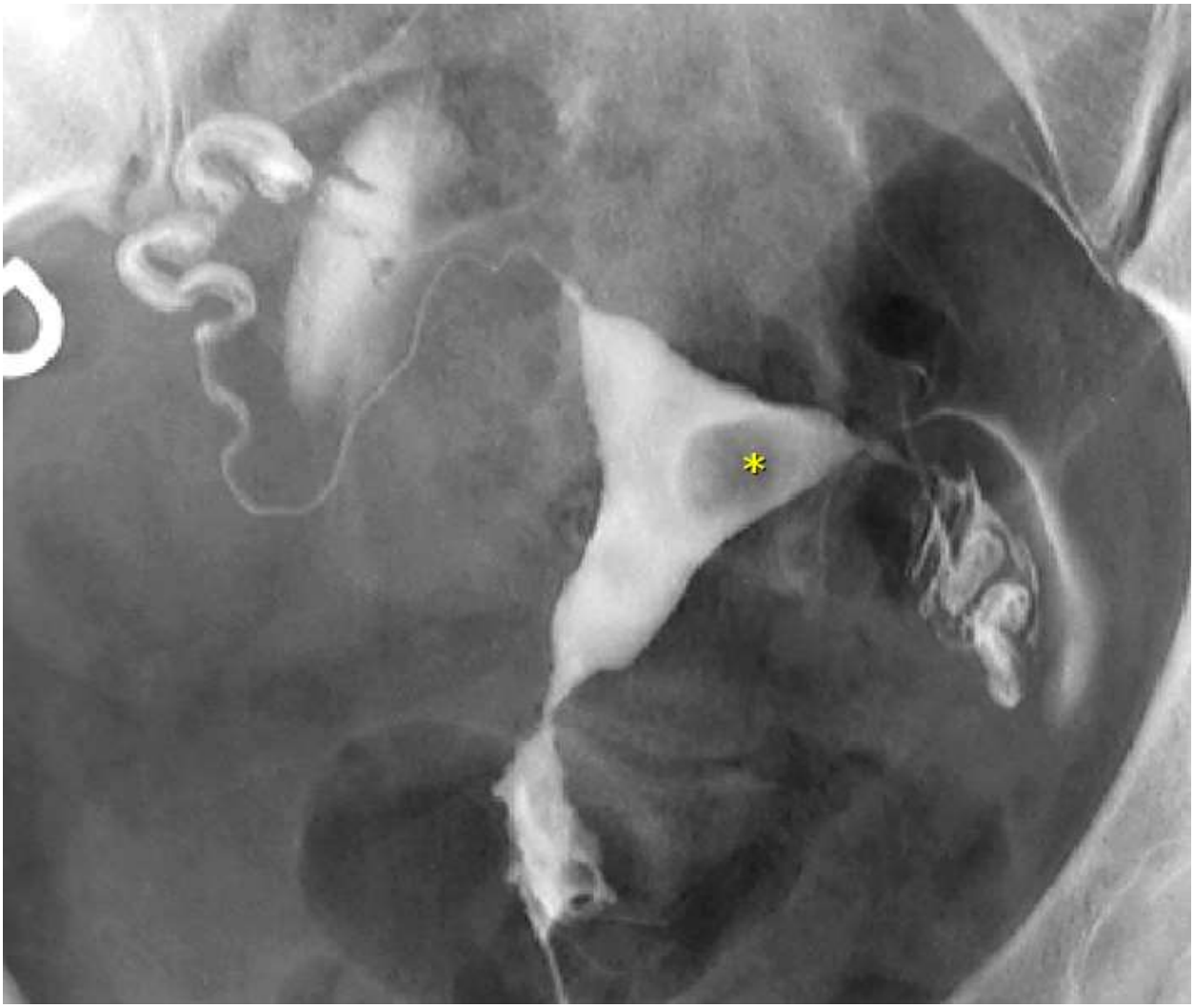
– في HSG ، يظهر الورم العضلي الأملس تحت المخاطي كعيوب امتلاء داخل التجويف ويمكن أن تؤدي أيضًا إلى توسيع تجويف الرحم (الشكل 10.18 و الصورة 10.19 و الصورة 10.20.).



الشكل 10.18 مواقع الاورام العضلية الملساء في الرحم



الشكل 10.19 صورة HSG تظهر عدة عيوب امتلاء بسبب اورام عضلية تحت مخاطية



الشكل 10.20 صورة HSG تظهر عيب امتلاء بيضوي الشكل املس ثابت بالحركة في الزاوية القعرية اليسرى للرحم (النجمة) يقترح وجود ورم عضلي تحت مخاطي.

قد لا تظهر الآفات الصغيرة .

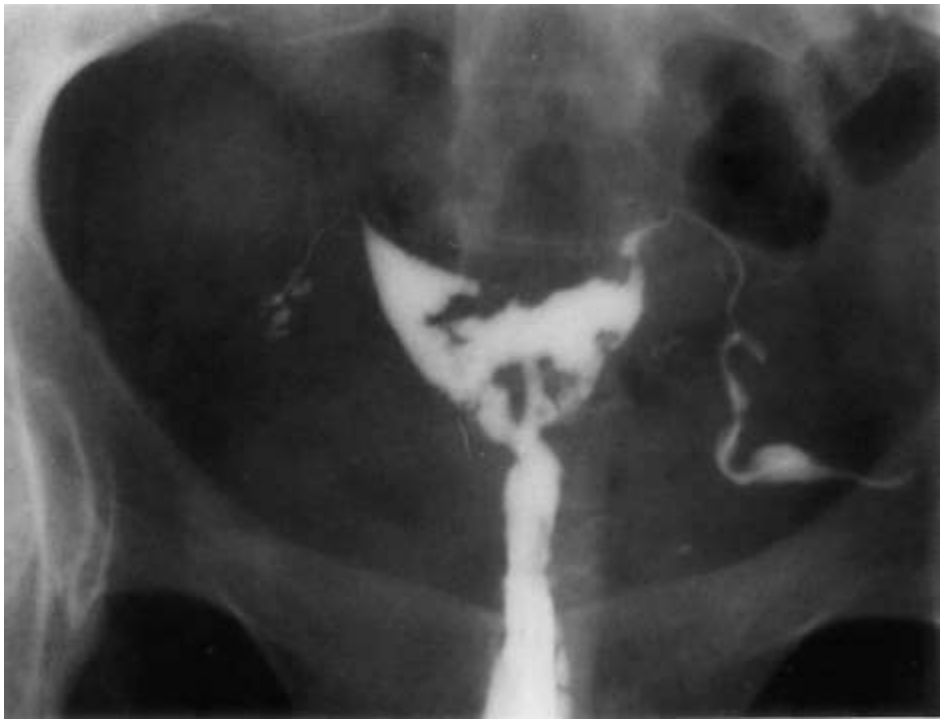
نادرًا ما تسبب الأورام الليفية تحت المخاطية انسدادًا لقرن الرحم وتمنع ارتسام قناة فالوب بنفس الجهة.

بوليبات بطانة الرحم

– تظهر بوليبات بطانة الرحم عادة على شكل عيوب امتلاء محددة جيدًا ويمكن رؤيتها بشكل أفضل خلال طور الامتلاء المبكر.

قد لا تظهر البوليبات الصغيرة عندما تؤدي مادة التباين إلى تمدد تام لجوف الرحم.

بالإضافة إلى ذلك ، يمكن أن تكون البوليبات غير قابلة للتمييز عن الأورام العضلية الملساء في HSG وبالتالي فهناك حاجة لمزيد من الدراسة بالتصوير الصدوي للرحم أو تنظير الرحم.



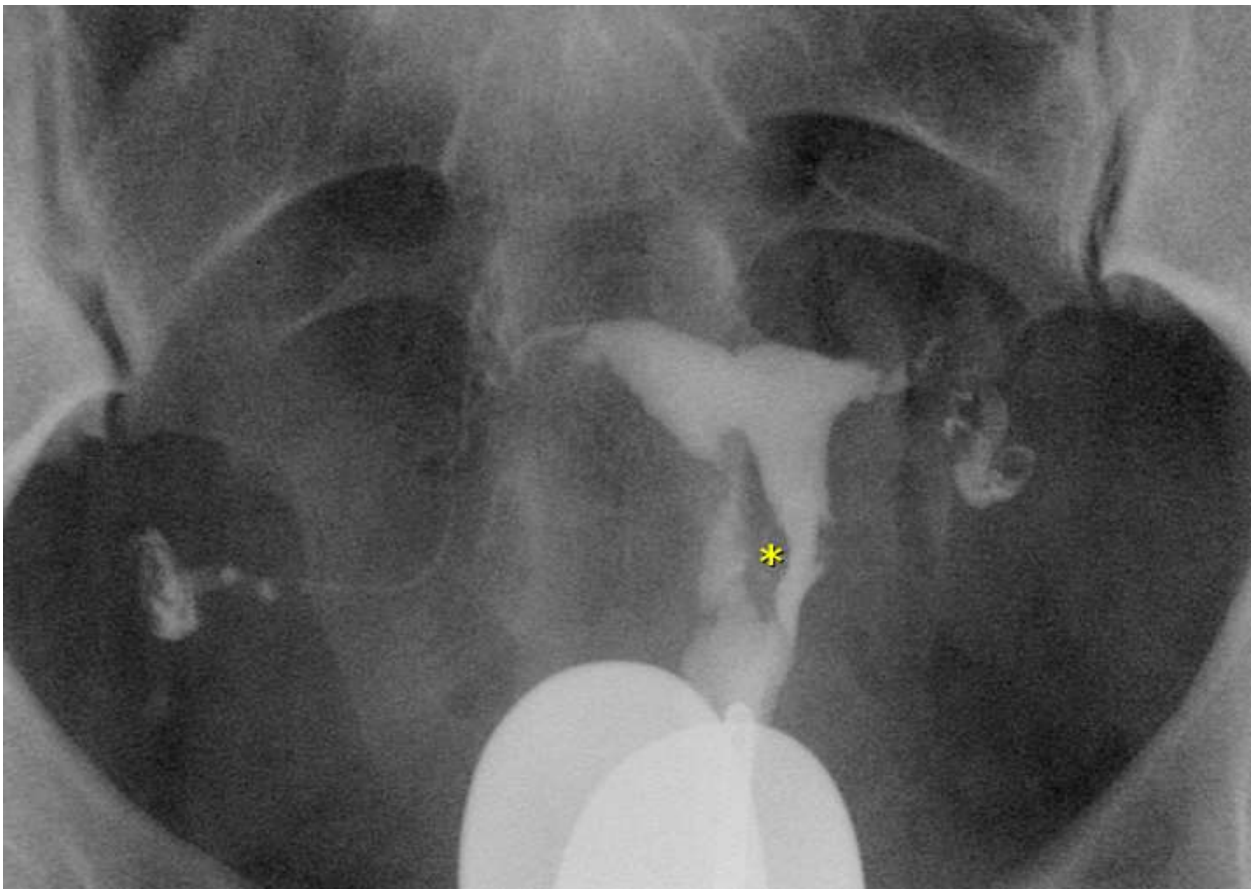
الشكل 10.21 صورة HSG تظهر عدة عيوب امتلاء بسبب بوليبات بطانية رحمية.

التصاقات الرحم

– غالبًا ما تكون الالتصاقات الرحمية ناتجة عن أذية سابقة في تجويف بطانة الرحم ، مثل الناجمة عن التجريف أو الانتان.

عادة ما تظهر HSG تشوه محيط الرحم مع وجود عيوب امتلاء غير منتظمة.

في الإناث المصابات بمتلازمة أشرمان (التصاقات داخل الرحم مصحوبة بانقطاع الطمث أو العقم) ، يمكن أن يكون تجويف الرحم مطموساً جزئيًا أو كليًا بالالتصاقات.(الصورة 10.22 والصورة 10.23).



الشكل 10.22 صورة HSG تظهر عيب امتلاء خطي ثابت (النجمة) في جوف الرحم مما يشير الى التصاقات لمعية رحمية.

الشكل 10.23 صورة HSG تظهر عيب امتلاء ناجم عن التصاقات رحمية.

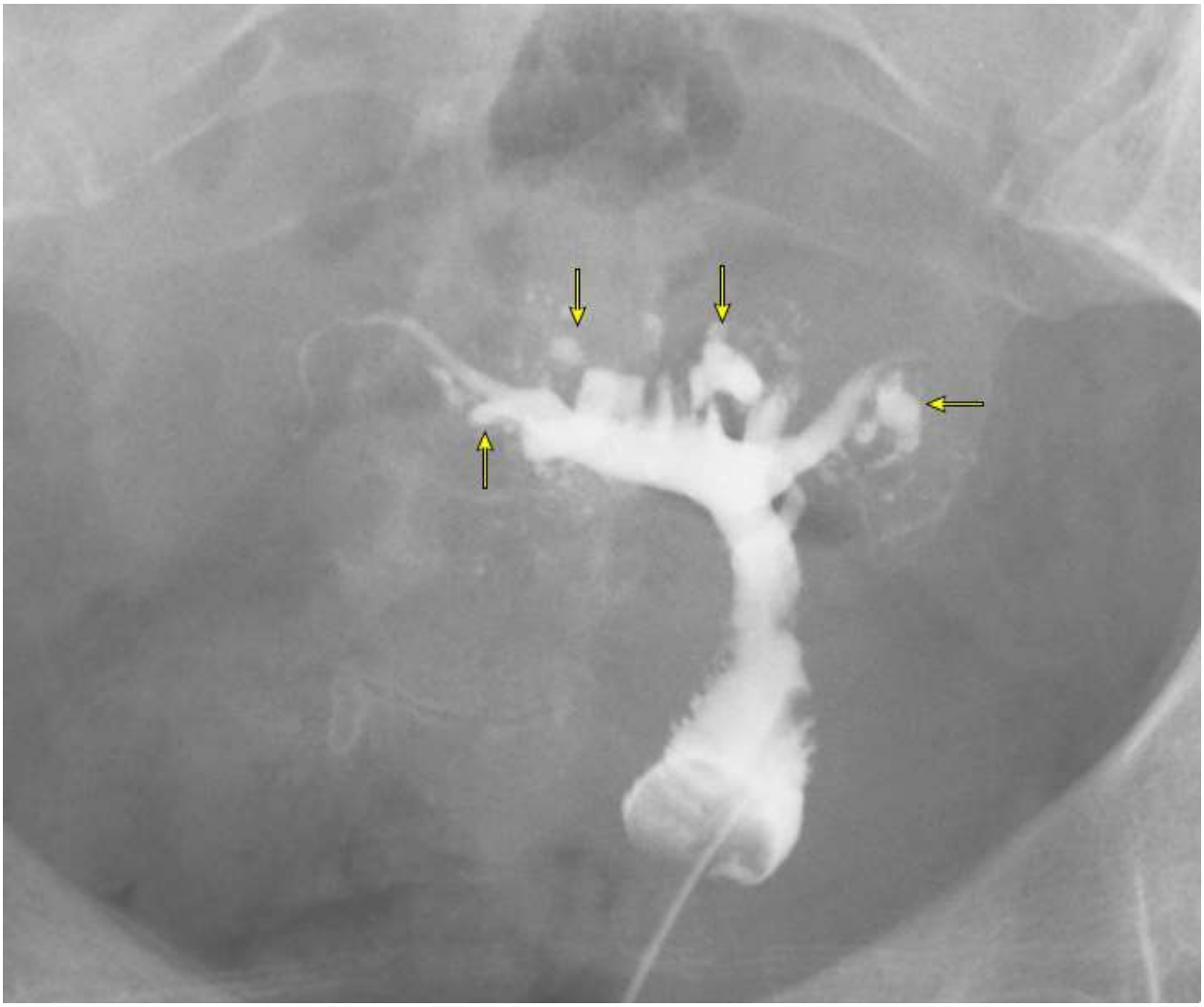
تشوهات محيط الرحم

العضال الغدي

هو عبارة عن الوجود المنتبذ لغدد بطانة الرحم داخل العضلة الرحمية مما يؤدي إلى فرط تنسج العضلات الملساء وتضخمها.

في HSG ، يظهر العضال الغدي على شكل تضخم في جوف الرحم مع تجمعات كيسية متعددة من مادة التباين تمتد وراء محيط بطانة الرحم المتوقع إلى عضل الرحم (الصورة 10.24)

يمكن أن يكون العضال الغدي منتشرًا أو بؤريًا.



الشكل 10.24 صورة HSG لرحم مصاب بالعضال الغدي

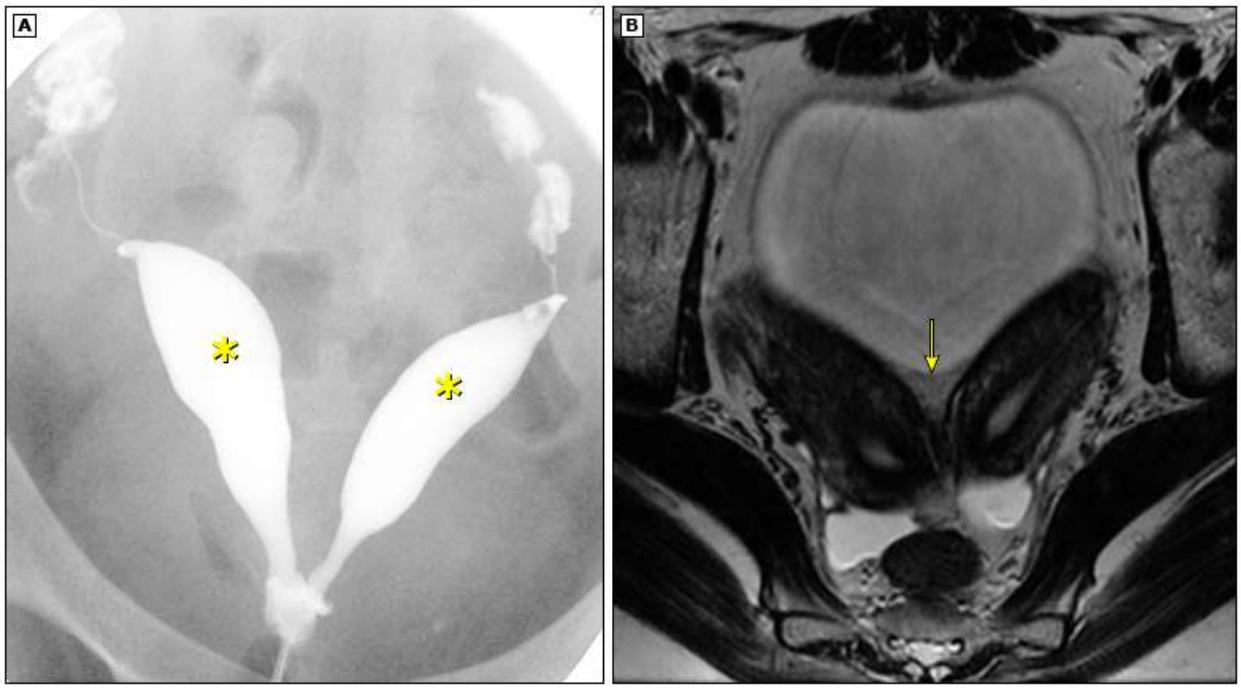
يلاحظ عدم انتظام في جوف ومحيط الرحم مع تجمع للمادة الظليلة ضمن جيوب.

تشوهات مولر الخلقية

– تنشأ تشوهات الرحم تنشأ من الاتصال غير الطبيعي للقنوات المولارية أو ارتشاف معيب للنسيج بين القنوات الملتحمة.

يمكن أن تكون HSG مفيدة في تحديد تجويف الرحم ذي القرن الواحد (على سبيل المثال ، الرحم أحادي القرن أو تضاعف الرحم) أو في تحديد وجود حاجز شاقولي داخل التجويف الرحمي (على سبيل المثال ، الرحم ذو القرنين (الصورة 10.25) ، أو الرحم المفصول بحجاب (الصورة 10.26) ، أو الرحم المقوس (الصورة 10.26).

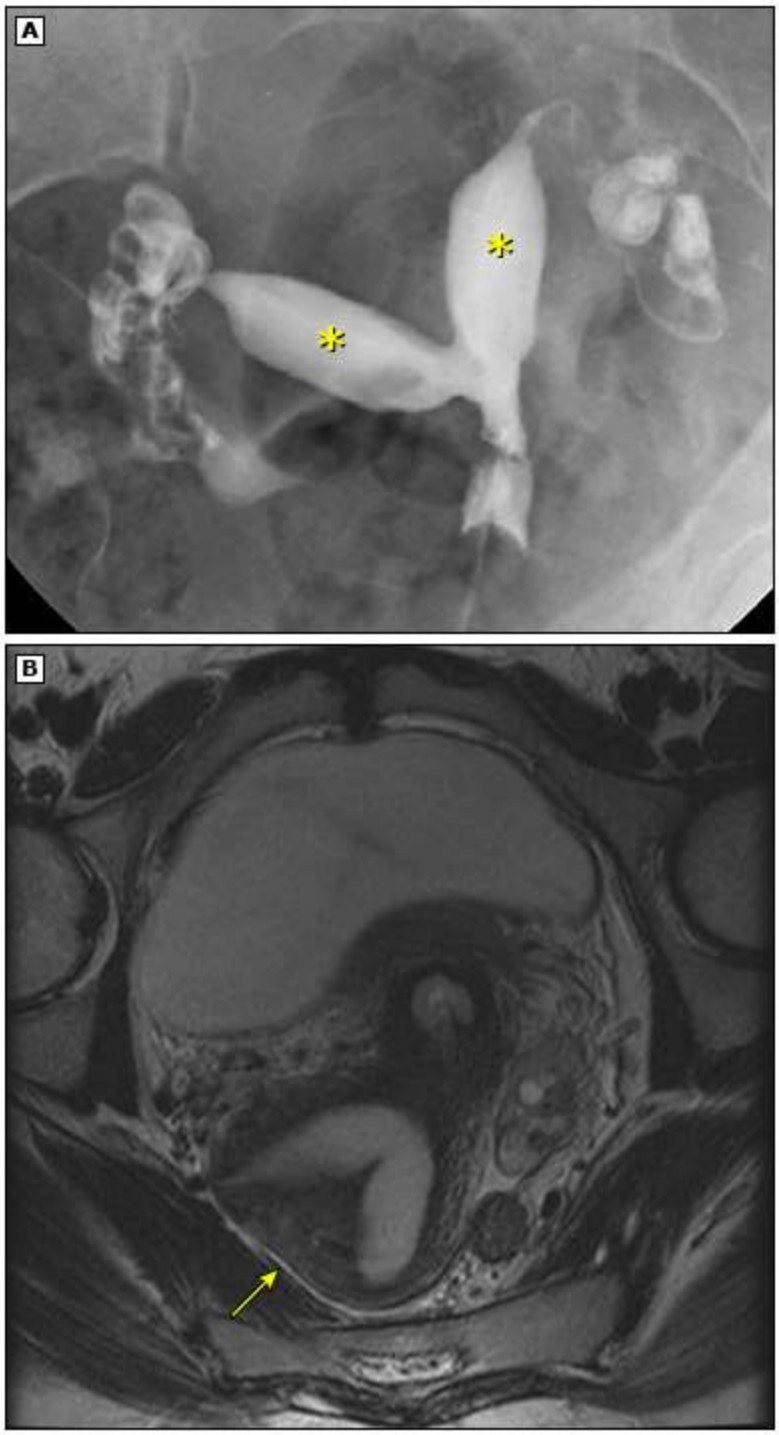
ومع ذلك ، فإن التشخيص النهائي لهذه الحالات الشاذة يتطلب أيضًا تصوير محيط الرحم الخارجي ، والذي يمكن رؤيته بشكل أفضل في التصوير بالرنين المغناطيسي أو الموجات فوق الصوتية مع إعادة البناء ثلاثي الأبعاد.



الشكل 10.25 الرحم ذو القرنين : صورة HSG وصورة مرنان .

A تظهر الصورة الظليلة وجود جوفين رحميين (النجوم) ينشأن من عنق مفرد .

B تظهر صورة المرنان بالزمن T2 وجود فاصل (السهم) في قعر الرحم.



الشكل 10.26 صورة HSG لرحم محوجز (مفصول بحجاب)

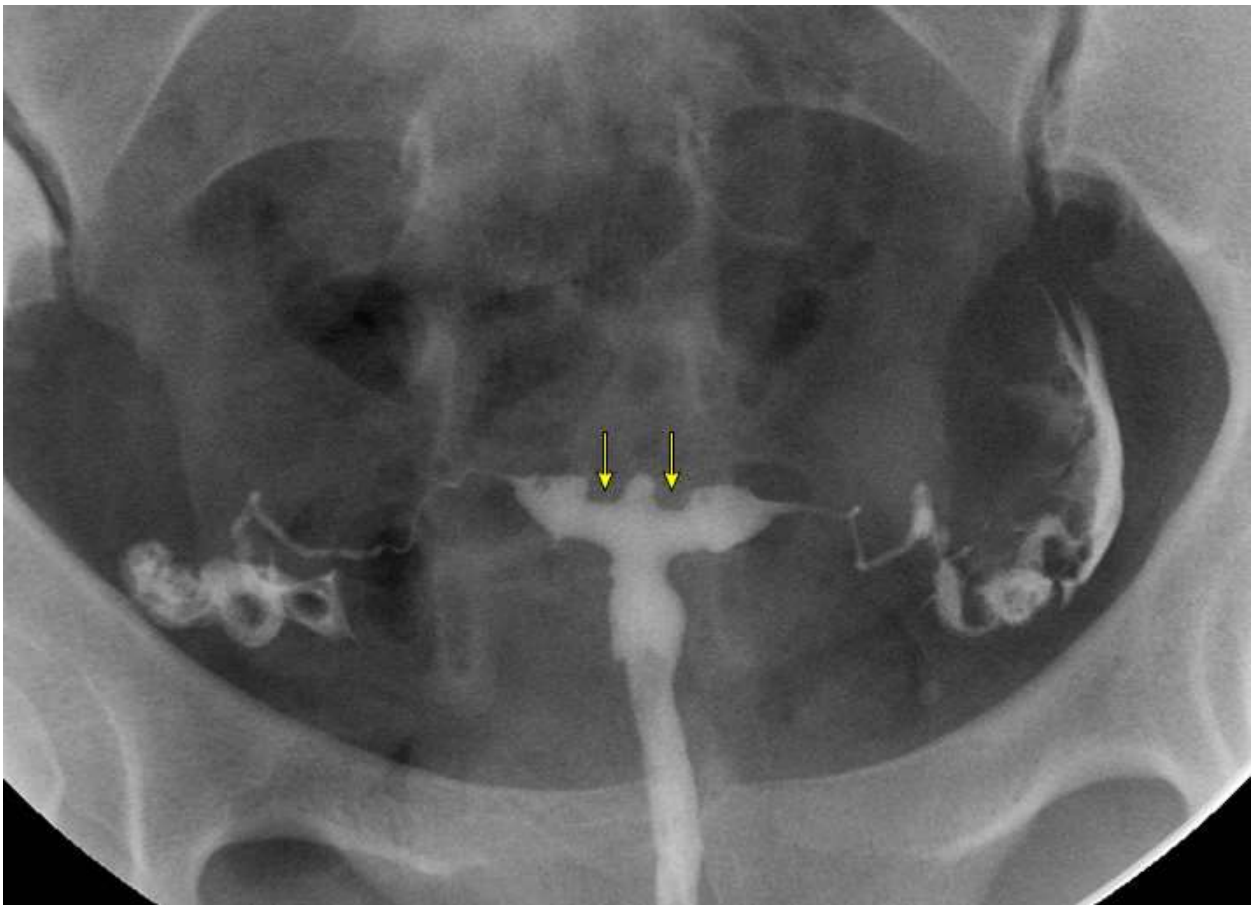
A تظهر الصورة الظليلة وجود جوفين رحميين (النجوم) ينشأن من عنق مفرد .

B تظهر صورة المرنان بالزمن T2 محيط قعر رحم طبيعي (السهم).

الشكل 10.27 صورة HSG لرحم مقوس

التعرض للديثيلستيلبيسترول

– في HSG ، يظهر الرحم المعرض للديثيلستيلبيسترول "على شكل حرف T" في 31 بالمائة من الحالات (الصورة 10.28).



الشكل 10.28 صورة HSG لرحم تعرض سابقا لمادة الديثيلستيلبيسترول :

يظهر الرحم بشكل حرف T مع جوف رحمي بشكل الصندوق وحلقات قرنية (الاسهم).

الأداء التشخيصي :

يتأثر أداء اختبار HSG بعدة عوامل مثل :

- الإمراضية الأساسية
- خبرة الطبيب (الأطباء) الذي يقوم بتنفيذ الإجراء وتفسير الصور
- المعايير المستخدمة للتحقق من صحة نتائج HSG

أكثر ما يفيد HSG في التنبؤ بانسداد البوق.

انسداد البوق

– في التحليل التلوي لتسع دراسات قارنت HSG مع تنظير البطن كمعيار ، كانت التقديرات المجمعة للحساسية والنوعية لـ HSG في تحديد انسداد البوق 0.94 (95٪ CI 0.47–0.99) و 0.92 (95٪ CI 0.87–0.95) ، على التوالى.

أمراض الرحم

– في دراسة استقبالية لـ 336 امرأة خضعن لكل من HSG وتنظير باطن الرحم التشخيصي (المعيار المرجعي) ، تم الإبلاغ عن قدرة HSG على اكتشاف الأمراضيات داخل الرحمية وفق النسب التالية :

الحساسية: 98 %

النوعية: 35 %

القيمة التنبؤية الإيجابية: 70٪

القيمة التنبؤية السلبية: 92 %

الدقة: 73 %

معدلات إيجابية كاذبة وسلبية كاذبة: 30 و 8 % على التوالي

أشيع الأخطاء التشخيصية لـ HSG :

- الخطأ في تشخيص تضيق عنق الرحم على أنه التصاقات شديدة داخل الرحم (24 امرأة)
- الخطأ في تشخيص بوليبات بطانة الرحم على أنها ورم عضلي تحت مخاطي (22 من 50 امرأة)
- الخطأ في تشخيص الورم العضلي تحت المخاطي على أنه بوليب بطانة رحم (12 من بين 72 امرأة).

المضاعفات التالية للصورة الظليلة والمتابعة :

الألم :الألم الخفيف شائع أثناء التصوير ويمكن أن يستمر لبضع ساعات ، وعادة ما يخفف العلاج بالعقاقير المضادة للالتهابات.

تسرب مادة التباين والنزف :

يحب إبلاغ المرضى بأن تسرب مادة التباين والنزف المهبلي قليل الكمية شائع لمدة يوم أو يومين بعد HSG.

يمكن استئناف الأنشطة المعتادة على الفور ، بما في ذلك الجماع المهبلي.

لا يعد النزف الشديد أو الحمى أو الألم المتزايد أمرًا طبيعيًا ويتطلب تقييمًا للمضاعفات المحتملة.

تعد مضاعفات HSG غير شائعة : وتشمل اللانتان ورد الفعل التحسسي والغشي.

معلومات متقرفة:

معدل الإصابة بانتان الجهاز التناسلي العلوي التالي ل HSG حوالي 1–3 %.

لا تزيد HSG يزيد من خطر الإصابة بالسرطان.

في مريضات سرطان بطانة الرحم الخفي ، يمكن لـ HSG أن ينشر الخلايا السرطانية في جوف البريتوان.

الاستخدام العلاجي ل HSG

إلى جانب كونها أداة تشخيصية ، فقد ثبت أن HSG لها فائدة علاجية.

ما يقرب من 30 ٪ من المريضات اللواتي لديهم HSG طبيعي سوف يحملن خلال ستة أشهر.

في البداية ، كان يعتقد أن هذا هو فقط سمة من سمات الصورة الظليلة المعتمدة على مواد التباين الزيتية غير أن الدراسات الاستقبالية المعشاة أظهرت أن معدلات الحمل خلال ستة أشهر كانت قابلة للمقارنة في

المريضات اللواتي كان لديهن البوق سالكاً بغض النظر عن نوع مادة التباين المستخدمة سواء أكانت زيتية أو مائية

في محاولة لشرح الفائدة العلاجية ل HSG ، اقترح البعض أن حقن الصبغة قد يزيح السدادات المخاطية داخل البوقية ، أو يحفز حركة أهداب البوق ، أو يفكك الالتصاقات داخل البوقية

22. Alper MM, Garner PR, Spence JE, et al. Pregnancy rates after hysterosalpingography with oil- and water-soluble contrast media. Obstet Gynecol 1986; 68:6-9.
23. Schwabe MG, Shapiro SS, Haning RV. Hysterosalpingography with oil contrast medium enhances fertility in patients with infertility of unknown etiology. Fertil Steril 1983; 40:604-606..

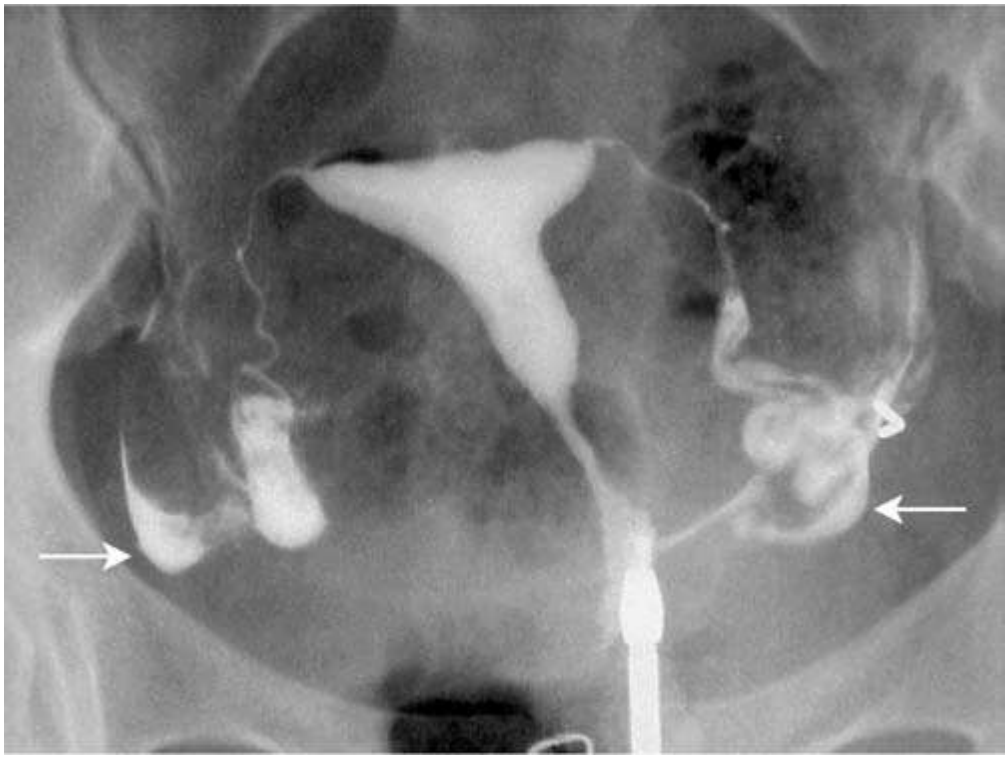
من الاستخدامات العلاجية الواعدة ل HSG في علاج العقم هو تطبيق الضغط الهيدروستاتيكي أثناء فحص HSG :

يوفر تطبيق الضغط الهيدروستاتيكي أثناء تصوير HSG تقنية واعدة لتدبير الانسدادات الخفيفة في المقسم الداني لقناة فالوب الناجمة عن الحطام الخلوي والالتصاقات الدقيقة وحتى في حالة التشنج البوقي غير المبرر.

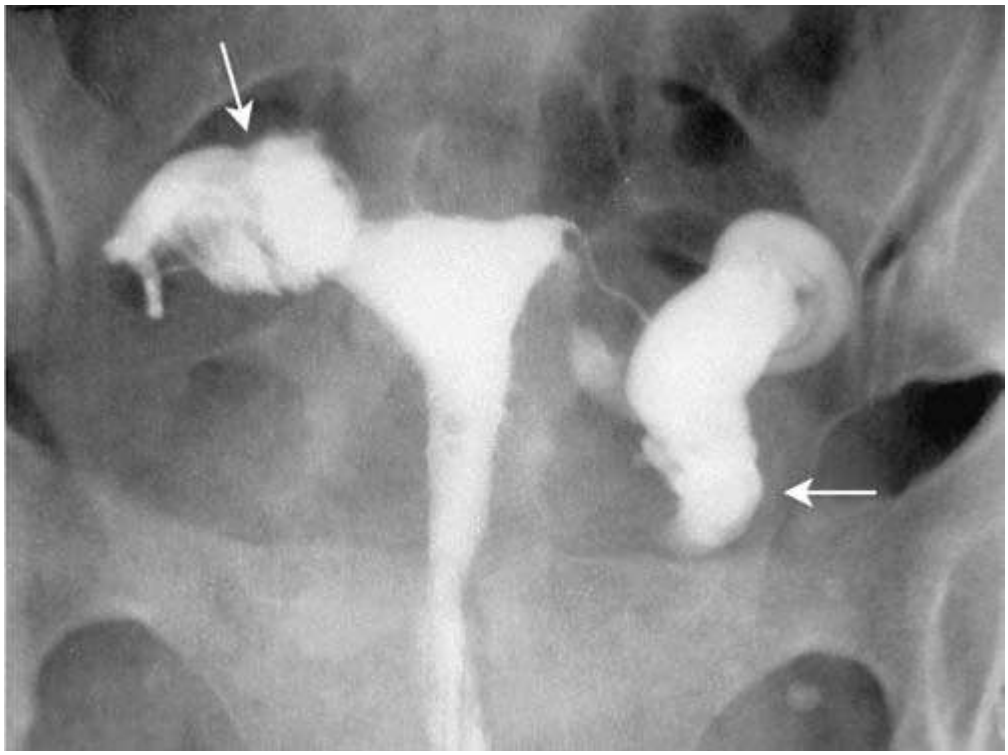
لذلك ، ونظرًا لكونها إجراء قليل الغزو وفعالة من حيث التكلفة ، يمكن اعتماد هذه التقنية في جميع حالات انسداد قناة فالوب الدانية المشتبه بها أو العقم غير المفسر ، خاصةً قبل إجراء القسطرة الانتقائية لقناة فالوب (FTC) وتنظير البطن وبضع البطن.

Hussain M, Al Damegh S, Tabish A. Therapeutic efficacy of hysterosalpingography with special reference to application of hydrostatic pressure during the procedure. Int J Health Sci (Qassim). 2007 Jul;1(2):223-7. PMID: 21475432; PMCID: PMC3068637.

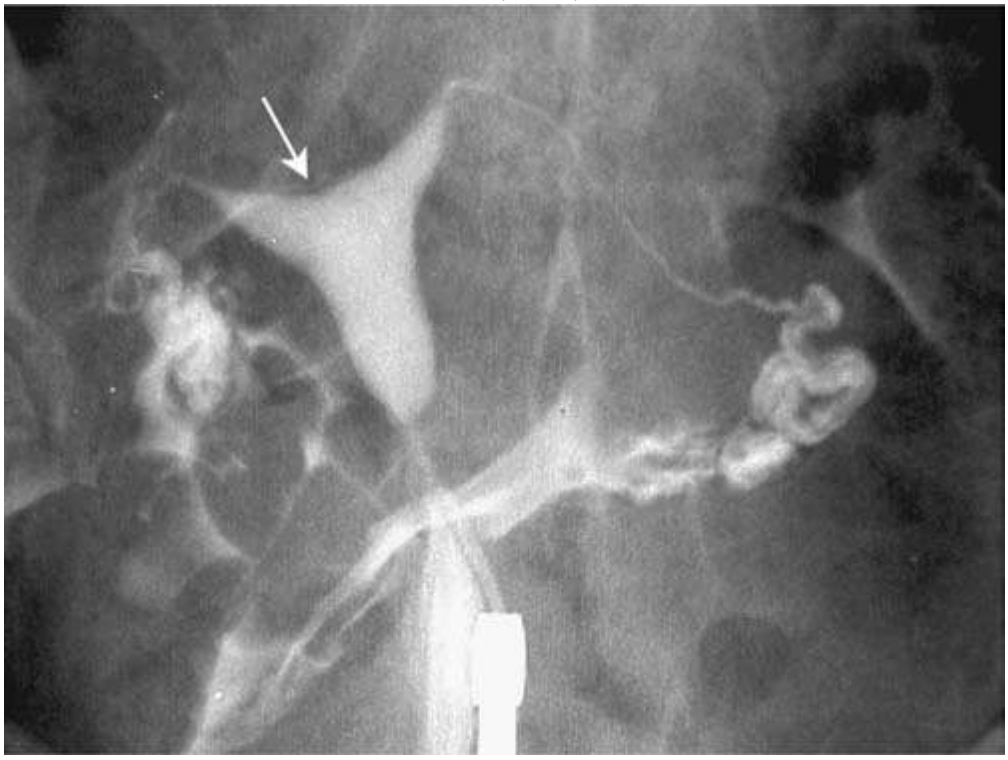
ونوجز فيما يلي أهم الحالات المهمة سريرية كما تبدو في صورة الرحم والملحقات الظليلة :



الشكل 10.29 صورة HSG لرحم وملحقات ضمن الطبيعي مع نفوذية جيدة للبوقين ونفاذ المادة الظليلة الى جوف البريتوان(الأسهم)

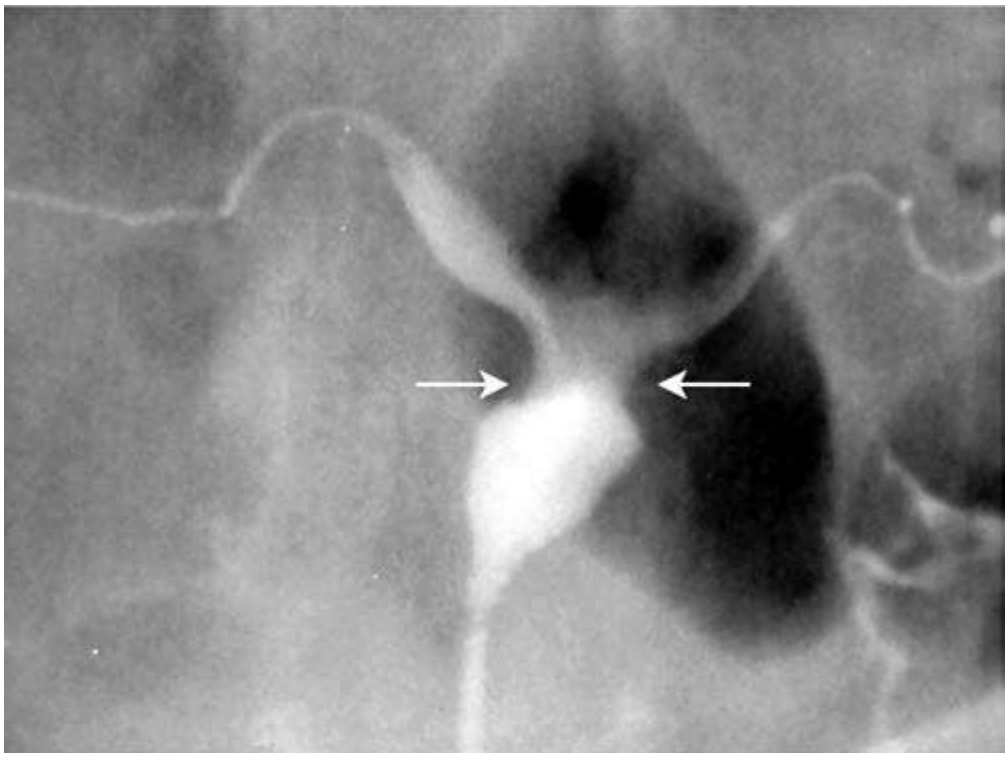


الشكل 10.30 صورة HSG تظهر انسداد بوقي قاصي ويلاحظ عدم نفاذ المادة الظليلة الى جوف البريتوان.

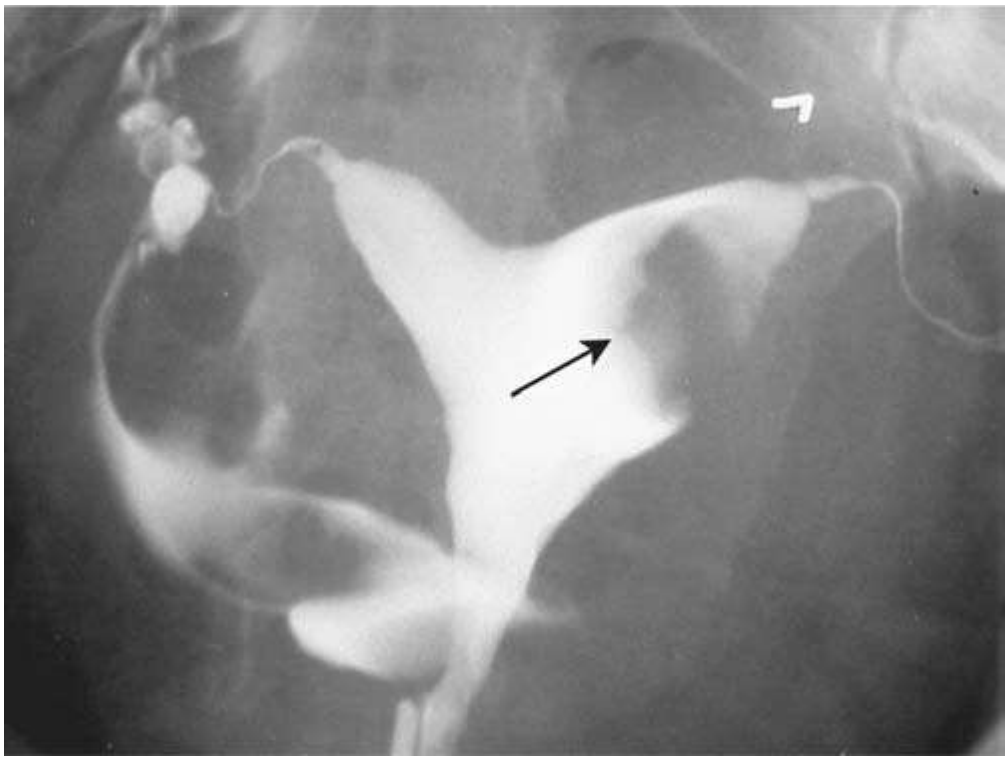


الشكل 10.31 صورة HSG لرحم مقوس .

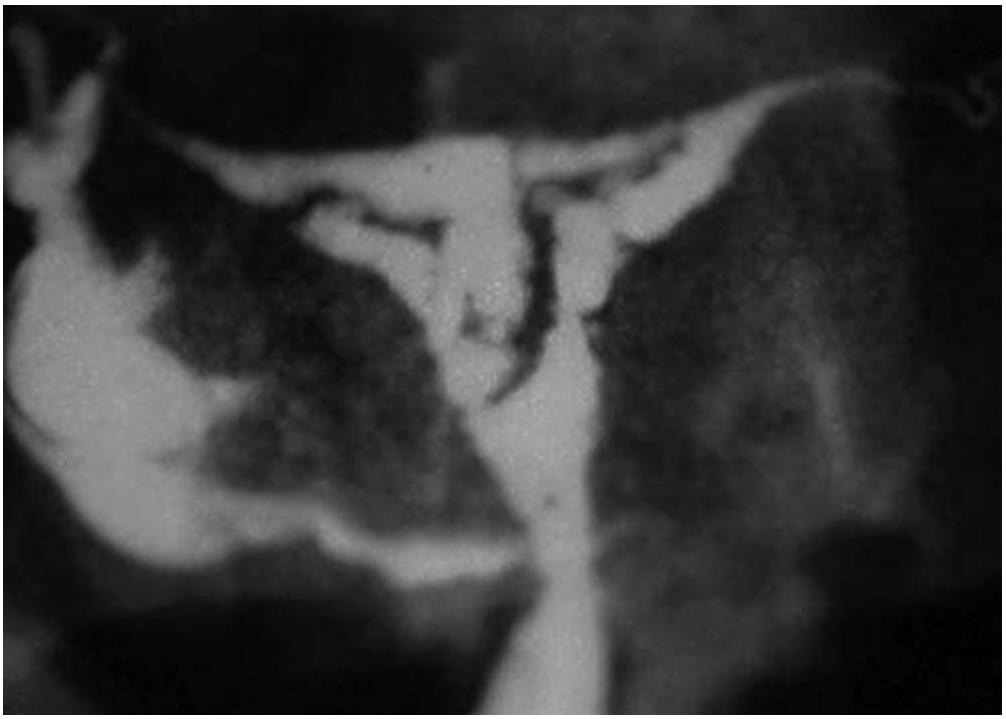
يلاحظ وجود انخماص في الحافة العلوية لجوف الرحم (الاسهم)



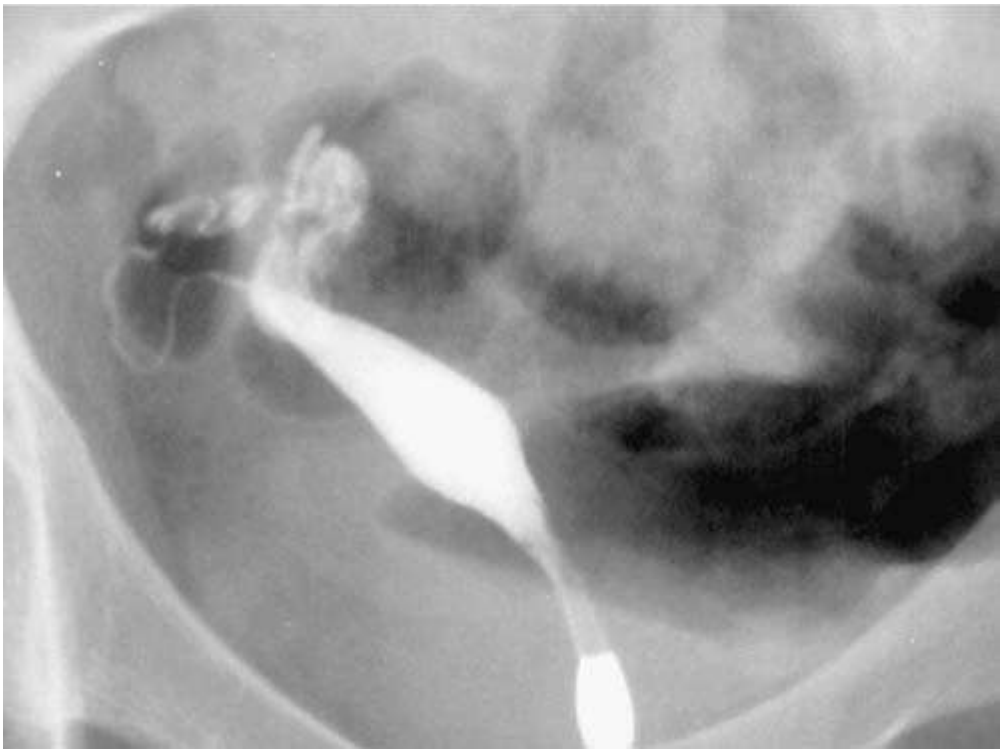
الشكل 10.32 صورة HSG لرحم مريضة تعرضت مسبقا ل DES .



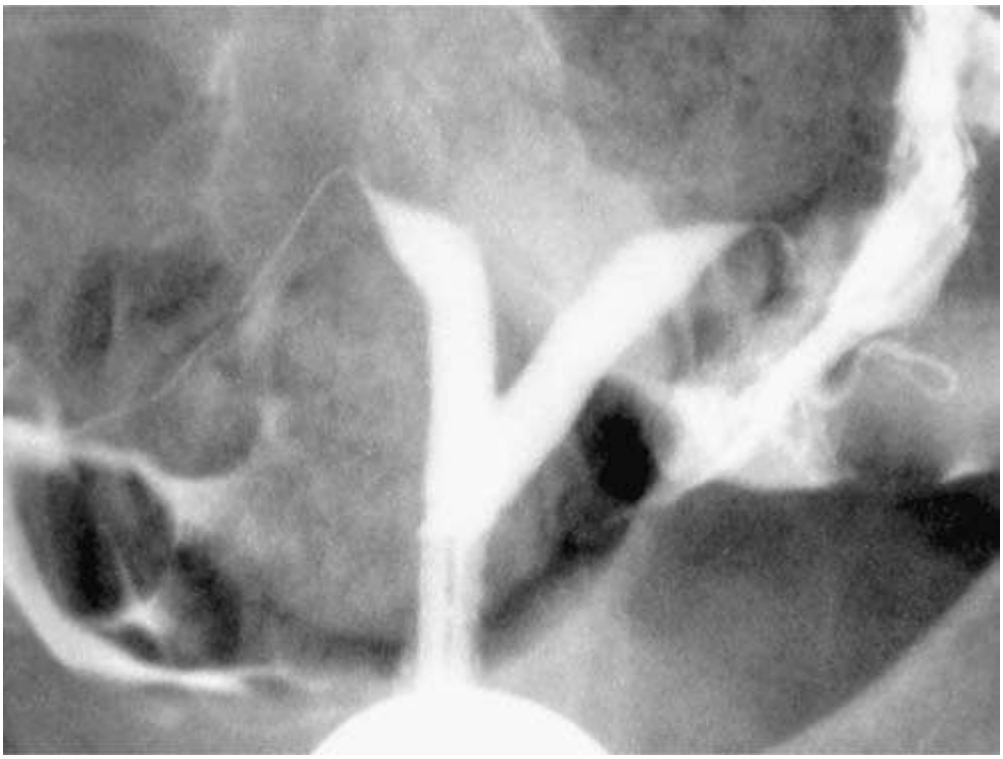
الشكل 10.33 صورة HSG تظهر ورم ليفي تحت المخاطية.



الشكل 10.34 صورة HSG تظهر وجود عدة عيوب امتلاء خطية داخل الرحم تتوافق مع متلازمة اشرمان.



الشكل 10.35 صورة HSG تظهر رحم وحيد القرن



الشكل 10.36 صورة HSG تظهر وجود حاجز رحمي .

استخدام تنظير البطن في تشخيص وعلاج العقم

يعد تنظير البطن أكثر اختبارات العقم غزواً ولهذا السبب يجب أن يجرى عمومًا في حالات مختارة بعد الانتهاء من التقييم الشامل للعقم .

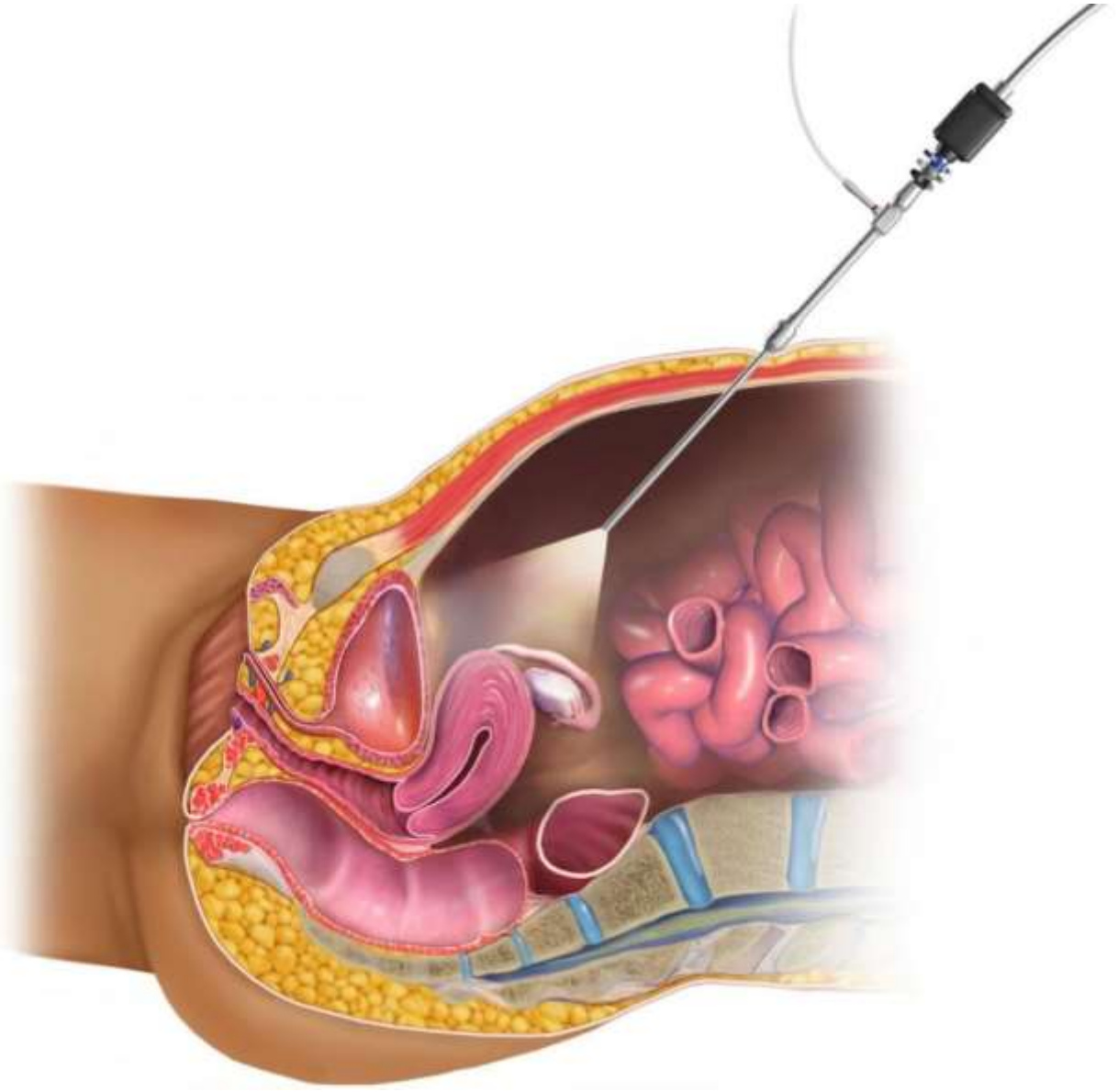
في الماضي ، كان يعتبر التنظير جزءاً روتينياً من تقييم العقم ، لكننا في الوقت الحالي يجب أن نشرح للمريضات مخاطر وفوائد هذا الإجراء كما يجب تنفيذه على أساس فردي.

يمكن لبعض النساء أن يخترن إجراء تنظير البطن خلال الجزء الأول من التقييم ، بينما يختار البعض الآخر عدم اللجوء إلى الجراحة التنظيرية مطلقًا والاكتفاء بالعلاج الدوائي.

تشمل استطبابات تنظير البطن في حال تقييم العقم ما يلي :

- **قصة سابقة للداء الحوضي الاتهابي**

- **وجود علامات أو أعراض متوافقة مع الانتباذ البطاني الرحمي**
- **وجود نتائج غير طبيعية في HSG.**
- **التصاقات أو الآلام حوضية**
- **وجود قصة لعسرة جماع عميقة أو عسرة طمث او سوابق التهاب زائدة دودية مختلط أو سوابق انتان حوضي او جراحة حوضية او سوابق حمل هاجر**



الشكل 10.37 شكل ترسيمي لتنظير البطن

من المهم توثيق الموجودات في وقت الجراحة بوضوح و بدقة والاحتفاظ بتسجيلات الفيديو.

في وقت اجراء تنظير البطن ، يجب أن يكون لدى الجراح الأدوات اللازمة المتاحة لعلاج أي حالة تتم مواجهتها.

إذا تم التعرف على الانتباذ البطاني الرحمي ، يجب أن تقييم مرحلته بشكل صحيح وفق معايير الجمعية الأمريكية لطب الاخصاب في برمنغهام ، ألاباما ، أو الحصول على نسخة من المقال بعنوان " Revised American Society لتصنيف الانتباذ البطاني الرحمي "(10).

لا يوجد دليل موثوق على أن العلاج الطبي للانتباذ البطاني الرحمي يعزز الخصوبة إذ لا يزال هناك شك في دور العلاج الجراحي في تعزيز الخصوبة بحالات الانتباذ البطاني الرحمي ويرجع السبب في ذلك بشكل رئيسي لعدم وجود دراسات مضبوطة جيدة.

من الاستطبابات الأخرى لإجراء تنظير البطن هو تشخيص انسداد البوق القاصي، فإذا كانت المريضة غير قادرة على تحمل تكاليف IVF ، فيمكن النظر في تصحيح الانسداد ، ولكن يجب نصح المريضة بأن معدل النجاح الكلي لا يزيد عن 20٪.

إذا كانت المريضة تخطط لإجراء IVF ، يجب استئصال البوق المستسقي حيث تشير الدلائل إلى أن استسقاء البوق hydrosalpinx يقلل من فرصة الحمل بنسبة 50 ٪ وذلك بسبب التأثير الضار للسائل البوقي على بطانة الرحم أو الجنين.

أهمية تنظير البطن في تشخيص العقم :

يستطب تنظير البطن الاستقصائي في مرضى العقم إذا اشتبه أن أمراض الصفاق البوقي هي السبب الأولي للعقم الأنثوي.

من بين الاستطبابات الأكثر شيوعاً: الاشتباه بوجود عيوب في البوق أو شذوذات على الصورة الظليلة للرحم و البوق , قصة جراحة على البطن تقترح وجود التصاقات و علامات لداء انتباذ البطانة الرحمية الحوضي أو استسقاء البوق على الايكو.

يسمح تنظير البطن الاستقصائي بالتحويل للجراحة المفتوحة والعلاج الجراحي الفوري لأي أمراض حوضية غير متوقعة قبل البدء بتقانات الإخصاب المساعد.

لذلك يعتبر تنظير البطن مع تنظير الرحم المعيار الذهبي لتقييم الحوض والسبيل التناسلي الأنثوي حتى في حال وجود تشوهات مولر وذلك لأن استخدام تنظير البطن المشرك بتنظير الرحم يعد مثالياً للوصول إلى وضع التشخيص النهائي لأنه يسمح بتقييم المحيط الخارجي لجسم الرحم.

في الواقع لا يسمح تنظير الرحم بمفرده بوضع التشخيص التفريقي بين الرحم ذو الحجاب والرحم ذو القرنين لذلك يجب أن يستكمل بتنظير البطن الاستقصائي أو الأمواج الصوتية عبر المهبل.

يستطب تنظير البطن الاستقصائي لمرضى العقم لاستبعاد وجود أي إمراضيه في الحوض عندما لا تعطي تقانات المستوى الأول من الإخصاب المساعد نتائج إيجابية خلال 6- 8أشهر.

يجب جدولة تنظير البطن أثناء الدورة أو في الطور الثاني من الدورة الطمثية ويجب دائما أن يشرك مع تنظير الرحم الاستقصائي لتقييم حالة جوف الرحم والسماح بإجراء خزعة من بطانة الرحم إذا لزم الأمر.

يجب أن يتم تنفيذ الإجراءات التشخيصية المذكورة أعلاه بأقصى درجات العناية والدقة لمنع الرض طبي المنشأ للأنسجة التي يتم فحصها.

تسمح التكنولوجيا الحديثة بتنظير البطن الاستقصائي قليل الغزو باستخدام مناظير وأدوات ومبازل صغيرة الحجم.

على أي حال يجب أن يكون الجراح جاهز فورا للعلاج الفوري الموجه بالمنظار لأي مرض يصادفه أثناء جلسة التشخيص.

الشكل 10.39 انزراعات اندوميتريوزية على المبيض كما تبدو بتنظير البطن

كيسة اندومتريوزية مبيضية كبيرة.

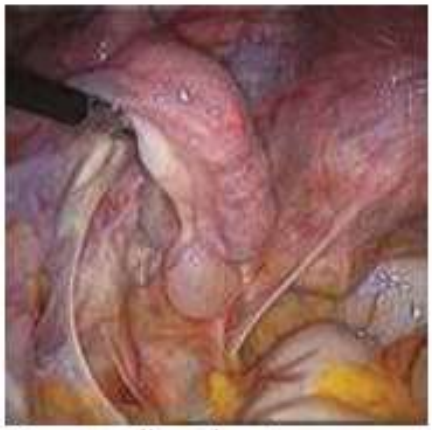
الشكل 10.40 كيسة اندوميتريوزية مبيضية كبيرة كما تبدو بتنظير البطن

رشف محتويات الكيسة الاندومتريوزية.

الشكل 10.41 رشف محتويات الكيسة الاندوميتريوزية بتنظير البطن

حقن صبغة زرقة الميتيل

الشكل 10.42 حقن زرقة الميتلين بتنظير البطن



تمدد غير طبيعي للبوق استسقاء أو تكيس

الشكل 10.43 تمدد غير طبيعي للبوق كما في حالة الاستقساء او الكيسات

التهاب برزخ البوق

الشكل 10.44 التهاب برزخ البوق كما يبدو بتنظير البطن

دور تنظير البطن في علاج العقم

إن دور تنظير البطن التشخيصي في علاج العقم محدود.

ومع ذلك ، يمكن أن يكون مفيدًا في تقييم العقم عند النساء الشابات اللواتي لديهن قصة من الداء الحوضي الالتهابي أو الحمل خارج الرحم أو سوابقة جراحة على الحوض أو آلام الحوض المزمنة.

في ممارستنا ، نجري عادةً تنظير البطن التشخيصي أو علاج الإخصاب في الزجاج (IVF) إذا لم تنجح ثلاث دورات لتحريض الإباضة مع إجراء حقن داخل الرحم IUI.

إذا تم العثور على التصاقات أو انتباذ بطاني رحمي أثناء تنظير البطن التشخيصي وتم الحصول على موافقة المريضة بشكل مناسب ، فيمكن إجراء إجراء جراحي بالمنظار لتحسين الخصوبة في نفس الوقت.

يمكن تجنب تنظير البطن عند النساء الأكبر سنًا وأولئك اللواتي يعانين من عوامل متعددة للعقم، إذ يتم خدمة هؤلاء النساء بشكل أفضل عن طريق التلقيح الاصطناعي ، بدلاً من اللجوء للعلاجات الجراحية .

لا يؤثر وجود الانتباذ البطاني الرحمي والالتصاقات بشكل ملحوظ على فعالية التلقيح الاصطناعي.

اليوم ، نادرًا ما نجري تنظير البطن التشخيصي عند النساء المصابات بالعقم.

الإجراء :

إن إجراء تنظير بطن مع حقن صباغ يحقق هدفين في آن واحد معاً وهما :

1- التحقق من نفوذية قناتي فالوب

2- توفير فرصة لفحص الحوض بعناية لتشخيص أو استبعاد وجود الانتباذ البطاني الرحمي أو الالتصاقات أو أي مشاكل أخرى قد تسبب أو تساهم في العقم.

إذا أجري التنظير في المرحلة اللوتينية من الدورة يمكن أن يسمح بتأكيد الإباضة في تلك الدورة من خلال مراقبة الجسم الأصفر في المبيض ، ولكن يجب الحرص على عدم حدوث حمل لدى المرأة في تلك الدورة.

يُطلب من الزوجين استخدام موانع الحمل الحاجزية مثل الواقي الذكري أو الامتناع عن ممارسة الجنس خلال فترة الاخصاب في تلك الدورة.

عادة ما يتم إجراء اختبار تنظير البطن مع حقن الصبغة كإجراء مشفوي ذي يوم واحد .

تأتي المريضة إلى المستشفى في صباح يوم العملية بعد صيامها عن الطعام أو السوائل منذ منتصف الليل السابق، وينبغي أن يكون برفقتها شريك أو أي قريب أو صديق بالغ ليرافقها بعد العملية في حال احتاجت إلى شخص ما ليقودها إلى المنزل او في حال الحاجة لاستخدام نظام النقل العام.

يتم إجراء تنظير البطن عادةً تحت التخدير العام.

تكون أدوية التخدير التي يتم استخدامها عادة قصيرة الأمد بحيث تستعدي المريضة وعيها الكامل خلال فترة قصيرة علماً أنه من الممكن أيضًا أن يتم إجراء تنظير البطن تحت التخدير الموضعي مع تركين المريضة.

بعد إجراء التخدير المناسب ، يتم استخدام إبرة (تسمى إبرة فيريس) تدفع من خلال جدار البطن إلى جوف البطن.

ثم يتم نفخ البطن بحوالي 1.5 لتر من غاز ثاني أكسيد الكربون مما يسمح برؤية سهلة لأعضاء الحوض.

يجرى شق بيضاوي صغير (1 سم) تحت السرة مباشرة ثم يتم إدخال المنظار في البطن من خلال هذا الشق ويستخدم لفحص المبايض والبوقين والرحم.

كما يتم أيضًا فحص الحوض نفسه بعناية بحثًا عن وجود دليل على الاندوميتريوز والالتصاقات كما يتم إجراء شق آخر أسفل البطن من أجل ادخال الأدوات التي تُستخدم في المناورات لفحص مختلف أعضاء الحوض .

ثم يتم حقن صبغة زرقة الميثيلين عبر قنية متصلة بقناة عنق الرحم ببطء وتأملها تحت الرؤية المباشرة بالمنظار.

فإذا كانت الابواق نافذة فإن الزرقة سوف تنفخ الابواق ثم تتدفق من النهاية المفتوحة لقناتي فالوب.

بعد ذلك ، يتم إزالة أكبر قدر ممكن من غاز ثاني أكسيد الكربون من البطن ثم إغلاق البطن والشق (الشقوق) الصغيرة بقطبة واحدة أو اثنتين.

يسمح للمريضة بالتخريج إلى المنزل بصحبة مرافق ، بعد الراحة لبضع ساعات، ويجب أن ترتاح في المنزل لبضعة أيام (يومين إلى ثلاثة أيام) قبل استئناف العمل.

مضاعفات تنظير البطن :

يعد تنظير البطن آمن نسبيًا ولكن من الممكن حدوث عدد من المضاعفات على الرغم من عدم شيوعها. فقد تشعر المرأة بالانتفاخ وعدم الراحة قليلاً ولكن هذا يستقر في غضون يوم أو نحو ذلك.

يمكن أن يصاب من أعضاء البطن أو الحوض ، بما في ذلك الأمعاء والأوعية الدموية ، بأذية أثناء الإجراء.

وإذا كانت الاذية كبيرة ، فقد تكون هناك حاجة لاجراء عمل جراحي لإصلاح الاذية وبالتالي يتوجب على المريض البقاء في المستشفى لفترة أطول من المتوقع.

يمكن لبعض جزيئات غاز ثاني أكسيد الكربون أن تدخل مجرى الدم على شكل فقاعات غازية وتصل إلى القلب والرئتين قبل أن تنحل تماما في الدم وهو ما يسمى بالانصمام الغازي وهو حالة اسعافية علماً أن

الانصمام غير شائع مع ثاني أكسيد الكربون ، إنما يشيع أكثر عند استخدام غازات أخرى مثل هواء الغرفة أو النيتروجين بدلاً من ثاني أكسيد الكربون لتنظير البطن.

لا يمكن إخلاء كل غاز ثاني أكسيد الكربون من تجويف البطن بعد التنظير إنما يمتص الجسم الغازات المتبقية ببطء وقد يستغرق ذلك ما يصل إلى يوم أو أكثر.

وخلال ذلك الوقت يميل الغاز إلى الصعود باتجاه الجانب السفلي من الحجاب الحاجز كلما جلس المريض أو وقف مما يسبب شعورا بالم في الكتف بسبب التعصيب المشترك مع العصب الحجابي، إلا أن هذا الألم محدد لذاته.

من المضاعفات الأخرى إجراء تنظير البطن رغم وجود حمل غير مكتشف وهو من المضاعفات غير المألوفة و لا يوجد الكثير من المعلومات حول مصير هذا الحمل ولكن يبدو أنه يمكن أن يستمر عادة ما تستمر دون مشاكل.

يجب على الأزواج استخدام موانع الحمل الحاجزية أو الامتناع كليًا عن ممارسة الجنس في الشهر الذي تجري فيه المرأة هذا الإجراء.

ويعد اختبار الحمل ضرورياً إذا لم تكن آخر دورة شهرية معروفة بدقة أو كان هناك اشتباه في أن المريضة حامل بالفعل قبل هذا الإجراء.

المراجع :

1. Alper MM, Garner PR, Spence JE, et al. Pregnancy rates after hysterosalpingography with oil- and water-soluble contrast media. Obstet Gynecol 1986; 68:6–9.

2. Schwabe MG, Shapiro SS, Haning RV. Hysterosalpingography with oil contrast medium enhances fertility in patients with infertility of unknown etiology. Fertil Steril 1983; 40:604–606..

.3 Hussain M, Al Damegh S, Tabish A. Therapeutic efficacy of hysterosalpingography with special reference to application of hydrostatic pressure during the procedure. Int J Health Sci (Qassim). 2007 Jul;1(2):223-7. PMID: 21475432; PMCID: PMC3068637.

4.CAMBRIDGE GUIDE TO infertility management and assisted reproduction.

5.https://emedicine.medscape.com/article/2111999-overview?reg=1&icd=ssl_login_success_220916
6.https://www.uptodate.com/contents/hysterosalpingography
7.https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-female-infertility
8.The Boston IVF Handbook of Infertility A Practical Guide for Practitioners who Care for Infertile Couples Third Edition
9- دليل الجراحة التنظيرية النسائية ، أ.د هيثم عباسي ، منشورات قسم التوليد وأمراض النساء جامعة دمشق , 2022
10. American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis 1996. Fertil Steril 1997;
67:817-821.
11. Vercellini P, Somigliana E, Vagano P, et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: a
pragmatic approach. Hum Reprod 2009; 24:254-269.
12. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Salpingectomy for
hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. Fertil Steril 2004; 82:S117-S119.
13.CAMBRIDGE GUIDE TO infertility management and assisted reproduction.

اشراف: أ.د خالد مرعشلي

اعداد: د.ايلدا قنبور د. تيماء جباخنجي

مقدمة:

75% من الأزواج يحصل لديهم حمل خلال أول 6 أشهر من البدء بالجماع غير المحمي و90 % في نهاية السنة الأولى.

العمر والخصوبة:

- ✓ تقل احتمالات الخصوبة مع التقدم بالعمر للذكر والأنثى.
- ✓ الأنثى فوق ال35 تراجع بعد ستة أشهر من بدء العلاقة الجنسية دون حدوث حمل.
- ✓ الذكر أقل تأثرا بالعمر من الأنثى.
- ✓ حسب الجمعية الأميركية لم يتم ايجاد فروق بتحليل النطاف في الأعمار بين 35-50.

تواتر الجماع:

الفروق الزمنية بين جماع وآخر:

- ✓ 2يوم: تبقى تعداد النطاف وشكها طبيغي
- ✓ أكثر من 5أيام:يتأثر التعداد بشكل عكسي
- ✓ أكثر من 10أيام: تتدهور مخبريات تحليل النطاف

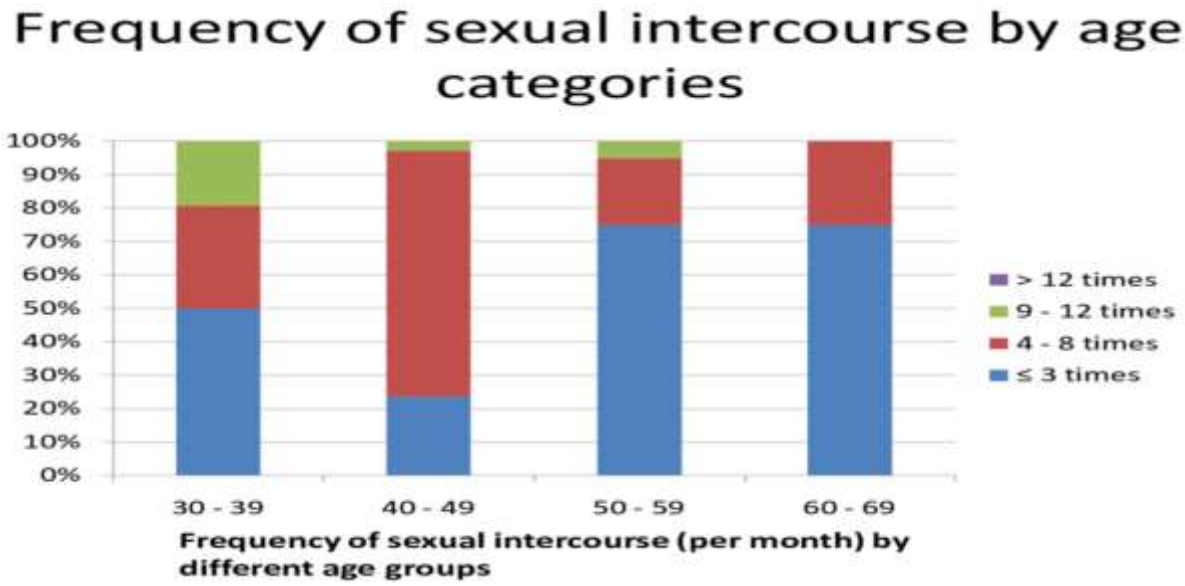
- ✓ الجماع اليومي:

*تحليل النطاف طبيعي:يبقى تركيز وحركية النطاف ضمن الطبيعي.

*قلة نطاف أقل من 15مليون:تم ملاحظة تحسن بتعداد النطاف.

*بالمجمل معدل حدوث الحمل 37% في الدورة الواحدة.

- ✓ اليوم البديل: معدل الحمل في الدورة الواحدة 33%.
- ✓ الجماع مرة واحدة بلاسبوع: معدل الحمل 15% فقط في الدورة الواحدة.



الشكل 11.1 تواتر الممارسة الجنسية حسب الفئات العمرية

لزيادة القدرة الإخصابية :

1- زيادة عدد مرات الجماع.

2-الاحتمالات الأعلى للخصوبة عندما يكون

تواتر الجماع كل يوم أو يومين.

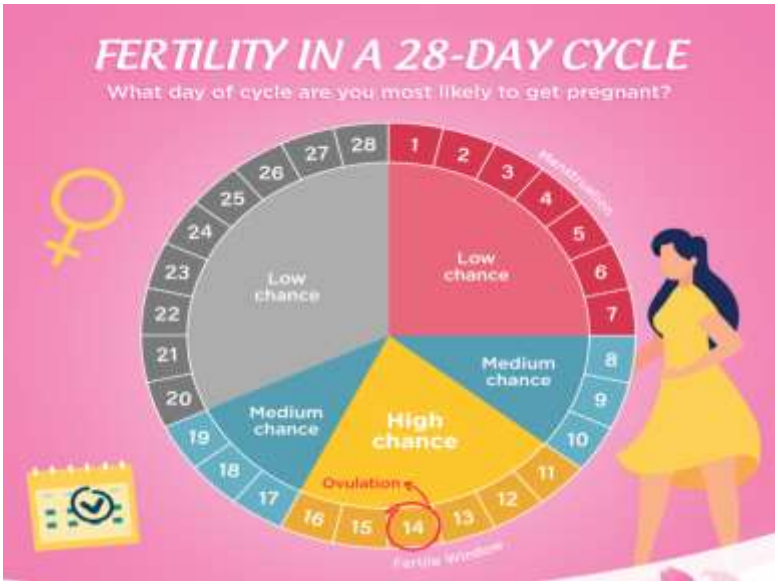
3-وبالنهاية يرجع الأمر الى الزوجين باختيار عدد مرات الجماع.

نافذة الخصوبة:

تتحقق أعلى احتمالات الحمل في هذه الأيام من الدورة وهي عادة الست أيام حول يوم الإباضة والذي يتم تحديده اعتمادا على:

- ✓ تحليل الفترات الفاصلة بين الطموث.

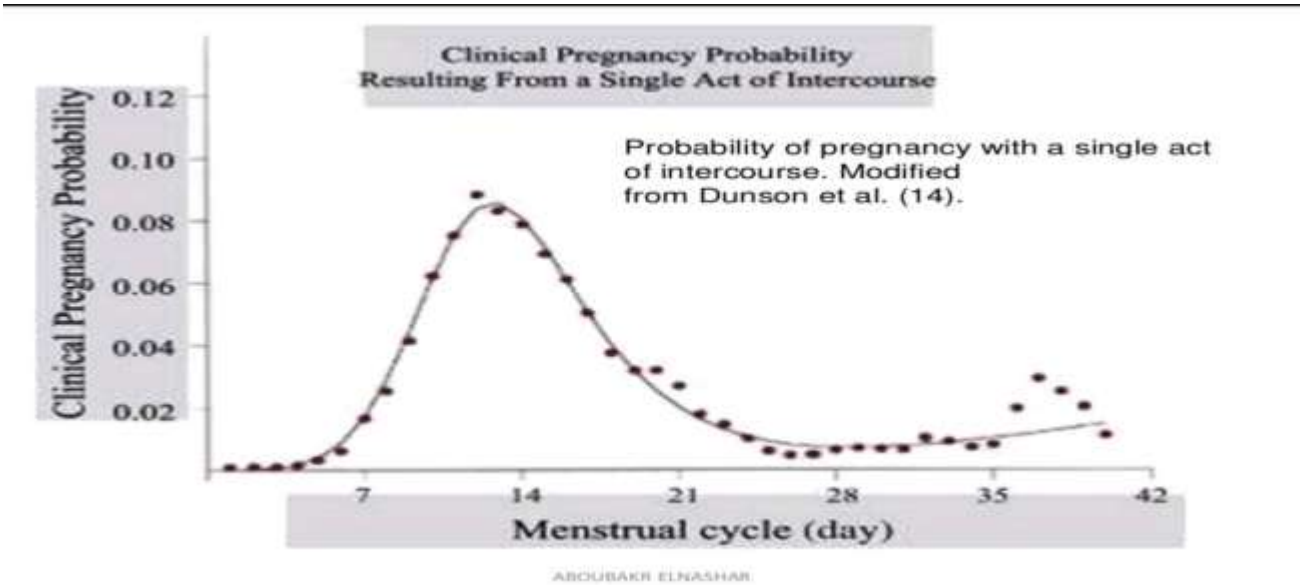
- ✓ اختبارات كشف الاباضة.
- ✓ مراقبة مخاط عنق الرحم.



الشكل 11.2 فترة الخصوبة في الدورة الشهرية

<u>توقيت الجماع بالنسبة ليوم الإباضة:</u>

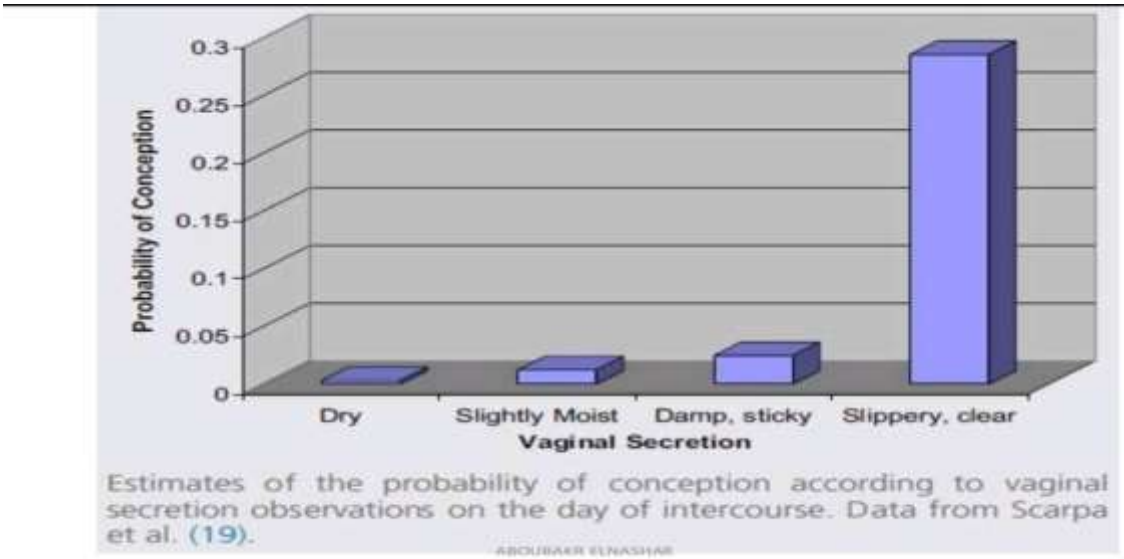
- ✓ 3 أيام قبل الإباضة احتمال عالي للحمل.
- ✓ يومين قبل الإباضة ذروة الخصوبة واحتمال عالي جدا للحمل.
- ✓ قبل يوم من الإباضة أعلى احتمال للحمل.
- ✓ في يوم الإباضة تبدأ احتمالات الخصوبة تنخفض.
- ✓ من الصعب تحديد موعد الإباضة بدقة مهما كانت الطريقة المستخدمة
- ✓ زيادة عدد مرات الجماع قدر الإمكان من يوم تقف دم الطمث حتى حصول الإباضة.



الشكل 11.3 احتمالية الحمل السريري بعد ممارسة جنسية لمرة واحدة

تحري الإباضة بمراقبة مخاط عنق الرحم:

- ✓ تفحص المفرزات المهبليةعند مدخل الفرج.
- ✓ تعتمد على تأثير هرمون الأستروجين حيث يزداد تركيزه في ال6أيام التي تسبق الإباضة ويبؤدي عند الإباصة لانتاجم خاط رائق بلون بياضالبيض له قدرة عالية على التمددليسمح بصعود النطاف.
- ✓ نسبة نجاحه بتحديد الإباضة عالية وبكن يحتاج خيرة وقدرة عالية على الملاحظةلذلك نسبة الخطأ عالية رخيصة وسهلة.
- ✓ احتمالات الحمل :
- ✓ الأعلى38% عند حدوث جماع بليوم الذي يكون فيه مخاط عنق الرحم رائق وبقوام بياض البيض.
- ✓ الأخفض 15% في الأيام الثلاثة الأولى التي تتلو وصول مخاط العنق لذروته.



الشكل 11.4 تقدير احتمالية حدوث الحمل وفقا لمراقبة الافرازات المهبلية في يوم الجماع

الشكل 11.5 تحديد الإباضة اعتمادا على مخاط عنق الرحم

LH في البول:

- ✓ يمكن أن يحدد نافذة الخصوبة.
- ✓ الإباضة يمكن أن تحدث في أي وقت خلال اليومين التاليين.
- ✓ الإيجابية الكاذبة 7% من الدورات.
- ✓ يقلل الوقت لحدوث الإنجاب عند الزوجين الذي لديهم جماع غير منتظم لظروف خاصة.

طرق ممارسات الجماع:

- ✓ ابق مستلق لفترة بعد الجماع: يسهل مرور النطاف ويمنع ضياع السائل المنوي في المهبل.

- ✓ وضعية الجماع: لا تؤثر على الخصوبة,النطاف تصل إلى العنق خلال ثواني من القذف بغض النظر عن وضعية الجماع.
- ✓ النشوة الجنسية الأنثوية: يمكن أن تعزز انتقال النطاف , لكن لايوجد علاقة ثابتة بين النشوة والخصوبة.
- ✓ وضعيات جماع معينة: ليس لها علاقة بتحديد جنس المولود.
- ✓ على الرغم من أن بعض المزلقات تؤثر على حيوية الحيوانات المنوية في المختبر , استخدام المزلقات بين الأزواج الذين يرغبون بلحمل أظهر عدم تأثيره على الخصوبة عند استخدام:

*زيوت معدنية

*زيت الكانولا

* مزلقات الهيدروكسي ايتيل سيللوز

نمط الحياة والخصوبة:

الحمية :

- ✓ البدانة أو النحافة الشديدة: مستوى الخصوبة ينخفض.
- ✓ العادات الغذائية:

الحمية النباتية ,الحمية قليلة الدسم,مضادات الأكسدة , أعشاب الهيرمل,فيتامينات: دلائل قليلة أنها تؤثر بتحسين الخصوبة أو تؤثر على جنس الجنين

- ✓ فوليك أسيد:على الأقل 400ميكروغرام يوميا ينقص تشوهات الأنبوب العصبي.

التدخين:

- ✓ السيدات: يؤثر بشكل هام على الخصوبة لديهن سن الضهي يحدث بمعدل 1-4 سنوات أبكر ويزيد نسبة الإسقاطات .
- ✓ الرجال: ينقص من لزوجة وحركية النطاف ,يزيد الأشكال الشاذة .
- ✓ الدراسات الحديثة لم تشر بشكل قاطعأ التدخين ينقص خصوبة الرجال

الكحول:

- ✓ الاستهلاك العالي من الكحول يجب تجنبه عند التخطيط للحمل.

- ✓ يزيد نقص الخصوبة عند المستهلكين مرتين لمشروب كحولي يوميا.
- ✓ ينقص خطر نقص الخصوبة : عند المستهلكين أقل من واحد مشروب كحولي يوميا.
- ✓ دلائل محدودة تشير إلى أن الاستهلاك العالي من الكحول يؤثر على الخصوبة .
- ✓ استهلاك الكحول يجب إيقافه بالكامل خلال فترة الحمل(الكحول يؤثر على تطور الجنين ولا يوجد مستوى آمن لاستهلاكه).
- ✓ عند الرجال:ليس للكحول أي تأثير جانبي على السائل المنوي ومشعراته.

الكافئين:

- ✓ الاستهلاك العالي من الكافيين
- ✓ 500مغ أو أكثر من 5 أكواب في اليوم ينقص الخصوبة
- ✓ خلال الحمل :استهلاك 200_300مغ/اليوم (2-3أكواب /اليوم)

*يزيد نسبة الإسقاطات

*لا يزيد خطر التشوهات الخلقية.

- ✓ استهلاك محدود من الكافيين 1-2 كوب من القهوة يوميا خلال الحمل أو قبله لايؤثر على الخصوبة أو على محصول الحمل.
- ✓ عند الرجال:لا يؤثر استهلاك الكافيين على السائل المنوي ومشعراته.

الملوثات البيئية والسموم:

- ✓ السيدات : سبب مهم لنقص الخصوبة الخصوبة تنقص بسبب السموم والمذيبات التي تستخدم في التنظيف ومعامل الطلاء.
- ✓ الرجال:المعادن الثقيلة تؤثرفي تعداد السائل المنوي المبيدات الحشرية, الرصاص , أمواج الميكروويف يجب أن تمنع أو تقليل التعرض لها.
- ✓ زيادة مستويات الزئبق بالدم من الاستهلاك العالي للأكل البحري يسبب نقص خصوبة.

الخلاصة:

- ✓ نافذة الخصوبة تمتد خلال 6أيام الإباضة ولها علاقة بحجم وقوام مخاط العنق.

- ✓ الجماع المنتظم كل 1-2 يوم خلال فترة الإباضة تحمل نسبة عالية من حدوث الحمل.
- ✓ وقت جماع محدد أو وضعيات معينة أو البقاء مستلقية بعد الجماع ليس له تأثير مهم على الخصوبة .
- ✓ أجهزة كشف الإباضة قد تكون مهمة عند الأزواج الذين ليس لديهم جماع منتظم.
- ✓ استهلاك الكحول أو الكافيين الشديد يؤثر بشكل سلبي على الخصوبة.

المراجع:

1) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Society for Reproductive Endocrinology and Infertility, et al. Optimizing natural fertility: A committee opinion. Fertil Steril 2017;107:52-58.

2) Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, et al. Coffee consumption and health: Umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. BMJ 2017;359:j5024.

3) Bolúmar F, Olsen J, Rebagliato M, Bisanti L. Caffeine intake and delayed conception: A European multicenter study on infertility and subfecundity. Am J Epidemiol 1997;145:324-334.

4) Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: A prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2008;198:279.e1-279.e8.

5) Lyngsø J, Kesmodel US, Bay B, et al. Impact of female daily coffee consumption on successful fertility treatment: A Danish cohort study. Fertil Steril 2019;112:120129.e2. 6.

6) Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: Randomised controlled trial. BMJ 2007;334:409-412. 7.

7) Ricci E, Viganò P, Cipriani S, et al. Coffee and caffeine intake and male infertility: A systematic review. Nutr J 2017;16:37. 8.

8) Mikkelsen EM, Riis AH, Wise LA, et al. Alcohol consumption and fecundability: Prospective Danish cohort study. BMJ 2016;354:i4262. 9.

9) Lyngsø J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, et al. Low-tomoderate alcohol consumption and success in fertility treatment: A Danish cohort study. Hum Reprod 2019;34:1334-1344.
10.
10) Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. Fertil Steril 2004;81:379-383.
11) Jensen TK, Hjollund NHI, Henriksen TB, et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. BMJ 1998;317:505-510.
12) Juhl M, Olsen J, Andersen A-MN, Grùnbñk M. Intake of wine, beer and spirits and waiting time to pregnancy. Hum Reprod 2003;18:1967-1971
13) Martini AC, Molina RI, Estofán D, et al. Effects of alcohol and cigarette consumption on human seminal quality. Fertil Steril 2004;82:374-377.

اشراف: أ.د عزام ابو طوق

اعداد: د.سعد الفتوى د.صالح الحبيب

تعاريف

- ***الإباضة Ovulation***: هي سلسلة من العمليات التي تبدأ من الخلية البيضة الأولية في بداية الدورة الطمثية وتنتهي في تشكل الخلية البيضية الثانوية الجاهزة للإخصاب
- ***ضعف الإباضة Oligo Ovulation:*** وتشمل الحالات التي تكون فيها الإباضة غير منتظمة، أو على فتراتٍ متباعدة، حيث يزيد ذلك من صعوبة حدوث الإخصاب لعدم إمكانية تحديد موعد للإباضة
- ***اللا الإباضة Anovulation :*** تُشير لحالة تتوقف فيها المبايض عن إطلاق البويضات خلال الدورة الطمثية

<u>المعايير الأساسية لتحريض الإباضة هي:</u>

1. سوية السائل المنوي لدى الزوج.
2. طريق تكاثري أنثوي سالك.
3. وجود جماع منتظم خلال فترة الإباضة.

أولاً: سوية السائل المنوي أو العامل الذكري :

يجب تقييم عدة أمور لتحديد سوية السائل المنوي مبينة بالجدول أدناه وهي : الحجم، درجة الحموضة، تعداد النطاف الكلي، تركيز النطاف، الحركية، العيوشية، الأشكال الطبيعية. الجدول(12.1)

الجدول(12.1):المعايير السوية للسائل المنوي حسب منظمة الصحة العالمية

WHO criteria for normal semen analysis

Test	Normal values (based on 95th centile for fertile men)	Nomenclature for abnormal values
Volume	≥1.5mL	Aspermia (no ejaculate)
pH	≥7.2	
Total sperm number	≥39 × 10^6/ejaculate	
Sperm concentration	≥15 × 10^6/mL	Oligozoospermia Azoospermia (no sperm in ejaculate)
Motility	≥32% progressive motility	Asthenospermia
Morphology	≥4% normal forms	Teratospermia
Live sperm	≥58%	Necrospermia
Leucocytes	<1 × 10^6/mL	Leucocytospermia

ثانياً: طريق تكاثري أنثوي سالك :

ويعني ذلك عدم وجود أي مشاكل انسدادية أو التهابية بدءاً من المهبل مروراً بعنق الرحم ثم الرحم فالبوقين وجوف البرتوان أو أي مشاكل أخرى في المبيض.الشكل(12.1)

الشكل(12.1): صورة ظليلة تمثل الارتسام الطبيعي للرحم والبوقين

يتطلب النهج السريري لتحريض الإباضة فهم أسباب اضطرابات الإباضة:

A. صنفت منظمة الصحة العالمية WHO اضطرابات الإباضة إلى ثلاث فئات مختلفة :

1- *لا إباضة مع انخفاض موجهات الأقناد:* وهو انقطاع الطمث بسبب اضطرابات ما تحت المهاد والنخامة ويشكل حوالي 5-10 % من الا إباضة

2- *لا إباضة مع موجهات أقناد طبيعية:* معظم النساء في هذه الحالة مصابات بامتلازمة المبيض متعدد الكيسات حيث 70-85 % منهن لا يحدث لديهن إباضة

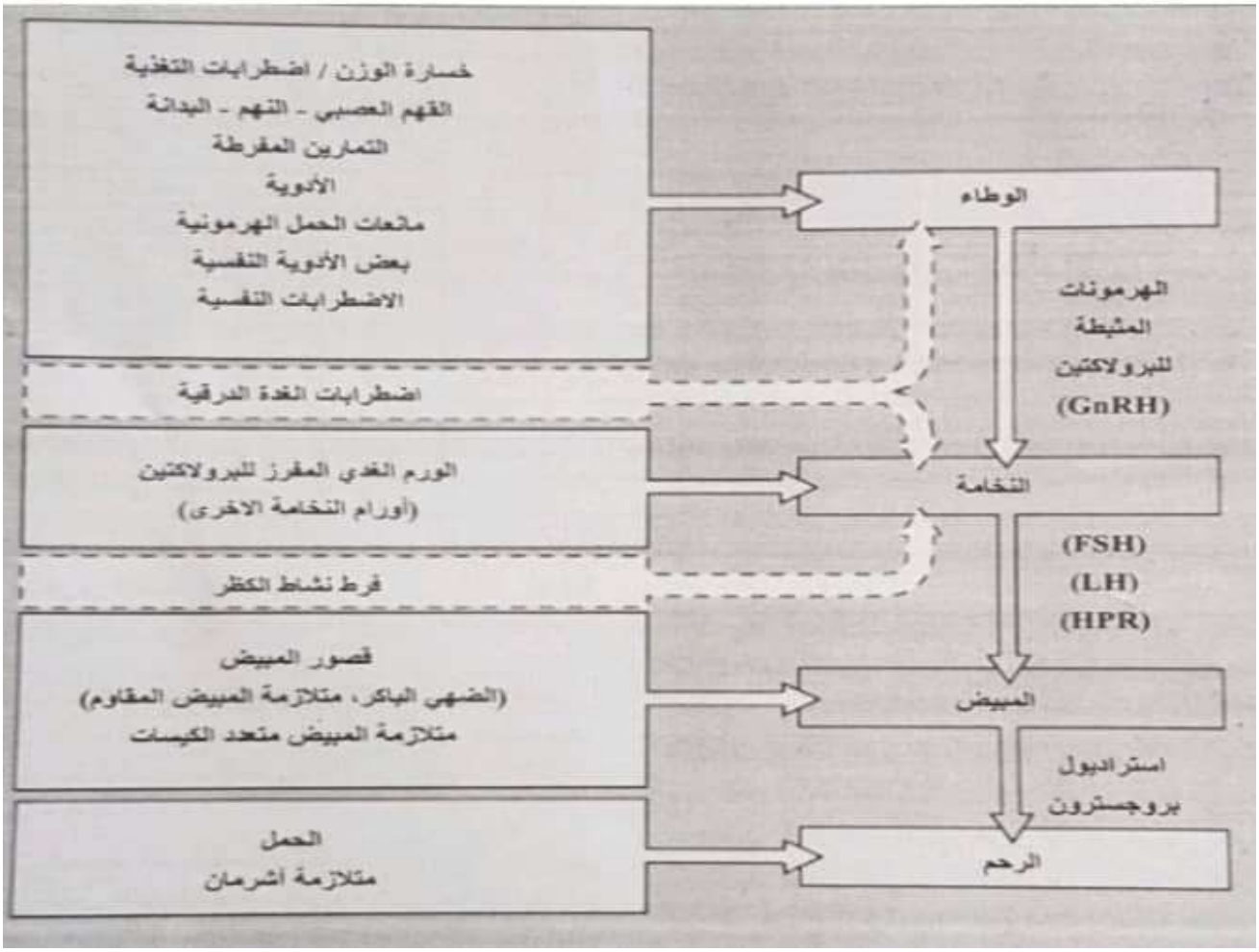
3- *لا إباضة مع فرط موجهات الأقناد:* كما هي الحالة في قصور المبيض الأولي POI

B.خلل في وظائف الغدة النخامية أو الوطاء : الشكل(12.2)

يتأثر إفراز الهرمونات التي تتحكم في آلية الإباضة عندما تتعرض الغدة النخامية أو الوطاء لأي اضطراب :

1. **اضطرابات الطعام** مثل فقدان الشهية.
2. **ممارسة التمارين الرياضية العنيفة:** حيث قد يؤثر ذلك على إنتاج الهرمونات من تحت المهاد.
3. **زيادة أو نقص الوزن.**
4. **التعرض الشديد للضغط النفسي .**
5. **تناول بعض الأدوية :** مثل مانعات الحمل الفموية، أو العلاج الكيماوي .

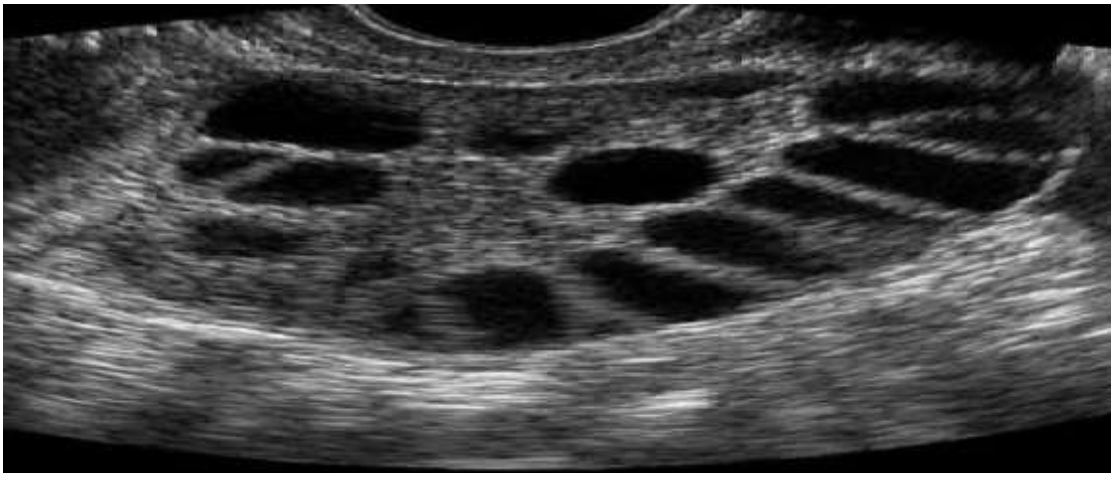
يتضمن العلاج في هذه الحالة معاكسة السبب الرئيسي مع تجنب الرياضات العنيفة وتغيرات الوزن لأن هؤلاء النساء لديهن خطورة أكبر لحدوث متلازمة فرط التحريض المبيضي، كما وترتفع نسب الاسقاط والولادة المبكرة وتحدد النمو الجنيني داخل الرحم في حال حدوث الحمل.



الشكل(12.2): مخطط مفاهيمي يوضح اضطرابات الغدة النخامية والوطاء وعلاقتها بالإباضة

C.متلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOs:

تعد متلازمة المبيض متعدد الكيسات من أكثر مشكلات الجهاز التناسلي الأنثوي شيوعاً في الآونة الأخيرة، وتسبب انقطاع أو عدم انتظام الإباضة، كما وقد تكون سبباً في ظهور بعض الأعراض الأخرى مثل زيادة كثافة الشعر غير المرغوب به وظهور العد الشائع نتيجة زيادة معدلات هرمون التستوستيرون.الشكل(12.3)



الشكل(12.3): صورة بالأمواج فوق الصوتية للمبيض توضح مظهر الجريبات في متلازمة المبيض متعدد الكيسات

D.قُصور المبيض الأولي POI:

يعرف بفقدان الوظائف الطبيعية للمبيض قبل سن ال40 ، وهو يحدث بنسبة 1 % من النساء ويمثل 5-10 % من حالات اللاإباضة

أسبابه:

1-مجهول السبب: وهو الاشيع

2-المواد السامة: كالعلاج الكيماوي والشعاعي، دخان السجائر، المواد الكيميائية، المبيدات الحشرية والفيروسات

3-أمراض المناعة الذاتية

4- الاضطرابات الصبغية: متلازمة تورنر من النمط الموزاييكي، متلازمة الصبغي X الهش

5-السن: تزداد مخاطر الإصابة بقصور المبيض الأولي بين سن 35 و 40، وبالرغم من ندرة حدوث ذلك قبل سن الـ 30، إلا أنه قد يحدث لدى النساء الأصغر سنًا، وحتى المراهقات.

6- السوابق العائلية

7- الجراحة السابقة على المبيض

8-أسباب أخرى:

فرط الأنسولين أو مقاومة الأنسولين

E.لا إباضة مزمنة:

كما في:

1.فرط نشاط الغدة الدرقية

2.متلازمة كوشينغ

3.قصور الغدة الدرقية

4.قصور الغدة الكظرية

5.فرط تنسج الكظر الخلقي

F. زيادة إفراز البرولاكتين:

حيث تتثبط الإباضة بسبب تثبيط هرمون ال GNRH من قبل مستويات البرولاكتين المرتفعة ويشكل 5-10 % من الأسباب

ضعف الإباضة:

يصف مصطلح ضعف أو فشل الإباضة (Ovulatory dysfunction) مجموعة من الاضطرابات التي لا يتم فيها إطلاق البويضة من المبيض، أو أن تحدث عملية الإباضة بشكل غير منتظم.

ويعد ضعف الاباضة أحد الأسباب الرئيسة للعقم عند النساء، حيث تم الكشف عنه لدى 18 – 25 % من المريضات اللواتي لديهن عقم مع قلة طموث

أعراض مصاحبة لضعف الإباضة:

1. عدم انتظام الدورة الشهرية، إذ تمتد الفترة ما بين كل دورة وأخرى من 30 إلى 90 يومًا.
2. تكون تقلصات الدورة الشهرية متنوعة وشديدة.
3. يمكن أن تعاني من تشنجات البطن ما بين فترات النزيف.
4. تُعاني بعض النساء من وجود إفرازات حليبية من الثدي.
5. زيادة نمو الشعر في المناطق غير المرغوب بها.

كيفية تشخيص ضعف الاباضة

يتم تشخيص ضعف الاباضة من خلال العديد من الإجراءات، نذكر منها ما يأتي:

1. تحديد تاريخ الحيض: إذ غالبًا ما يظهر ضعف أو انقطاع الإباضة حسب تاريخ الدورة الشهرية.
2. مراقبة درجة حرارة الجسم.
3. استخدام الأمواج فوق الصوتية (Ultrasonography) للحوض: إذ تستخدم لملاحظة التغيرات التي تطرأ على قطر الجريب، ويجب أن تبدأ المراقبة في المرحلة الجرابية المتأخرة.
4. قياس مستوى البروجسترون (Progesterone) في الدم، ومستقلبات البروجسترون في البول.
5. الفحوصات المنزلية: ومنها فحص الهرمون الملوتن (Luteinizing hormone) حيث يزداد إفرازه في البول قبل 24 إلى 36 ساعة من الإباضة.

علاج ضعف الإباضة

يعتمد علاج ضعف الإباضة على السبب الكامن وراء الضعف، وغالبًا ما يرتبط العلاج بإجراءات التعديل في نمط الحياة، وتحريض الإباضة في حال الحاجة لذلك.

العقم الذكري

- 10% من الأزواج الذين يعانون من نقص الخصوبة يكون السبب هو العامل الذكري فقط
- 35% من الأزواج الذين يعانون من نقص الخصوبة يكون السبب عامل مشترك
- يرتبط العامل الذكري بعدة معايير موجودة في السائل المنوي وهي: الحجم، درجة الحموضة، تعداد النطاف الكلي، تركيز النطاف، الحركية، العيوشية، الأشكال الطبيعية

أسباب العقم الذكري:

- اضطرابات جهازية و صماوية
- شذوذات في إنتاج النطاف
- اضطرابات نقل النطاف
- العقم الذكري مجهول السبب

تقييم العقم الذكري:

- قصة مرضية
- فحص سريري
- تحليل السائل المنوي

تحليل السائل المنوي:

1. الحجم و درجة الحموضة PH
2. الفحص المجهري :
   - التركيز و العدد والحركية و الشكل
   - الكريات البيضاء
   - نطاف غير ناضجة

❖ تجمع العينة بعد 3 إلى 4 أيام من الراحة

❖ يتم فحص عينتين سائل منوي لأخذ القرار بوجود خلل في التحليل بفارق أسبوع

❖ يتم الفحص خلال ساعة من وضع العينة كحد اقصى

القيم المرجعية للسائل المنوي حسب WHO:

- **الحجم** 1.5 مل على الأقل
- **التركيز** 15 مليون نطفة/مل على الأقل
- **عدد النطاف الكلي** 39 مليون بالعينة على الأقل
- **الشكل** 4% نسبة الأشكال الطبيعية على الأقل
- **الحيوية** 58% من النطاف حية على الأقل
- **الحركة التقدمية** 32% على الأقل
- **الحركة الكلية** 40% على الأقل

شذوذات تحليل السائل المنوي:

أولاً: نقص التركيز:

- هو تركيز أقل من 15 مليون / مل
- لا يعني نقص التركيز أن هنالك نقص في إنتاج النطاف فقد يعود ذلك النقص لأسباب عديدة منها:
  - انسدادية
  - دوالي الحبل المنوي
  - سوابق جراحية على الخصية
  - اضطرابات هرمونية
  - اضطرابات وضعف الانتصاب

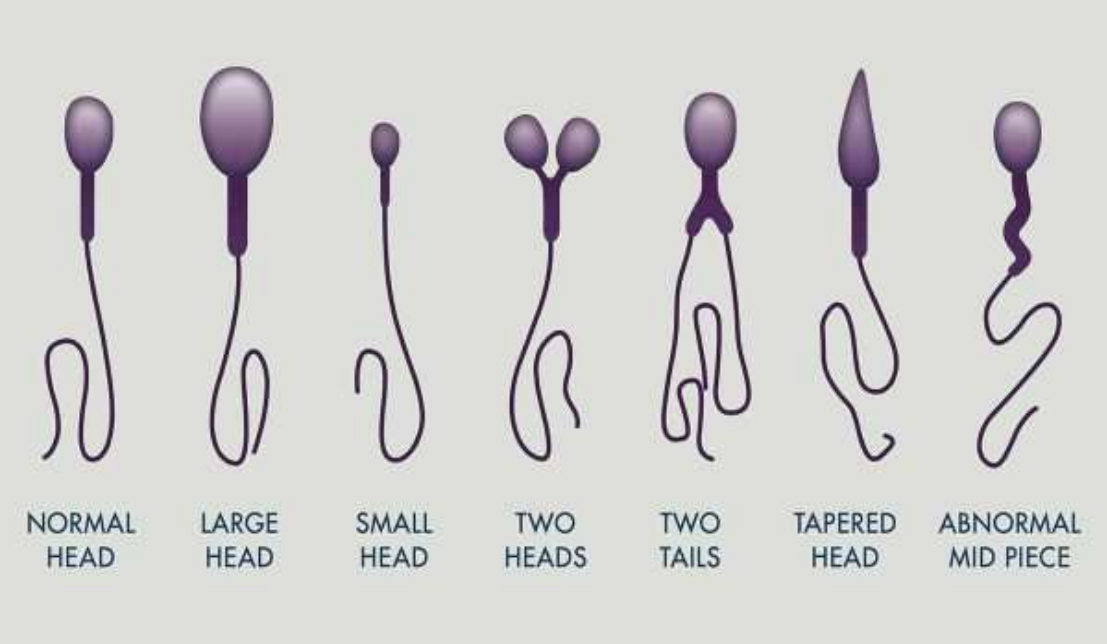
ثانياً: نقص الحجم:

- هو حجم أقل من 1.5 مل
- **الأسباب** :
  - قذف راجع جزئي
  - جمع غير كامل للعينة
  - القيلة الدوالية
  - العدوى: جرثومية فيروسية
  - الأجسام المضادة التي تهاجم الحيوانات المنوية
  - الأورام

- في حال نقص حجم مع نقص تركيز النطاف: يجب عيار مستوى التستسترون
- وفي حال نقص حجم السائل المنوي مع نقص كبير أو انعدام النطاف: يجب تحري الأسباب الانسدادية

ثالثاً: الشذوذات الشكلية: الشكل(12.4)

- شذوذات على مستوى :
  - ↵ الطول
  - ↵ العرض
  - ↵ نسبة الطول للعرض
  - ↵ الجسيم الطرفي
  - ↵ العنق
  - ↵ الذيل
  - ↵ وجود خلايا مدورة (كريات بيض – خلايا انتاشية – حطام خلايا ظهارية)



الشكل(12.4): شكل ترسيمي يبين الأشكال الطبيعية والشاذة للنطاف

رابعاً: الحركية: الشكل(12.5)

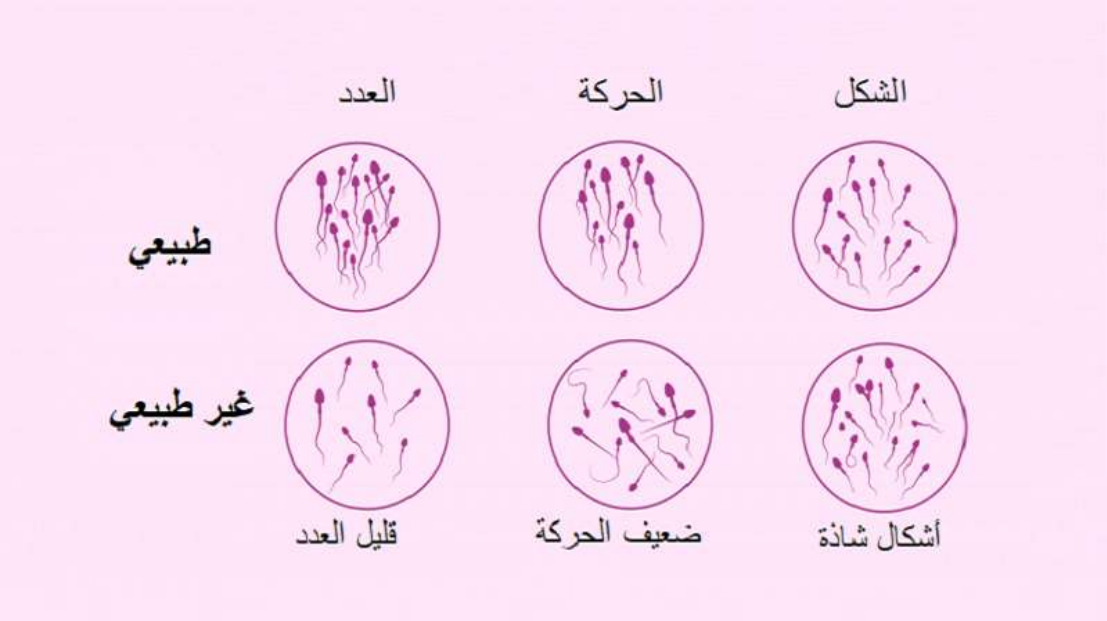
- تقسم حركية الحيوانات المنوية إلى أربع درجات مختلفة :

↵ **الدرجةِ A** : الحيوانات المنوية مع حركة متقدمة وتسبح بسرعة في خط مستقيم و هذه هي الأقوى .

↵ **الدرجة B** : (الحركة غير الخطية): هذه تتحرك إلى الأمام ولكن أيضا تميل إلى السير في حركة منحنية أو ملتوية.

↵ **الدرجة C** : هذه لديها القدرة على الحركة غير متقدمة لأنها لا تتحرك إلى الأمام على الرغم من حقيقة أنها تحرك ذيولها.

↵ **الدرجة D** : غير متحركة وتفشل في التحرك على الإطلاق



الشكل(12.5): شكل ترسيمي يبين الفروقات بين النطاف الطبيعية والشاذة

- يتم العلاج في مثل هذه الحالات :

↵ تاموكسيفين: بجرعة 20ملغ في اليوم وهو الدواء المنتخب لنقص النطاف.

↵ سيترات الكلوميفين: وهو مضاد استروجين ويفضل إعطاء الكلوميفين بجرعة 25ملغ في اليوم لمدة 25 يوماً ثم راحة لفترة خمسة ايام لمدة 3-6أشهر.

↵ بينتوكسين فيللين: من ميزاته أنه يحسن الدوران الشعري المتأذي

↵ لدعم الخطط العلاجية السابقة يمكن وصف بعض مركبات متعددة الفيتامينات: فيتامين C، فيتامين E، عناصر الزنك، والمغنيزيوم، بلإضافة إلى حمية غنية بالحموض الدسمة

المراجع

https://www.healthline.com/health/pregnancy/anovulatory-cycle

International Premature Ovarian

Failure Association

Liewellyn–jones obstretrics and Gynaecology

اللاإباضة والعقم:

تشكل اضطرابات اللاإباضة 40% من اسباب العقم عند النساء.

السيدات مع دورات منتظمة ووجود أعراض ما قبل الطمث >> دورات اباضية غالباً.

السيدات مع دورات غير منتظمة >> يجب تقييم الإباضة.

طرق التقييم :

الأهم :

1- قياس مستوى البروجسترون بمنتصف الطور اللوتئيني (قبل أسبوع واحد من الموعد المتوقع للدورة التالية)

البروجسترون أقل من 3 نانوغرام / مل + دورات غير منتظمة >> دورة لا إباضية

2- كيتات لقياس LH بالبول

3- تغيرات مخاط عنق الرحم

4- مستويات البرولاكتين , FSH, TSH

التقييم قبل البدء بالعلاج

من المهم جداً التأكد من عدم وجود أي مشكلة وطائية ، نخامية ، رحمية ، بوقية ، عنقية قبل التفكير بتحريض الإباضة

ولذلك لا بد من :

1 _ أخذ قصة سريرية نسائية مفصلة .

2 _ تقييم الزوج (تحليل سائل منوي).

3_ إجراء صورة ظليلة للرحم والبوقين (تقييم العامل البوقي) لنفي وجود انسداد.

4 _إيكو رحم وملحقات وحوض لنفي وجود المشاكل الرحمية المحتملة والكيسات المبيضية.

إجراء تحاليل مخبرية :

TSH 0.5–5.0 mUI/ml	FSH 1.37–9.9 mUI/ml	الإستروجين 25–75 ng/ml
البرولاكتين 0–20 ng/ml	LH 2–10 mUI/ml	AMH أقل من 5ng/ml

تحريض الإباضة (الكلوميفين سيترات):

التركيب الدوائي:

_مشتق غير ستيروئيدي ثلاثي فينيل اثيلين.

_معدّل انتقائي لمستقبلات الاستروجين.(SERM)

_ مشابه لعمل التاموكسيفين والرالوكسيفين.

_له تأثير مختلط : مقلد استروجيني ومعاكس استروجيني حسب النسيج الهدف

يظهر التأثير المشابه الاستروجيني فقط عندما تكون مستويات الاستروجين داخلية المنشأ منخفضة جداً

_الشكل المتاح تجارياً (clomiphene citrate) يتركب من :

zu_clomiphene 38

en_clomiphene 62(الأكثر فاعلية وهو المسؤول عن خاصية تحريض الإباضة للكلوميفين).

آلية التأثير:

يرتبط بمستقبلات الاستروجين ليؤثر على الوطاء ، النخامى ، المبيض ، والرحم

على مستوى الوطاء :

يرتبط بمستقبلات الاستروجين الوطائية ويمنع تأثير التلقيم الراجع السلبي للاستروجين داخلي المنشأ >>
يزداد تواتر نبضات GNRH مما يؤدي الى ارتفاع مستويات FSH و LH بالمصل .

على مستوى النخامى :

يحدث زيادة في استجابة موجهات الأقناد ل GNRH.

على مستوى المبيض :

ثانوي لارتفاع FSH و LH وتأثيرها على نمو جريبات المبيض

يعزز تحفيز FSH لمستقبلات LH في الخلايا الحبيبية.

الرحم :

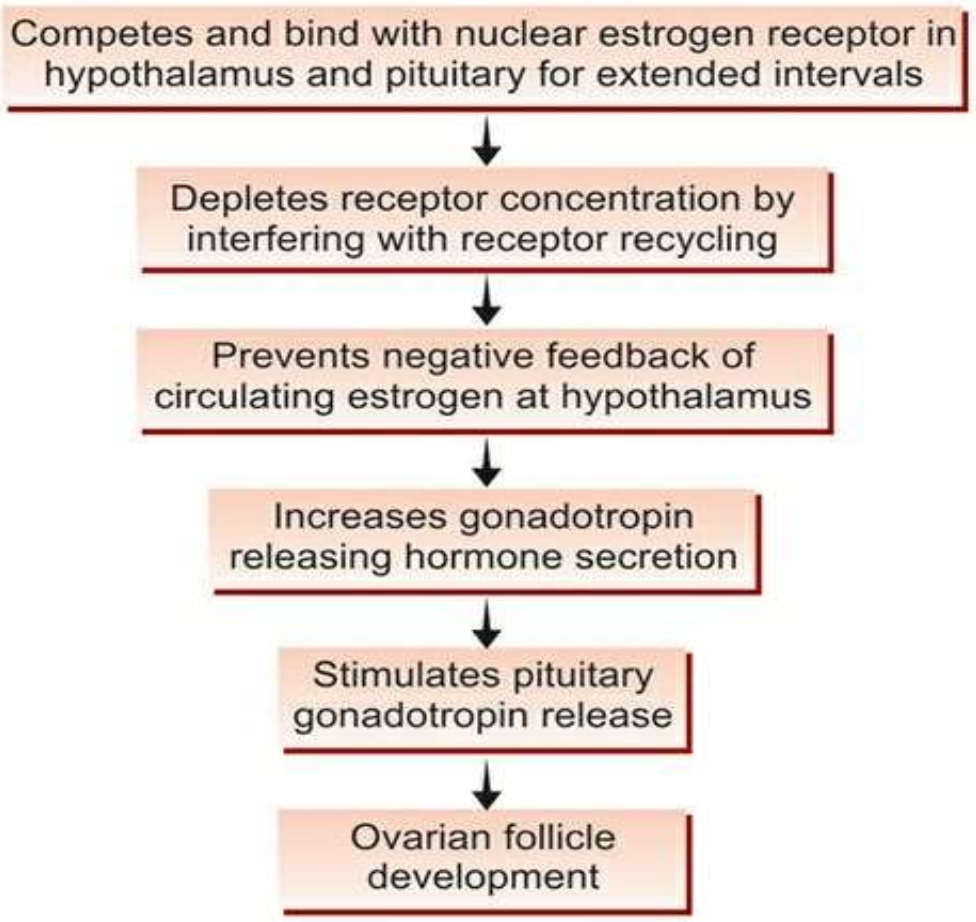
الزياده الطبيعية في حجم الرحم وسماكة البطانة التي تحصل خلال الدورات الطمثية الطبيعية تكون غائبة الى حد كبير خلال الدورات المحدثة بالكلوميفين.

عنق الرحم :

الدراسات حول تأثير الكلوميفين على مخاط عنق الرحم متضاربة حيث لوحظت في بعض الدراسات انخفاض كمية ونوعية مخاط العنق في جميع جرعات عقار الكلوميفين المعطاة.

في دراسات أخرى لوحظ تأثير ضار فقط عند الجرعات اكثر من 100 ملغ/ اليوم, في حين أظهرت دراسة أخرى عدم وجود أي تأثير ضار.

آلية العمل



الشكل 13.1 آلية عمل الكلوميفين سيترات

مضادات الاستطباب

١ _ انسداد قناة فالوب

٢ _ قصور وطائي نخامي

٣_ بطانة رحم رقيقة أو تشوهات رحمية

٤ _ قصور مبيضي باكر

٥ _ كيسات المبيض الوظيفية

٦_ مشاكل خارجية أخرى : مثل ارتفاع البرولاكتين

٧_ خلال العلاج : ظهور الأعراض البصرية يستدعي ايقاف العلاج

طريقة تحريض الإباضة بالكلوميفين سيترات:

إما : بدءاً من اليوم **الثاني** للدورة ولمدة خمسة أيام.

أو : بدءاً من اليوم **الخامس** للدورة ولمدة خمسة أيام.

الجرعة:

_لا يوجد معايير مخبرية أو سريرية تحدد الجرعة اللازمة لإحداث الإباضة

الجرعة الأولى تجريبياً وهي جرعة وحيدة يومياً 50 ملغ ولمدة خمسة أيام.

اذا لم تحدث الإباضة في الدورة الأولى من العلاج نرفع الجرعه ل 100 ملغ

بعد ذلك يتم زياده الجرعات بزياده قدرها 50 ملغ لنصل الى جرعه يومية قصوى 150 ملغ

الجرعة القصوى المعتمدة من إدارة الدواء والغذاء الأمريكية FDA هي 100 ملغ ، أما الجمعية الأمريكية للطب التناسلي ASRM تقترح جرعات أكثر من 100 ملغ لزيادة معدلات الحمل .

_المدة القصوى لاستمرار العلاج هي 6 أشهر

– حددت ال ACOG مدة العلاج بأقل من ١٢ شهراً .

متى ينصح بحدوث الجماع بعد التحريض بالكلوميفين سيترات :

- ✓ تحدث دفقة LH بعد (5 لـ 10 يوم) من آخر يوم لإعطاء الكلوميفين.
- ✓ ينصح الزوجان بممارسة الجماع مرة كل يومين بدءاً من مضي 5 أيام بعد آخر جرعة معطاة ولمدة أسبوع.

توصيات علاجية:

- ✓ لا فائدة من رفع الجرعة بمجرد حدوث الإباضة .
- ✓ ينخفض معدل الإباضة المتوقع بوجود عوامل سلبية عند العلاج :
- ✓ تقدم عمر المريضة _ البدانة _ ارتفاع الأندروجينات الحرة _ المقاومة للأنسولين.
- ✓ تكون معدلات الحمل أقل بين النساء اللواتي يحدث لديهن اباضة فقط بعد تلقي جرعات عالية من العلاج.
- ✓ فشل الحمل بعد العلاج لمدة ستة أشهر يستدعي تقييم اضافي للعوامل المحتملة المسببة للعقم مع تغيير استراتيجية العلاج.

النتائج المتوقعة:

1 _ عند مريضات ال pcos يمكن توقع عدل إباضة بعد العلاج تصل الى 80 %

50 % منها تحدث الإباضة مع جرعة ٥٠ ملغ

20 % منها تحدث مع جرعة ١٠٠ ملغ

10 % منها تحدث مع جرعة ١٥٠ ملغ

2 _ معدل الحمل التراكمي يصل الى 30 _ 40 %

3 _ معدل حدوث حمل توأمي يصل الى 7 %

4 _ خطر حدوث متلازمة فرط استثارة المبيض أقل من 1 %

5 _ معدل حدوث الإجهاض ، الحمل الهاجر ، الشذوذات الخلقية مشابهة للحمول العادية

تبين لدى تقييم الولدان الذين تلقت امهاتهن تحريض إباضة بالكلوميفين سيترات:

- ✓ لا يوجد دليل على حدوث تأخر نمو أو صعوبات تعلم عند هؤلاء الولدان.
- ✓ لا ارتفاع بمعدل حدوث السرطان عند هؤلاء الأطفال.
- ✓ لا ارتفاع بمعدل حدوث التشوهات الخلقية.

الآثار الجانبية:

1 _ **الهبّات الساخنة** : شائعة تحدث في (10 _ 20) % من الحالات بسبب نقص هرمون الاستروجين على مستوى الوطاء

2 _ تشمل التأثيرات الجانبية الأخرى المحدثة بالعلاج : **انتفاخ وألم بطني – غثيان وإقياء – انزعاج ومضض بالثدي**

تختفي هذه الأعراض بعد توقف العلاج بفترة قصيرة .

3 _ اضطرابات بصرية :

تحدث بنسبة (1_2) % من الحالات وتكون عكوسة وتشمل :

عدم وضوح الرؤية أو رؤية مزدوجة أو عتامات

ظهورها يستدعي إيقاف العلاج

4_ تضخم مبيضي (14 % من الحالات):

يجب إيقاف العلاج عند حدوث (تضخم مبيضي +_ كيسات) حتى يعود المبيض إلى حجمه الطبيعي.

5 _ التأثيرات على بطانة الرحم :

قد يحدث عيب الطور اللوتئيني علاجي المنشأ

قد تكون الآلية مرتبطة بالتأثيرات المضادة للاستروجين ل ccعلى بطانة الرحم أو تثبيط تكوين الستيروئيدات في الخلايا الحبيبية واللوتئينية الصندوقية

*** استراتيجية لمنع حدوث ترقق البطانة :**

أ) إعطاء نصف الجرعة / 25 ملغ /

ب) الإعطاء المبكر للعلاج / بدءاً من اليوم الأول للدورة /

ج) اعطاء استروجين خارجي (نجاح محدود)

6 _ خطر حدوث السرطانات:

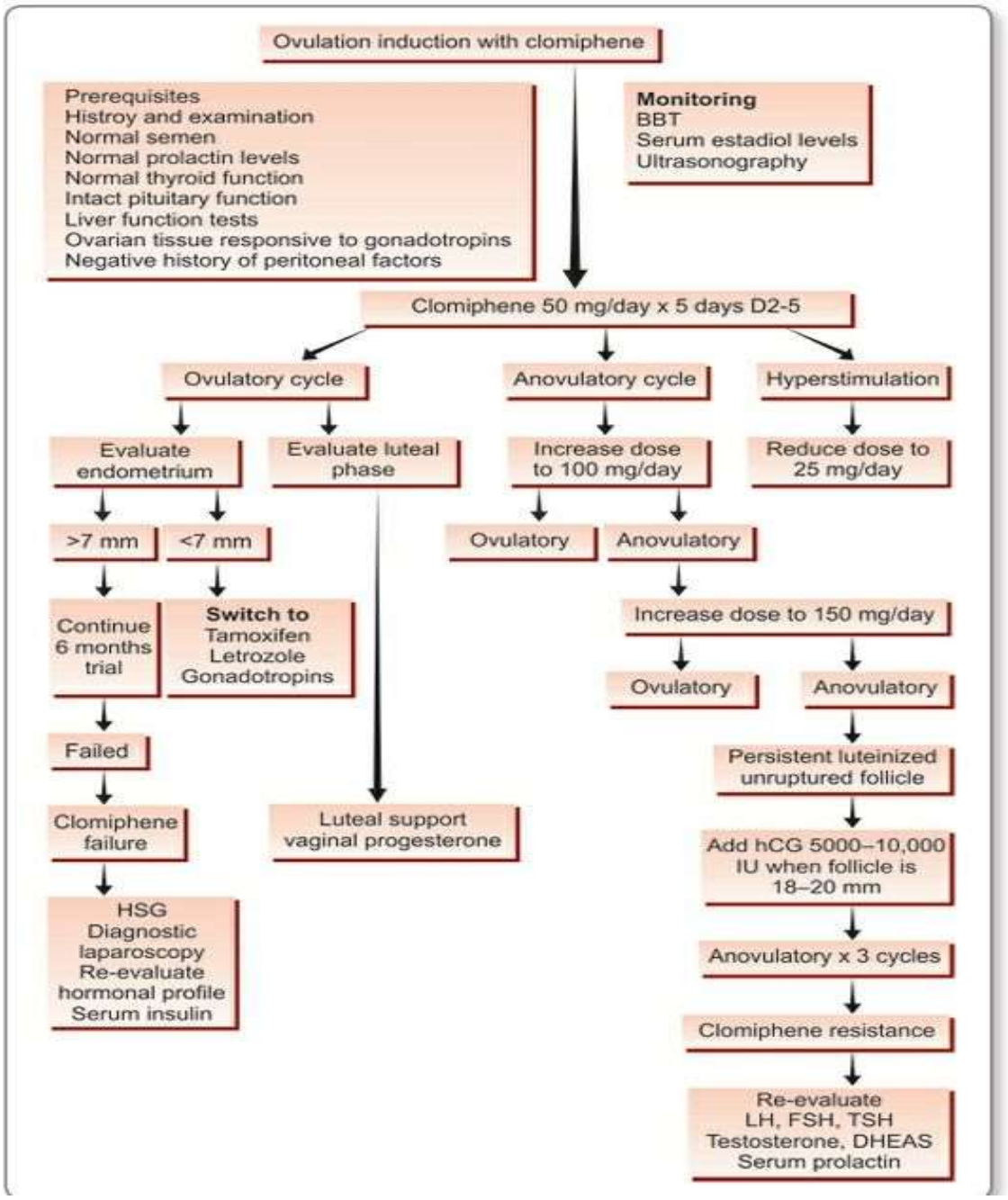
_ لا يرتبط استخدام ccلتحريض الإباضة بزيادة خطر حدوث سرطان المبيض أو الثدي.

_ لا يوجد أدلة كافية حتى الآن على زيادة خطر حدوث سرطان بطانة الرحم.

بمقارنة تأثير ال cc مع الرالوكسيفين والتاموكسيفين في تحريض الإباضة تبين مايلي:

* ال cc أكثر فاعلية من التاموكسيفين.

* ال cc والرالوكسيفين لهما نفس التأثير تقريباً في نتائج تحريض الإباضة.



الشكل 13.2 بروتوكول تحريض الإباضة بالكلومفين سيترات

المراجع :

1.https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-clomiphene-citrate

2.The Boston IVF Handbook of Infertility A Practical Guide for Practitioners who Care for Infertile Couples Third Edition

إشراف : أ.د عزام أبو طوق

إعداد د. يارا قطيش د. إيمان شبارة

المقدمة :

- تشكل اضطرابات الإباضة (18–25%) من أسباب نقص الخصوبة.
- و تتظاهر أغلب الحالات بقلة أو انعدام طموث و بالتالي من النادر حدوث حمل عفوي دون إجراء تداخل طبي .
- يولى الاهتمام بالتقييم السريري للزوجين لتحديد سبب نقص الخصوبة بشكل دقيق :

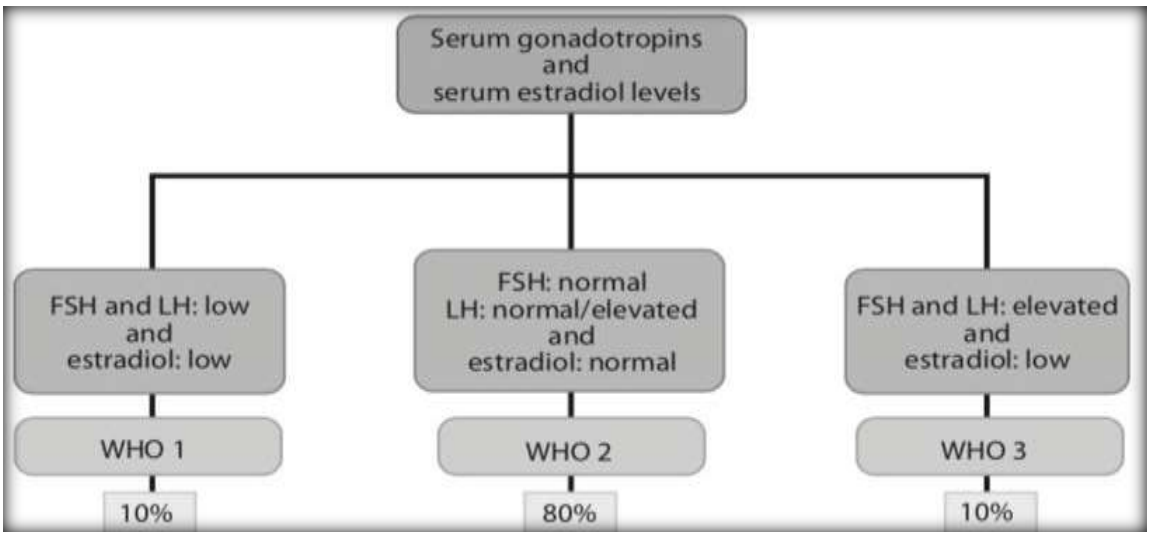
1. قصة سريرية مفصلة للزوجين
2. التقييم عند الزوج (تحليل السائل المنوي)
3. تصوير ظليل للرحم و الملحقات
4. تحاليل هرمونية الشكل (14.1)

Hormones	Normal levels
FSH	3-9 mIU/ml
LH	2-10 mIU/ml
TSH	0,2-4,7 mIU/ml
Estradiol	27-161 pg/ml
Progesterone	5-20 ng/ml (on day 21)
Prolactin	0-20 ng/ml
AMH	0,7-3,5 ng/ml

الشكل(14.1): يبين القيم الطبيعية لبعض التحاليل الهرمونية

- المقاربة السريرية لتحريض الإباضة تتطلب تحديد سبب اللا إباضة وحسب (WHO) تم تصنيف أسباب اللا إباضة ل 3 فئات : الشكل(14.2)

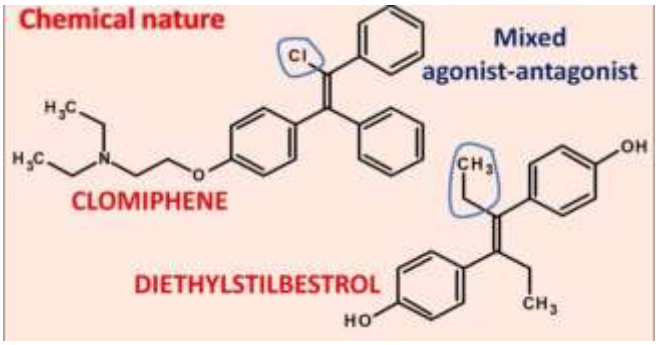
❖ لا إباضة بسبب قصور الأقناد ناقص موجهات الأقناد.
❖ لا إباضة سوية موجهات الأقناد: كما في متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS).
❖ لا إباضة بسبب قصور الأقناد مرتفع موجهات الأقناد: كما في (قصور مبيضي أولي).



الشكل(14.2): مخطط مفاهيمي يوضح أنماط اللاإباضة حسب منظمة الصحة العالمية

تم استخدام **الكلوميفين سيترات** منذ 1960s كخط علاجي أولي مصرّح به من قبل ال FDA لتحريض الإباضة، و هو من معدلات مستقبلات الاستروجين الإنتقائية (SERM) وله تأثير مشابه و معاكس استروجيني. **الشكل(14.3)**

كما وأصبحت مثبطات الأروماتاز تستخدم بشكل شائع و تبدي نتائج جيدة وتأثيرات جانبية أقل بعد اكتشاف أثرها في تحريض الإباضة



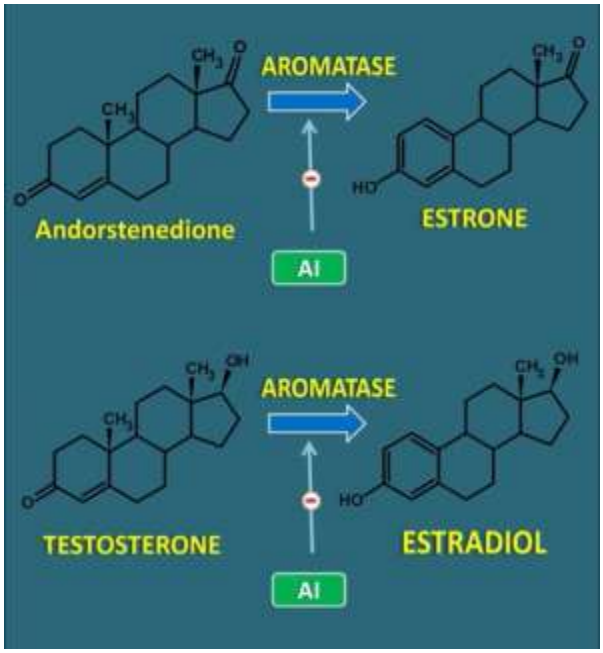
الشكل(14.3) : الصيغة الكيميائية للكلوميفين

الأروماتاز : الشكل(14.4)

أنزيم أصغري للسيتوكروم (P450) يحفّز إنتاج الاستروجين عبر تأثيره على آخر مرحلة من التصنيع الحيوي للاستروجين، و بالتالي يشكل تثبيط الأروماتاز هدف جيد للتثبيط الإنتقائي لإنتاج الاستروجين، مما يقلل من التأثيرات الجانبية المضادة للاستروجين.

وهو موجود بعدة نسج : المبيض، الدماغ، النسيج الشحمي، الكبد، العضلات، الثدي.

ومن أشيع مثبطات الأروماتاز استخداماً لتحريض الإباضة **هو : الليتروزول**



الشكل(14.4): آلية عمل الأروماتاز

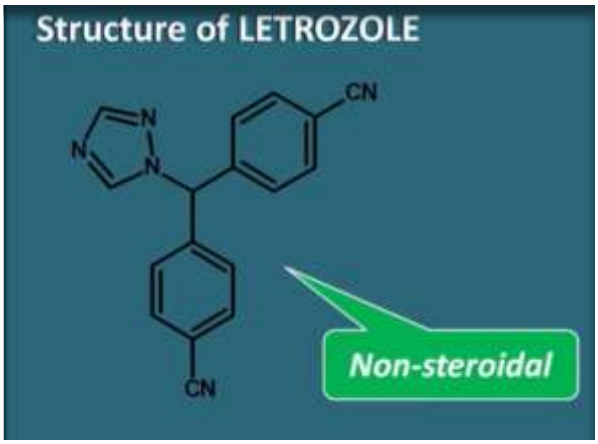
الليتروزول : الشكل(14.5)

المواصفات:

يصنف الليتروزول على أنه الجيل الثالث من مثبطات الأروماتاز، وهو يحوي 3 ذرات نيتروجين(مشتق ثلاثي الآزول) ،غير ستيروئيدي، عكوس، يرتبط بشكل تنافسي بهيم تحت الوحدة من السيتوكروم CYP450 لأنزيم الأروماتاز.

يعتبر فعّالاً بالطريق الفموي ولا يتأثر بالطعام، حيث أن عمره النصفي 45 ساعة و استقلابه كبدي ، و إطراحه 90% عبر الصفراء و10% عبر الكلية.

استخدم لعلاج المصابات بسرطان الثدي إيجابي مستقبلات الاستروجين عقب سن الضهي.



الشكل(14.5): الصيغة الكيميائية لليتروزول

آلية عمل الليتروزول : الشكل(14.6)

كبح إفراز المبيض للاستروجين عن طريق تثبيط الأروماتاز:

⟵ زيادة الFSH بسبب تحرر الوطاء و النخامة من التلقيم الراجع السلبي

⟵ نمو الجريبات وإنتاجها للاستروجين

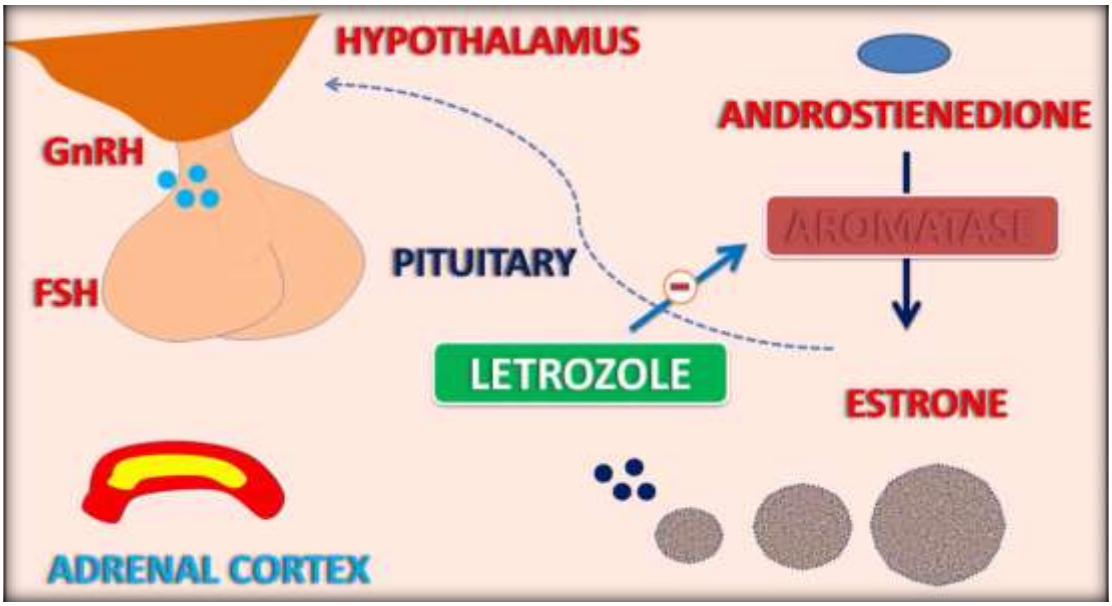
⟵ ومع زيادة الاستروجين يُحدث تلقيم راجع سلبي مركزي

⟵ نقص الFSH وخضوع الجريبات للرتق عدا جريب ناضج واحد يتابع تطوره

⟵ حدوث إباضة ينتج عنها بويضة ناضجة

أما في حال الحاجة للحصول على عدة بويضات ناتجة عن التحريض كما في ال IVF

⟵ نقوم بإشراك ال FSH مع الليتروزول.



الشكل(14.6): شكل ترسيمي يوضح آلية عمل الليتروزول

استخداماته السريرية :

- بعد التأكد من سلامة المحور الوطائي النخامي المبيضي يعتبر الليتروزول :

1. الخيار العلاجي الأول لتحريض الإباضة بحالات PCOS لكن لايزال غير مصرح به من قبل ال FDA.
2. بالإشراك معFSH ← يزيد عدد الجريبات لدى السيدات الخاضعات لفرط التنبيه المبيضي المضبوط COH بحالات مثل(ماقبل العلاج الكيماوي / للتبرع بالبويضات / IVF).
3. تدبير سرطان الثدي لدى السيدات عقب سن الضهي إلى جانب التاموكسيفين.

- لا ينجح استخدامه لتحريض الإباضة في النمطين (III/I) للا إباضة حسب WHO (المذكورين أعلاه) بسبب نقص الاستروجين و بالتالي يتم التحريض باستخدام موجهات الأقناد أو التبرع بالبويضات (علاج السبب).

الجرعة العلاجية :

يستخدم الليتروزول لتحريض الإباضة بين اليومين (3 –7) عقب دورة طمثية أو نزف محرض بالبروجيسترون لمدة 5 أيام بجرعة بدئية 2.5 mg

و تحدث الإباضة بين اليومين(14–20) من الدورة.

في حال عدم حدوث إباضة بعد تحريض 5 دورات نلجأ للاستقصاءات المتممة بشكل أدق،

وفي حال:

- حدوث إباضة و عدم حصول حمل ← نطبق نفس الجرعة في الدورة اللاحقة.
- عدم حدوث إباضة ← نطبق 5 mg وفي حال عدم الاستجابة نطبق 7.5 mg.

- يحدث تأثير مشابه للكلوميفين باستخدام جرعة عالية 7.5 mg من حيث نقص ثخانة بطانة الرحم.
- يوجد دراسات ناجحة حول فعالية استخدام جرعة وحيدة 20 mg.

المقارنة بين الليتروزول و الكلوميفين سيترات: الجدول(14.1)

الجدول(1.1): جدول يوضح الفروقات في المواصفات والتأثيرات بين الليتروزول والكلوميفين سيترات

الليتروزول	الكلوميفين سيترات
مثبط أروماتاز	معدل مستقبلات استروجين انتقائي
يثبط تحول الأندروجينات لHاستروجينات و بالتالي ينقص التوافر الحيوي للاستروجين	يعيق ارتباط الاستروجين بمستقبلاته على مستوى الوطاء و النخامة
يستخدم بجرعة بدئية 2.5 mg	يستخدم بجرعة بدئية 50 mg
عمره النصفي قصير (45 ساعة)	عمره النصفي طويل (أسبوعين)
يزيد الجريان الدموي الرحمي	ينقص الجريان الدموي الرحمي
يؤدي لتطور جريب ناضج وحيد	احتمالية تطور عدة جريبات ناضجة
ليس له تأثيرات معاكسة للاستروجين على بطانة الرحم و إفرازات العنق	له تأثيرات معاكسة للاستروجين على بطانة الرحم و إفرازات العنق
ينقص افراز ال FSH فيقلل خطر حدوث فرط استثارة المبيض	استمرار افراز ال FSH فيزيد خطر حدوث فرط استثارة المبيض
أغلى ثمناً و أقل توافراً	أرخص ثمناً و أكثر توافراً

النتائج المستخلصة لاستخدام الليتروزول:

تم الحصول تبعاً لأحد الدراسات عند المريضات المشخص إصابتهن بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات حسب معايير روتيردام وبالاعتماد على البدء بجرعة 2.5 ملغ لليتروزول مقابل 50 ملغ للكلوميفين على النتائج التالية: الجدول(14.2)

الجدول(2.1) : جدول يوضح الفروقات بين الليتروزول والكلوميفين من حيث معدلات وقوع الاسقاطات والحمل والولادة

	الليتروزول	**الكلوميفين**
معدلات حدوث الإباضة	%62	%48
معدلات حدوث الحمل والولادة	%27	%19
معدلات حدوث الإباضة والحمل عند المريضات البدينات (BMI> 30كغ/م2)	%20	%10
معدلات وقوع الإسقاطات	%31	%30
نسبة الحمول متعددة الأجنة	%3.4	%7.4

كما و كانت معدلات الحمل والولادة لليتروزول أعلى مقارنة مع الكلوميفين حسب 26 دراسة عشوائية مجراة حول العالم على مرضى الPCOs .

أما مقارنة بمناهضات GnRh ، فتبين أن معدلات حدوث الحمل باستخدام الليتروزول أقل (37% & 54%).

تبين أن استخدام جرعات 7.5 ملغ يزيد عدد البويضات المحرضة، واستخدام جرعة وحيدة 20ملغ يعطي نتائج مشابهة لجرعة 5ملغ ل5 أيام.

عند إعطاء الليتروزول بجرعة 5 ملغ على 5 أيام مقابل جرعة 2.5ملغ على10 أيام تكون نسبة الحمل (12.4% & 17.4%) ------> **الاستخدام على فترة أطول يعطي نتائج أفضل**.

يوجد لليتروزول دوراً في علاج حالات أخرى مثل: الأنديناميوز، الأورام الليفية، الأندومتريوز، وكذلك السرطانات المعتمدة على لأستروجين.

تبين في عدة دراسات حول دور الليتروزول في تقليل فرط استثارة المبيض أن استخدامه ينقص من مستويات عامل النمو البطاني الوعائي ويزيد من مستويات عامل نمو الظهاري الصباغي ولكن من غير الواضح ما إذا كان للتيروزول تأثير مباشر على إفراز VEGF و PEDF أو من التأثير الغير مباشر لقلة الأستراديول.

يعد الليتروزول هو الخيار الأول لعلاج عند مريضات المبيض المتعد الكيسات واللواتي يبدين المقاومة للتحريض بالكلوميفين.

التأثيرات الجانبية لاستخدام الليتروزول كمحرض (على الأم):

- تعب ودوار. **الأشيع**
- معص عضلي واعتلال مفصلي.
- التأثير الأساسي هو نقص الأستروجين:
  - هبات ساخنة.
  - هشاشة العظام.
- فرط الكولسترول
- ألم رأسي وألم بطني.

❖ تشوش رؤية.

تشتد الأعراض عند الاستخدام المطول لليتروزول، ولكنها تكون أخف وطأة في حال استخدامه لتحريض الإباضة فقط.

التأثيرات الجانبية لاستخدام اللتيروزول كمحرض (على الجنين):

يعد الليتروزول مثبط أروماتاز يؤثر على المراحل الأولى لتكون الجنين---- **له تأثير مشوه للأجنة.**

ولكن تبين أنه عند استخدامه كمحرض للإباضة، لم تزدد نسب التشوهات الوليدية الخلقية عن النسب المشاهدة في حال استخدام الكلوميفين، وذلك بسبب نصف عمر الليتروزول القصير حيث أنه لا يتواجد بالدوران عند موعد حدوث الإباضة والمراحل الأولى للتكون الجنيني، بينما يبقى الكلوميفين في الدوران حتى ذلك الوقت وتزداد تبعاً لذلك نسبة حدوث تشوهات خلقية قلبية أو تشوهات الأنبوب العصبي والإحليل التحتي حسب دراسات مختلفة.

ليس له تأثير على وزن الولادة أو الاختلاطات الوليدية.

لذلك قبل استخدامه الليتروزول يجب نفي الحمل بإجراء اختبار حمل.

مضادات استطباب الليتروزول لتحريض الإباضة:

يمكن استخدام الليتروزول بحذر في مضادات الاستطباب النسبية مع متابعة التحاليل واستخدام المكملات الغذائية والمقارنة بين الإيجابيات بالسلبيات:

الجدول 14.3 مضادات استطباب استخدام الليتروزول لتحريض الإباضة

مضادات استطباب مطلقة	مضادات استطباب نسبية
الحساسية على الدواء	فرط الكولسترول
الحمل والإرضاع	هشاشة العظام
الأمراض الكبدية والقلبية	ارتفاع الضغط
	مرضى السكري

التداخلات الدوائية لليتروزول:

- ✓ استخدامه مع التاموكسيفين (يقلل تأثير الليتروزول)
- ✓ استخدامه مع الكورتيزون (يزيد سكر الدم).

المراجع:

- https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-letrozole
- https://www.enherts-tr.nhs.uk/content/uploads/2020/02/Fertility-Treatment-Letrozole-Tablets-v1-02.2020-w.pdf
- Textbook of Assisted Reproductive Techniques
- Ovulation Induction Evidence Based Guidelines for Daily Practice
- Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility/Induction of Ovulation/ Aromatase Inhibitors.
- Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome/Aromatase Inhibitors

الجدول 15.1 تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO لاضطرابات اللإباضة:

Type	Hormonal profile	%
Type1: Hypogonadotropic–Hypoestogenic	E2 FSH	5–10 %
Type2: Normogonadotropic–Normoestogenic	Normal E2 Normal FSH	75–80%
Type3: Hypergonadotropic–Hypoestogenic	E2 FSH	10–20%
Type4: Hyperprolactinemia	Prolactin	5–10%

الجدول 15.2 أنماط تحريض الإباضة

	Induction of ovulation	Superovulation	Controlled ovarian stimulation

Patient	Anovulatory	Anovulatory OR Ovulatory	
Objective	One mature follicle	>One	Multiple
Example		IUI Unexplained inf	IVF
Method	Stimulation		Down regulation Stimulation Prevent premature LH surge

أنواع موجهات القند:

FSH–LH–HCG

1.موجهات القند البولية:

A. HMG.
B. Highly purified HMG.
C. Purified FSH.
D. Highly purified FSH
E. Urinary HCG.

الجدول 3 – 15 : أنواع التحريض بموجهات القند:

Preparation	Trade name	Route	U.pr	FSH	LH	Price	Company
HMG	Pergonal, Humegon, Menogon, Merional	IM	95%	75	75		Serono Organon Ibsa
H.P.HMG	Menopur	SC	<5%	75	75		Ferring
Purified FSH	Metrodine	IM	<5%	75 Urofillotropin	<0.1		Serono
H.P.FSH	Fostimon Metrodine HP Bravelle	SC, IM	<5%	75 Urofillotropin	<0.001		Ibsa Serono Ferring
HCG	Pregnyl Profasi	IM	95%				Organon Serono
H.P.HCG	Choriomon	SC, IM	<5%				Ibsa

2.موجهات القند المأشوبة:

A. Rec FSH

B. Rec HCG

C. Rec LH

الجدول 15.4 أنواع موجهات القند المأشوبة

Preparation	Trade name	Route	U.pr	FSH	LH	company	Price
1. FSH	Gonal-f (follitropinα) Gonal-f FbM Pen Puregon (follitropinβ) Puregon pen	SC, IM SC, IM SC,IM SC, Im	- - - -	75,150 300,450,900 50,100 300,600	- - - -	Serono Serono MSD MSD	145 1200 180 --------
2. HCG	Ovitrelle Choriogonadotropinα	SC	-			Serono	
3. LH	Luveris lutotropinα	SC	-			Serono	

التقييم:

- قصة سريرية مفصلة.

- إيكو حوضي لتقييم الرحم والملحقات.
- صورة ظليلة لتقييم البوقين.
- تحليل سائل منوي لتقييم الزوج.

التحاليل المخبرية:

- TSH–Prolactin–FSH–LH–AMH–E2

الاستطبابات:

1) تحريض الإباضة

➢ **<u>قصور الأقناد ناقص الموجهات:</u>**

- إفراز الغونادوتروبينات منخفض للغاية.
- HMG هو الدواء الوحيد الفعال حيث يحتوي FSH–LH (LH< 3 IU/L).
- الكلوميفين سيترات غير فعال لأنها بحاجة لمحور وطائي نخامي مبيضي سليم.

➢ **<u>المقاومة أو فشل المعالجة بالكلوميفين سيترات:</u>**

- المقاومة (عدم وجود إباضة) او الفشل (عدم حدوث حمل).
- يحدث بشكل خاص عند مريضات المبيض متعدد الكيسات (LHمرتفع).

المقاومة للكلوميفين:

- نسبة الحدوث: 20%.

- التعريف: عدم حدوث إباضة بعد العلاج (100ملغ لمدة 5 أيام لمدة 3 دورات).
- الأسباب:

✓ فرط الأندروجين.

✓ البدانة.

✓ المقاومة الشديدة للأنسولين.

فشل المعالجة بالكلوميفين:

- عدم حدوث الحمل رغم التحريض بالكلوميفين.
- الأسباب:

✓ العمر النصفي الطويل والتأثير المضاد للأستروجين على بطانة الرحم والمخاط العنقي.

✓ نسبة إلقاح منخفضة.

✓ نسبة تعشيش متغايرة.

✓ قصور الجسم الأصفر.

2) فرط التحريض Superovulation

➢ **العقم غير المفسر:**

- الهدف هو زيادة نسبة الحمل في الدورة الواحدة.

➢ **الحقن داخل الرحم:**

- الدواء أكثر فعالية عند مشاركته مع الحقن داخل الرحم.
- نسبة النجاح: 17%.

3) تحريض المبيض الموجه ب IVF-ICSI

الهدف:

❑ الحصول على جريبات متعددة.

- ❑ الحفاظ على مستويات تحت العتبة لموجهات القند خلال فترة تشكيل الجريبات.

البروتوكول:

- ❑ مشابهات أو مضاهئات GnRH.
- ❑ FSH-LH.
- ❑ HCG.

المرضى المستهدفين:

1. قصور الأقناد ناقص الموجهات.
2. مرضى المبيض متعدد الكيسات غير المستجيبات على الكلوميفين.
3. الحقن داخل الرحم.
4. العقم غير المفسر.

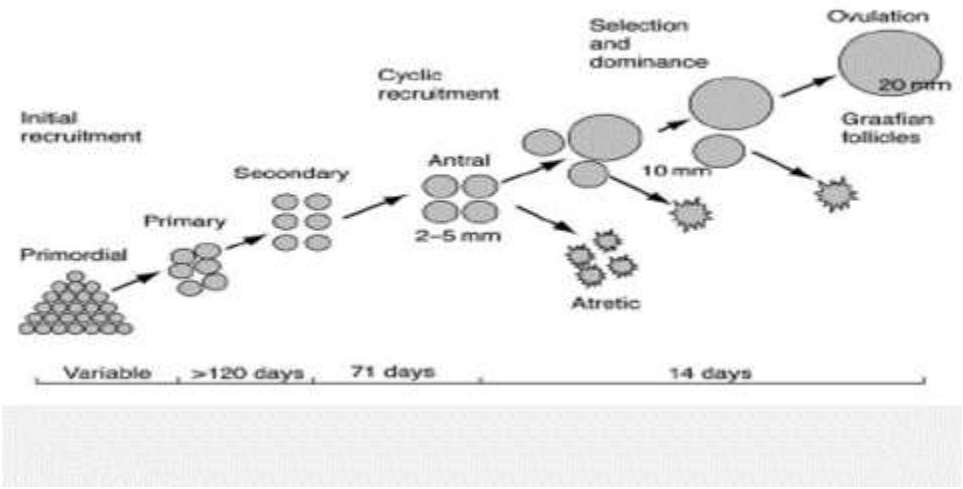
مضادات الاستطباب :

1. فرط الحساسية للأدوية.
2. الأورام: ثدي _ رحم _ مبيض_ نخامى_ وطاء.
3. ضخامة المبيض أو وجود كيسات(ليست في سياق PCO).
4. الحمل والإرضاع.
5. النزف النسائي مجهول السبب.

البروتوكولات:

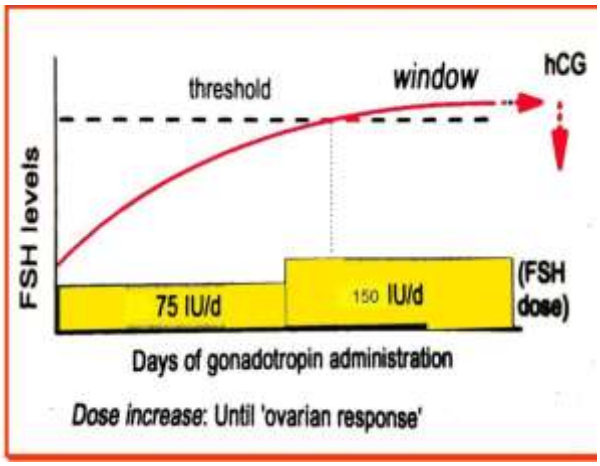
❑ جرعة البدء حسب:

- ✓ الهدف من التحريض: جريب واحد أو عدة أجربة.
- ✓ العمر.
- ✓ مشعر كتلة الجسم.
- ✓ المبيض متعدد الكيسات.
- ✓ مخزون المبيض.
- ✓ الاستجابة السابقة للتحريض.



الشكل 1 – 15 الآلية العامة لبروتوكولات تحريض الإباضة

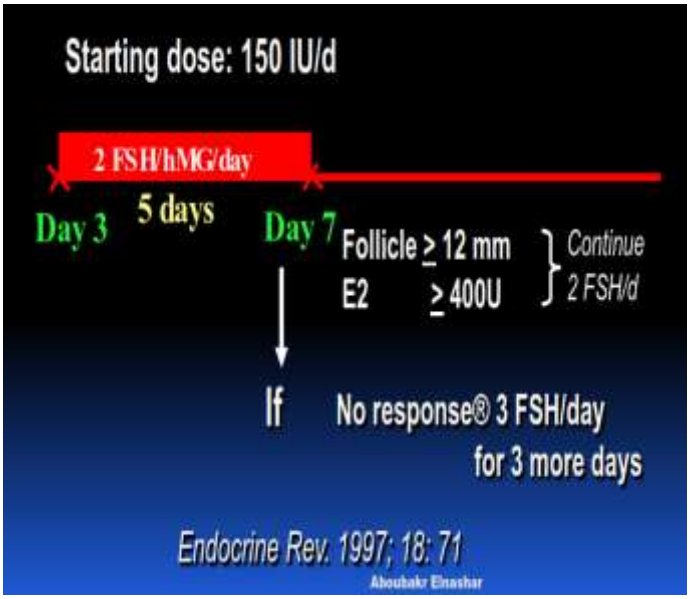
زيادة موجهة في تراكيز ال FSH بعد تحديد القيمة القاعدية.



الشكل 2 – 15 طريقة التحريض STEP –UP

CONVENTIONAL

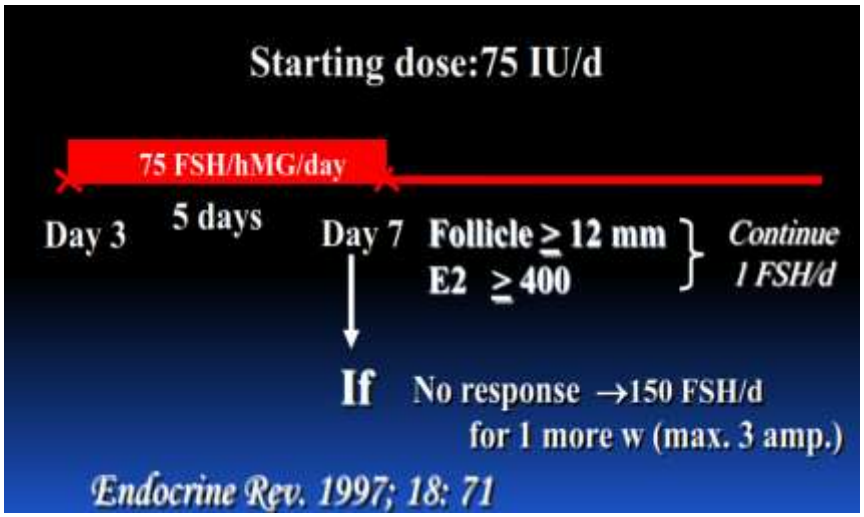
- جرعة البدء: 150 وحدة دولية.
- مدة جرعة البدء: 5 أيام.
- زيادة الجرعة: 75 وحدة دولية.
- يؤدي إلى: زيادة تكوين الجريبات وزيادة فرص حصول فرط الاستثارة.
- لم يعد قيد الاستخدام.



الشكل 3 – 15 بروتوكول التحريض CONVENTIONAL

LOW–DOSE

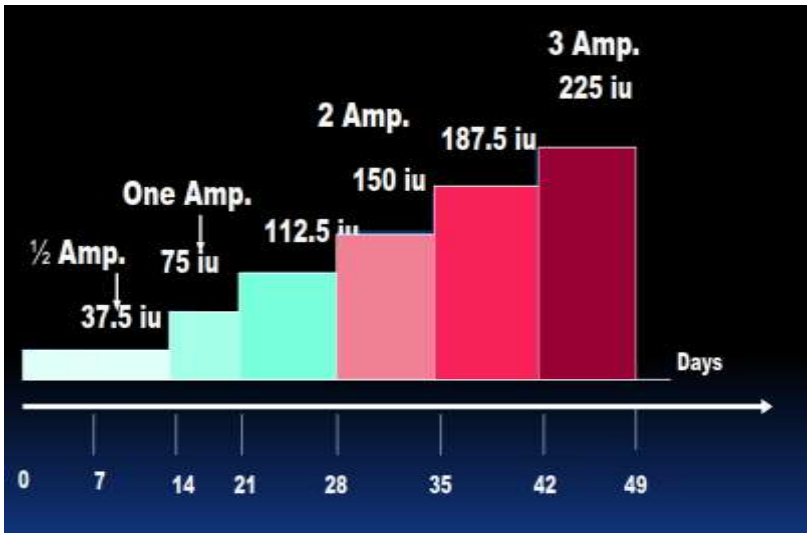
- جرعة البدء: 75 وحدة دولية.
- مدة جرعة البدء: 5–7 أيام.
- زيادة الجرعة: 150 وحدة دولية (زيادة 100%).
- الاستمرار على نفس الجرعة حتى الحصول على النتيجة المطلوبة.



الشكل 4 – 15 بروتوكول التحريض LOW–DOSE

CHRONIC LOW–DOSE

- جرعة البدء: 75–37.5 وحدة دولية.
- مدة جرعة البدء: 14 يوم.
- زيادة الجرعة: 37.5 وحدة دولية (زيادة 50%).



الشكل 5 – 15 بروتوكول التحريض CHRONIC LOW–DOSE

مراقبة التحريض:

1) الايكو المهبلي TVS

1) الإيكو القاعدي:

❖ اليوم الثاني أو الثالث للدورة:

✓ تحري وجود كيسة ملحقات: إذا كانت<30 ملم فإنها تنقص من الخصوبة.

✓ عدد الجريبات الغارية AFC: قبل البدء بالغونادوتروبينات.

2) مراقبات الإباضة:

❖ اليوم 5–7 من التحريض.

❖ استمرار المراقبة كل 2–3 أيام حتى الحصول على جراب>18 ملم.

معايير الإيكو المهبلي:

- سماكة البطانة الرحمية
  - ✓ السماكة< 6 ملم: لا يحدث حمل.
  - ✓ السماكة>9–10 ملم: فرص الحمل عالية.
- العدد والحجم

- ✓ قطر الأجربة>10 ملم: وجود احتمالية الحمل المتعدد.
- ✓ عدد الأجربة 1-2 مع قطر 18-20 ملم: إعطاء HCG.
- ✓ عدد الأجربة>3-4مع قطر>14-16ملم: إيقاف التحريض دون HCG.

2) مستويات الأستروجين

E2 Peak (pg/m)

الجدول 5 – 15 : مراقبة التحريض حسب مستويات الاستروجين

200>	نسبة حدوث الحمل قليلة
500-1500	المجال المثالي
1500-2000	خطورة عالية لحدوث فرط الاستثارة
2000<	لا يعطى HCG CANCELATION

النتائج:

1. الإباضة > 90%
2. الحمل 30-90%
3. الإسقاط 20-25%
4. التشوهات الخلقية: لا يوجد زيادة.

الاختلاطات:

1. الحمل المتعدد:

Low dose protocol>6%

Conventional protocol 36%

2. فرط استثارة المبيض:

Low dose protocol>1%

Conventional protocol 4.6%

3. سرطان الثدي والمبيض: لا زيادة.
4. رد فعل تحسسي موضعي.

المراجع :

1.Textbook of Assisted Reproductive Techniques .volume 2 clinical perspectives.Edited by DAVID K.GARDNER ,ARIELWEISSMAN ,COLIN M.HOWLES, ZEEV SHOHAM

2. Ovulation Induction Evidence Based Guidelines For Daily Practice .Edited by Ben J.Cohlen ,Evert J. P.VanSantbrink ,Joop S.E. Laven .

3. Step by Step Ovulation Induction .Second Edition ,Editor Suveen Ghumman MD FICOG FICMCH Senior consultant IVF and Reprodutive Medicine Unit Max Super SPEcialty Hospitals ,Panchsheel and Saket , New Delhi , India .

تعريف:

الحقن داخل الرحم هو اجراء يتم فيه معالجة النطاف ثم إعادة حقنها داخل تجويف الرحم مباشرة.

الاستخدام السريري:

يتم استخدام هذا الاجراء بناء على الفرضية التي تقترح أن وضع عدد كبير من النطاف داخل السبيل التناسلي مباشرة يعزز احتمالية الحمل

المتطلبات الاساسية لتطبيق ال IUI:

- دورات إباضية
- نفوذية أحد أنبوبي فالوب على الأقل أو كليهما
- حقن عدد كاف من الحيوانات المنوية المتحركة
- عدم وجود انتان فعال في عنق الرحم أو داخل الرحم أو الحوض.

استخداماته:

*نظراً لأنه يتم دون جماع فهذا الاجراء مفيد في حالات العجز الجنسي "مثل تشنج المهبل الشديد او العنانة وضعف القذف"

*كما يفيد هذا الاجراء في حالات العقم الناجمة عن العامل العنقي "مناعي الآلية أو بسبب الانتانات المنتقلة بالجنس" إذ يسمح بزيادة عدد النطاف الواصلة الى جوف الرحم مباشرة.

*حالات العقم غير المفسر

*حالات العقم الذكري خفيف الدرجة.

*الحالات الخفيفة من الاندومتريوز.

يعتمد معدل حدوث الحمل بعد الحقن داخل الرحم على مجمل العوامل الذكرية والانثوية والعوامل التقنية في اجراء هذا التداخل.

جمع الحيوانات المنوية ومعالجتها:

يتم أخذ عينة السائل المنوي بعد الامتناع عن الجماع لمدة 3 أيام ويتم جمع العينة في أنبوب عقيم لتقليل مخاطر الإصابة بالإنتان داخل الرحم.

معالجة النطاف:

من المهم فصل الحيوانات المنوية في السائل المنوي عن مفرزات البروستات والسائل المنوي الغنية بالبروستاغلاندينات والتي يمكن أن تسبب تقلصات رحمية أو حساسية مفرطة عند حقنها مباشرة في تجويف الرحم.

كما أن هذه المعالجة تزيد من تركيز النطاف الحيوية المتحركة وتركز العينة وتزيل الحطام الخلوي.

توجد طريقتان شائعتان لمعالجة النطاف:

1- swim up "السباحة للأعلى"
2- density gradient centrifugation "الطرد المركزي متدرج الكثافة"

لم تظهر المراجعة المنهجية للتجارب العشوائية فرقاً احصائياً مهماً في معدلات الحمل بين الطريقتين لكن بينت أن النسبة المئوية للحيوانات المنوية المتحركة التي تم استعادتها في الطريقة الثانية"طريقة الطرد

المركزي متدرج الكثافة" أعلى مما هي عليه في الطريقة الاولى لذا فضلت هذه الطريقة عند الذكور الذين يعانون من قلة عدد النطاف أو ضعف بالنطاف وحركيتها.

يتم تقييم قطرة صغيرة من العينة المعالجة قبل التلقيح للتأكد من أنه تم استعادة عدد كاف من النطاف المتحركة الفعالة.

الحد الادنى للحركة الكلية بعد الغسيل مختَلف عليه فعلى الرغم من نجاح حدوث الحمل عند اجراء ال IUI مع إجمالي عدد النطاف المتحركة أقل من 5 ملايين 'إلا أن العدد الموصى به والمرتبط بمعدلات حمل أعلى هو مابين 5_10 ملايين.

في حال كان التعداد أقل من 3_5 مليون نطفة متحركة فإن معدل الحمل سيكون<1% في كل دورة وفي هذه الحالات نتوجه للحق داخل سيتوبلاسما البويضة.

توقيت الحقن:

- يتم كشف ال LH في الدم قبل 36 ساعة من الاباضة وفي البول قبل 24ساعة منها.
- ممكن اخصاب البويضة خلال مدة أقصاها 24 ساعة بعد الاباضة.
- تستمر قدرة النطاف على الاخصاب حتى 48 ساعة من دخولها السبيل التناسلي الانثوي.
- يعتمد توقيت ال IUI بمراعاة هذه القيم دون وجود موعد محدد معتمد.

* في حال الدورات غير المحرضة "لم يتم اعطاء محرض إباضة": لا يتم تحريض الإباضة في حالات العقم الذكري أو الناجمة عن العامل العنقي وتشنج المهبل.

في هذه الحالة لابد من تحديد موعد الإباضة قبل اجراء الحقن بتقييم قيمة ال LH بالبول الصباحي.

بينت دراسات عشوائية عديدة أن مراقبة الإباضة بالإيكو المهبلي زادت معدلات الحمل.

* في حال الدورات المحرضة: يعتبر الكلوميفين سيترات هو الخط الاول في التحريض وفي حال فشله نلجأ للتحريض بالليتروزول أو حقن موجهات الاقناد اذ يعتبر الليتروزول مفضل على موجهات الاقناد نظراً لتكلفته الاقل وسهولة استخدامه وتقليل مخاطر الحمل المتعدد."

بينت التجارب العشوائية في حالات العقم غير المفسر تشابه نتائج التحريض بالكلوميفين مع نتائج التحريض بالليتروزول في احداث الحمل.

طريقة استخدامها:

الكلوميفين بجرعة 100 ملغ لمدة 5 ايام متتالية تبدأمن اليوم 3 أو 5.

الليتروزول بجرعة 5 ملغ لمدة 5 ايام متتالية من اليوم 3_7 من الدورة.

عمليات الحقن داخل الرحم

التجهيزات اللازمة:

1- عينة نطاف محضرة.
2- موسع سبيكيليوم.
3- سيرنغ معقم 1 cc مع كانيولا.
4- قثطرة للحقن مكونة من البولي ايتيلين معدة للاستخدام مرة واحدة.

تحضيرات المريضة:

تحديد وتعريف لبيانات كل من المريضة وعينة النطاف المقتطفة في المخبر والعيادة وهو شيء أساسي.

الصادات الوقائية ليست ضرورية.

التقنية:

نستخدم الحقن داخل الرحم لمرة واحدة في اليوم الذي يلي ذروة ال LH في البول.

مقارنة بين الحقن لمرة واحدة والحقن مرتين:

- الحقن لمرتين يترافق مع فائدة غير محددة وتزايد لزيارات المريض والتكلفة الاجمالية والتوتر والجهد المبذول
- وجدوا أن معدلات الحمل في دراسة راجعة ل 15 حالة أنها لا تتغير في كلتا الحالتين ولا يوجد اختلاف
- معدل الولادات الحية كان متشابهاً في كلا الحالتين

تفاصيل العمل:

- يجب أولاً أن نأخذ عينة نطاف مجمدة بشكل صحيح او طازجة ويتم معالجتها جيداً, وبمجرد ما تتم المعالجة جيداً يجب حينها الحفاظ على العينة بدرجة حرارة الجسم حتى يحين موعد الحقن.
- يجب أن تتجرد المريضة من الملابس وتأخذ وضعية الاضطجاع الظهري الموافق لوضعية تفتيت الحصيات.
- ويتوجب على المريضة مع وضعية انقلاب رحم أمامي أن تحافظ على المثانة ممتلئة كي تسهل تقويم الرحم

  وهذا غير مفيد بحالات الانقلاب الخلفي.
- نفتح السيرنغ العقيم 1cc ونسحب منه الهواء بمقدار 0.5 -0.3.
- نأخذ القثطرة الكليلة العقيمة أحادية اتجاه الحقن.
- نرتشف عينة النطاف مع الوسط المحتفظ فيها عبر السيرنغ العقيم وهذا الوسط لا يتجاوز حجمه (0.5مل) حيث يقي من حدوث منعكس رفض من العنق او حدوث تقلصات رحمية بعد حقن العينة داخل الرحم.
- نقوم بوصل السيرنغ عبر قثطرة الحقن المكونة من البولي ايتيلين بحجم 18 cm.

وهناك نوعين من القثاطر المتاحة :

الأولى قاسية نسبياً مع غمد أحادي وغير قابلة للانحناء أو الثني .

والثانية ثنائية الغمد مع غمد خارجي مرن والذي يحافظ على الانحناء وغمد داخلي طري جداً.

وفي دراسة تحليلية لـ6 حالات وجدوا أنه لا فرق بمعدلات الحمل والولادات الحية عند استخدام أي من القثطرتين

** لكن هناك عوامل أخرى مهمة تؤخذ بعين الاعتبار حيث أن القثطرة المرنة أقل رضاً للبطانة وأكثر تاقلماً مع شكل تجويف الرحم.

وفي حال كان هناك صعوبات بإدخال القثطرة ممكن أن نستعين بالايكو البطني مع مثانة ممتلئة.

** أما ميزة القثاطر القاسية أنها أسهل بالإدخال داخل الرحم حيث أنها لا تنحني ولكنها غير مريحة للمريضة وراضة للبطانة ولهذا تترافق مع نزف مهبلي أكثر.

- ندخل موسع الرحم من أجل رؤية أفضل لتجويف الرحم والعنق .
- بعد الحقن تصل النطاف بسرعة اقل من خمس دقائق لنفير فالوب .
- وهنا يجب أن نؤكد للمريضة بضرورة الاستلقاء بعد عملية الحقن بوضعية ترانديلبورغ المعاكسة لمدة عشر دقائق بعد الحقن.

حيث أنه في دراسة عشوائية وجدوا ان معدلات الحمل والاخصاب تكون اكبر عند من يستلقين فترة بعد عملية الحقن مقارنة بالذين يتحركون بسرعة بعد العملية.

**<u>العناية ما بعد العملية:</u>

- المريضة تستأنف نشاطها الطبيعي بعد العملية.
- زيادة الرطوبة بعد العملية سببها مخاط عنق الرحم الرخو والمائي وهذا لا يعني أن عينة النطاف قد رفضت للخارج ولهذا يجب طمأنة المريضة.
- قد يحدث ألم بطني أو عدم راحة وهنا نصف للمريضة اسيتامينوفين وقد يحدث بعض النزف.

- لا مشكلة بحدوث الجماع بعد العملية ان كان هناك رغبة بذلك.

ولكن في حال وجود الم حوضي بسبب تضخم المبيض الناجم عن التحريض بالكلوميفين او شادات الاقناد هنا يكون الجماع ممنوعاً.

- يجب اجراء اختبار حمل بعد أسبوعين من العملية.

وفي حال تلقي المريضة تحريض ب Bhcg هنا يجب اخبار المريضة بان اختبار الحمل سيبقى إيجابي 12 يوم بعد العملية.

- يترافق إعطاء البروجسترون المهبلي لدعم الطور اللوتيئيني بعد تحريض الاباضة او عمليات الحقن داخل الرحم مع معدلات ولادة حية اكبر مما هي عليه في حال عدم إعطائه.

و لا يتم استخدامه عادة بالدورات المحرضة بالكلوميفين ولكن يتم في حال كان الطور اللوتيئيني اقل من 10 أيام عند المريضة .

**الاختلاطات:

- انتان الطرق التناسلية العلوي وهو اختلاط نادر.
- ليس من الواضح زيادة نسبة حدوث الحمل الهاجر عند المريضات اللواتي لديهن عوامل خطر وتعرضن لعملية الحقن داخل الرحم عن غيرهن من النساء اللواتي لم يتعرضن للعملية ولديهم نفس عوامل الخطر.
- فرط استثارة المبيض هو اختلاط ناجم عن التحريض عادة بال Bhcg او شادات gnrh ونادراً ما يحدث مع التحريض بالكلوميفين.
- تزداد نسبة حدوث الحمل المتعدد مع التحريض بموجهات الأقناد، في حين أن التحريض بالكلوميفين سيترات يحمل خطراً منخفضاً.

**عدد مرات الحقن داخل الرحم :

- تنخفض معدلات حدوث الحمل بعد المرة الثالثة للحقن بغض النظر عن طريقة التحريض المستعملة.

- حسب توصيات الجمعية الأوروبية حالياً تقترح 3–6 مرات للحقن كحد أعلى وهذا يعتمد على سبب العقم.

الخلاصة والتوصيات:

- عملية الحقن داخل الرحم عبارة عن تقنية مهمة جداً للحصول على حمل عند الأزواج الذين يعانون من عسر وظيفة جنسية شديد.
- قد يكون مفيداً عند المريضات اللواتي لديهن عقم بسبب عنقي ولديهم على الأقل أحد الأنابيب نفوذ.
- عندما نجري العملية عند مريضة لديها دورة طبيعية وغير محرضة او محرضة بالكلوميفين او بالليترازول حينها نقترح استخدام شرائط كاشفة للإباضة من أجل تحديد موعد العملية بدقة.
- عند المريضات اللواتي لديهن بقصة العقم عامل ذكري بدرجة بسيطة او مرحلة مبكرة من الاندومتريوز او حالة عقم غير مفسر، حينها نلجأ للتحريض قبل عملية الحقن.
- نفضل الحقن لمرة واحدة عندمت تخضع المريضة للحقن داخل الرحم وذلك لأنه أقل تكلفة ويقلل زيارات المريضة، كما أنه يملك نفس الفعالية مقارنة بالحقن لمرتين.

المراجع

1. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, et al. Effect of vaginal lubricants on sperm motility and chromatin integrity: a prospective comparative study. Fertil Steril 2008; 89:375.

2. Boomsma CM, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. Cochrane Database Syst Rev 2019; 10:CD004507.

3. Cantineau AE, Janssen MJ, Cohlen BJ. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. Cochrane Database Syst Rev 2010; :CD006942.

4. Farhi J, Orvieto R, Gavish O, Homburg R. The association between follicular size on human chorionic gonadotropin day and pregnancy rate in clomiphene citrate treated polycystic ovary syndrome patients. Gynecol Endocrinol 2010; 26:546.

5. Ghosh C, Buck G, Priore R, et al. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. Fertil Steril 2003; 80:328.

6. Huang HY, Lee CL, Lai YM, et al. The impact of the total motile sperm count on the success of intrauterine insemination with husband's spermatozoa. J Assist Reprod Genet 1996; 13:56.

7. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, et al. Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. Reprod Biomed Online 2012; 25:278.

8. Lavie O, Margalioth EJ, Geva-Eldar T, Ben-Chetrit A. Ultrasonographic endometrial changes after intrauterine insemination: a comparison of two catheters. Fertil Steril 1997; 68:731.

9. Marshburn PB, Alanis M, Matthews ML, et al. A short period of ejaculatory abstinence before intrauterine insemination is associated with higher pregnancy rates. Fertil Steril 2010; 93:286.

10. Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. Fertil Steril 2003; 79 Suppl 3:1625.

11. NIH/NICHD Reproductive Medicine Network. Fertility and Infertility Branch, Eunice Kennedy Shriver. Effect of letrozole versus clomiphene on live birth in women with anovulatory infertility due to PCOS: a randomized double-blind multicenter trial. Fertil Steril 2013; 100:S51.

12. Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodríguez-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husbands: a systematic review of the literature. Fertil Steril 2004; 82:17.

13. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. Fertil Steril 2010; 94:888.

14. Pasqualotto EB, Daitch JA, Hendin BN, et al. Relationship of total motile sperm count and percentage motile sperm to successful pregnancy rates following intrauterine insemination. J Assist Reprod Genet 1999; 16:476.

15. Saleh A, Tan SL, Biljan MM, Tulandi T. A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. Fertil Steril 2000; 74:509.

16. Tonguc E, Var T, Onalan G, et al. Comparison of the effectiveness of single versus double intrauterine insemination with three different timing regimens. Fertil Steril 2010; 94:1267.

17. van Weert JM, Repping S, Van Voorhis BJ, et al. Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta_analysis. Fertil Steril 2004; 82:612.

18. Wainer R, Albert M, Dorion A, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. Hum Reprod 2004; 19:2060.

مقدمة :

–الإخصاب خارج الجسم أو الإخصاب في الزجاج أو مايعرف عامة بطفل الانبوب ivf , هو عملية يتم من خلالها إخصاب البويضة بواسطة الحيوانات المنوية خارج الجسم : في المختبر .

– هو سلسة من الإجراءات التي تتضمن إخصاباً خارج الجسم للأمشاج , نقوم به بتحريض المبيض للإناث لتكوين البويضات , استرجاع البويضات , التلقيح في المختبر ونقل الأجنة الناتجة إلى الرحم .

***تاريخ طفل الأنبوب :**

أول حمل ناتج عن تلقيح بويضة بحيوان منوي خارج الجسم في المختبر كان في عام 1978 ومنذ ذلك الوقت والدراسات لازالت تتقدم

في عام 2010 استلم Sir Edward جائزة نوبل عن جهوده في تطوير الإخصاب في الزجاج.

وفي عام 2014 أنجبت لويس يراون أول توأم عن طريق طفل الأنبوب .

دواعي استخدام IVF :

– **أسباب أنثوية** :مشاكل أنسداد قناتي فالوب أو استئصال البوق بسبب الحمل خارج الرحم أو موه البوق .

– انتباذ بطانة الرحم .

–مشاكل الإباضة مثل المبيض متعدد الكيسات .

–الأجسام المضادة التي تؤثر على كل من البيوض والحيوانات المنوية .

- **أسباب ذكرية :** عيوب في كمية أو جودة الحيوانات المنوية .

- عدم قدرة الحيوانات المنوية على اختراق مخاط عنق الرحم .

- عدم وجود حيوانات منوية في السائل المنوي .

- **التشخيص الجنيني** : التشخيص الجيني قبل الزرع **Preimplantationgenetictest**لاستبعاد الاضطرابات الوراثية , يمكن إجراء اختبار PGTللكشف عن اختلال الصيغة الصبغية أو اضطرابات أحادية الجين (جين واحد) او الاضطرابات الوراثية مثل التليف الكيسي والثلاسيميا.

-تحديد جنس الجنين وتنظيم الأسرة .

- **استبعاد الاضطرابات المتعلقة بالمتقدرات** :يتم تخصيب كلتا البويضتين (بويضة الأم + بويضة المتبرعة) ويتم نقل الحمض النووي من البويضة المخصبة للأم إلى البويضة المانحة المخصبة ، والتي تمت إزالة الحمض النووي المتبرع منه.

- **مجهول السبب** :بعد عام كامل من الجماع الغير محمي مع عدم وجود سبب واضح للعقم الذي لم يستجيب على العلاجات الأقل تكلفة .

- **الموانع النسبية لإجراء طفل الأنبوب :**

المريضات اللواتي يعانون من أمراض مصاحبة كبيرة مثل أمراض القلب أو الرئة قد لايتمتعون بصحة جيدة بما يكفي للخضوع لتحفيز المبيض واسترجاع الخلايا على الرغم من أن الإجراء بسيط وقليل الغزو .

المريضات اللواتي يعانين من السمنة المفرطة BMI >45 يتعرضن لاختلاطات تخديرية أكبر وبالتالي عدم القدرة على قطف واسترجاع البيوض .

- **العوامل المؤثرة على نجاح طفل الأنبوب :**

-**عمر المتبرعة بالبويضة** : كلما زاد عمر المتبرعة كلما قلت نسبة النجاح خاصة عمر أكبر من 40 , وذلك بسبب نقص استجابة المبيض للموجهات القندية وبالتالي نقص عدد البيوض المناسبة لإجراء ال ivf بالإضافة لنقص جودة البيوض وتقص قدرتها على التعشيش .

أيضاً زيادة نسبة الإجهاض والاضطرابات الصبغية مع زيادة عمر الأم .

- **نقص مخزون المبيض** :تقل نسبة نجاح طفل الأنبوب كلما نقص مخزون المبيض .
- **موه البوق** : أثبتت الدراسات أن وجود موه البوق يؤثر سلبا على نجاح طفل الأنبوب حيث السائل الموجود مليء بالمواد الكيميائية والاندوتوكسيناتوالسيتوكينات التي تؤثر سلباً على التعشيش وبالتالي التوصيات الحديثة باستئصال الأبواق المستسقية بالتنظير قبل إجراء طفل الأنبوب .
- التدخين : يؤثر التدخين سلباً على نجاح طفل الأنبوب كما يؤثر على الصحة بشكل عام.
- **الأورام الليفية** : تؤثر الأورام الليفية حسب موقعها حيث الأورام تحت البطانة تؤثر سلباً على فرص نجاح طفل الأنبوب بينما الأورام المصلية ليس لها أي تأثير , تأثير الأورام ضمن العضلية غير معروف حتى الآن .
- **الأندومتريوز والكيسات الأندومتريوزية** : يفضل عدم استئصال الكيسات الغير عرضية حيث الجراحة قد تؤثر سلباً على مخزون المبيض ولا تحسن نتائج طفل الأنبوب بشكل عام .
- **سوابق حمل طبيعي** : تزيد نسبة نجاح طفل الأنبوب بوجود حمل طبيعي سابق بينما لاتقل نسبة النجاح بوجود قصة إجهاض سابق .
- **دورات طفل أنبوب السابقة** :تزيد نسبة نجاح طفل الأنبوب بكل مرة حيث يتم تفادي الأخطاء في الدورات السابقة حتى الدورة الرابعة .
- **البدانة** : تقل نسبة النجاح كلما زادت البدانة وزادت نسبة ال BMI>30.

- **مخاطر طفل الأنبوب :**

المخاطر المتعلقة بالحمل نفسه , الحمل المتعدد , التكلفة العالية و OHSS

إن معدل المراضة والوفيات المرتبط بطفل الأنبوب قليل نسبياً , المخاطر متعلقة بتحريض الإباضة واسترجاع البيوض حيث تعتبر متلازمة فرط استثارة المبيض هي الأخطر .

بالإضافة ل الإنتان , النوف داخل البطن , انفتال الملحقات , رد الفعل التحسسي والمخاطر التخديرية .

متلازمة فرط استثارة المبيض : هي إحدى المضاعفات التي قد تهدد الحياة نتيجة لتحريض الإباضة باستخدام موجهات القند الخارجية , تشمل أكثر المظاهر خطورة زيادة كبيرة في حجم المبيض وظهور جريبات متعددة , زيادة في كثافة الدم , تراكم السوائل في جوف البطن (حبن) ونادراً ماتؤدي هذه التغيرات إلى الفشل الكلوي , صدمة نقص الحجم , نوبات الانصمام الخثاري , متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ونادراً الموت .

تحدث المتلازمة بالشكل الخفيف لدى حوالي 25% من المرضى بينما يرتبط الشكل الحاد بحوالي 0.1 – 0.2 % .

تطهر الأعراض السريرية عادة بعد 5–10 أيام من الجرعة الأولى من محرض الإباضة GnRh وهرمون HCG .

- **التقييم الأساسي :**

1- تحليل السائل المنوي .

2- Tsh – Prolactin – Fsh – Lh– E2

3- تصوير ظليل للرحم + تنظير بطن .

4- إيكو مهبلي .

- **خطوات طفل الأنبوب :**

1- تثبيط المحور النخامي المبيضي ثم تحريض المبيض .

2- استرجاع البويضات وجمع الحيوانات المنوية .

3- الإخصاب في الزجاج أو المختبر .

4- نقل الأجنة إلى الرحم .

- **محفزات الإباضة :**

يتم الحكم على الجريبات بأنها ناضجة (جريبان أو أكثر بقطر متوسط يبلغ 18 ملم أو أكثر ومستوى استراديول في الدم يبلغ 200 بيكوغرام / مل [734 بمول / لتر] لكل جريب سائدة).

Hcg

rHcg أو المؤتلف 250 ميكروغرام

uHcg أو البولي 5000 إلى 10000 وحدة دولية

منبهات GnRH بجرعة 1-4

جرعة وحيدة أو جرعتين بفاصل 12 ساعة.

- **قطف البيوض :**

التوقيت : بين 34 _ 36 ساعة من حقن HCG

الإجراء : تحت التركين العام يمكن الدخول بابرة البزل عبر المهبل عبر رتج دوغلاس بتوجيه صدوي بالامواج فوق الصوتية.

التكنيك :يتم سحب (إزالة) البويضات من الجريبات من خلال إبرة موصولة بجهاز شفط.

- كلما كان عدد البيوض المسترجعة أكبر كلما كانت فرصة الحصول على أجنة أكبر (حتى 15).
- بعد استخراج البويضات يتم فحصها للتأكد من نضجها وجودتها .
- توضع البويضات الناضجة في وسط زرع خاص وتنقل إلى حاضنة لانتظار الإخصاب بواسطة الحيوانات المنوية .
- مخاطر إجراء قطف البيوض : خطر منخفض لحدوث نزيف داخل الصفاق أو من المبيض , خطر ضئيل لأذية الإبرة للمسالك البولية أو الجهاز الهضمي .

- **جمع النطاف :**

- يطلب من الشريك إعطاء عينة من الحيوانات المنوية قبل الإخصاب بمدة لا تتجاوز 60-90 دقيقة .
- يمكن الحصول على الحيوانات المنوية من الخصية أو البربخ أو الأسهر من الرجال الذين يكون السائل المنوي خاليًا من الحيوانات المنوية إما بسبب انسداد أو نقص في الإنتاج.
- الامتناع لمدة 3-4 أيام.

- **الإخصاب :**

- يتم تحضين كل بويضة مثطوفة مع (1000-50000) حيوان منوي متحرك لمدة 15/12 ساعة , في الحالات التي يعجز فيها الالقاح العفوي في الزجاج نلجأ إلى ال ICSI .
- يتم تأكيد إخصاب البويضة من خلال مشاهدة طليعة نواتين داخل البيضة الملقحة بعد حوالي 18 ساعة من الالقاح أو الحقن المجهري.
- تنقسم الخلايا الفردية في كل جنين كل 12 إلى 14 ساعة ، بحيث يصل الجنين إلى ثماني خلايا تقريبًا بحلول 72 ساعة بعد استرجاع البويضة.
- الأجنة بين اليومين 2 و 4 "cleavage stage embryos", في اليوم الخامس يحدث التفقيس وعندها تدعى الاجنة
- blastocyst stage embryoيتوقع الانغراس بحلول اليوم السابع، لذلك يجب أن يتم نقل الاجنة قبل هذا الوقت .
- **Hatching**"التفقيس" هي عملية طبيعية يتم فيها تمدد خلايةالتويتة فتخترق المنطقة الشفافة في نهاية المطاف من أجل الزرع على سطح بطانة الرحم (بطانة الرحم).
- **Assissted hatching**الفقس المساعد في اليوم الثالث ميكانيكيًا أو كيميائيًا (يفقس الجنين بعد يوم واحد) . قد تؤدي هذه العملية إلى تحسين النسبة المئوية للأجنة التي يتم زرعها في حالات محددة مع تشخيص سيئ (على سبيل المثال : النساء الاكبر سنا ونوعية الاجنة الضعيفة، واكثر من محاولتين فاشلتين للاخصاب المساعد.
- يتم اختيارالأجنة للنقل إما عن طريق التصنيف المورفولوجي أو نتائج الاختبارات الجينية السابقة للانغراس (الاختبار الجنيني قبل الزرع، إذا تم إجراؤها).

- الحفظ بالتبريد – يمكن حفظ الأجنة الزائدة (بخلاف تلك التي يمكن نقلها بأمان) بالتبريد لاستخدامها في المستقبل.

- **نقل الأجنة :**

- يمكن إجراء نقل الأجنة في اليوم الثاني أو الثالث أو الخامس بعد الإخصاب.
- يتم سحب واحد أو أكثر من الأجنة المعلقة في قثطرة من وسط المزرعة إلى قثطرة نقل (أنبوب طويل ورفيع معقّم مع حقنة في أحد طرفيه).

–يوجه الطبيب بلطف طرف قثطرة النقل عبر عنق الرحم ويضع السائل الذي يحتوي على الأجنة في تجويف الرحم على بعد 2 سم من القعر بتوجيه صدوي بالايكو البطني.

*** عدد الأجنة التي يجب نقلها :**

متعلق بالعمر وجودة الجنين :

- 2 = 35>
- 3–2 = 37–35
- 4–3 = 40–38
- 40< = يمكن ان ننقل حتى 5 اجنة

- بالنسبة للمرضى الذين خضعوا لدورتين أو أكثر من دورات التلقيح الصناعي الفاشلة ، أو سوء التشخيص ، يمكن إضافة المزيد من الاجنة بناءً على الحكم السريري.

- **دعم الطور اللوتيئيني :**

- تبدأ مكملات البروجسترون عمومًا في يوم استرجاع البويضات و في وقت نقل الجنين .
- إعطاؤه حتى إجراء اختبار حمل إيجابي أو سلبي أو حتى نهاية الثلث الأول من الحمل.
- البروجسترون العضلي (هرمون البروجسترون في الزيت) ومستحضرات البروجسترون المهبلية المختلفة (التحاميل ، الأقراص ، الهلام ، أو الحلقة) فعالة بنفس القدر ؛ كما يبدو أن هرمون البروجسترون الفموي أقل فعالية .

- **نسبة نجاح طفل الأنبوب :**

- **عمر الأم** :أقل من 35 سنة (41-43٪).
- بين 35-37 سنة (33-35٪).
- بين 38-40 سنة (23-27٪).
- بعد 41 سنة (13-18٪).
- **احصائيات أخرى** :تكرار أربع تجارب: نسبة النجاح (70-80٪).
- التكرار بعد ثلاث تجارب: نسبة النجاح (60-65٪).
- إذا تم نقل أربعة أجنة فإن نسبة النجاح تصبح 40٪.
- إذا كانت الأجنة الثلاثة تنقل النسبة 35٪.
- إذا تم نقل اثنين من الأجنة
- النسبة المئوية 25٪.
- يحمل جنين واحد نسبة نجاح 17٪.
- **عوامل أخرى** :زيادة عدد الأجنة المنقولة يزيد معدل النجاح ولكن يزيد خطر الحمل المتعدد ويزيد الإجهاض .
- جودة البويضات والحيوانات المنوية.
- عدد ونوعية الأجنة .

- **أشكال أخرى لطفل الأنبوب :**

- GIFT :يتم نقل الأمشاج (البويضة والحيوانات المنوية) إلى قناة فالوب للمرأة بدلاً من رحمها ، ويتم الإخصاب في الأنابيب بدلاً من الزجاج.
- ZIFT :يتم نقل البيضة الملقحة او التويتة الى قناة فالوب للمراة بدلا من رحمها ، يتم الاخصاب في الزجاج.
- كلاهما يشكل أقل من 1٪ من عمليات التلقيح الاصطناعي التي يتم إجراؤها في جميع أنحاء العالم.

المراجع

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Hum Reprod 2017; 32:1786.

2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2020; 113:533.
3. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. Lancet 1976; 1:880.
4. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet 1978; 2:366.
5. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2018. MMWR Surveill Summ 2022; 71:1.
6. Dupree JM, Levinson Z, Kelley AS, et al. Provision of Insurance Coverage for IVF by a Large Employer and Changes in IVF Rates Among Health Plan Enrollees. JAMA 2019; 322:1920.
https://www.uptodate.com/contents/7404/print
20/32

6/19/22, 7:52 PM 7404
7. Roth A. (Queer) Family Values and "Reciprocal IVF": What Difference Does Sexual Identity Make? Kennedy Inst Ethics J 2017; 27:443.
8. Center for Assisted Reproduction. Texas. United States. www.effortlessivf.com/lgbt (Access ed on October 31, 2018).
9. Buster JE. Embryo donation by uterine flushing and embryo transfer. Clin Obstet Gynaecol 1985; 12:815.
10. Bustillo M, Buster JE, Cohen SW, et al. Nonsurgical ovum transfer as a treatment in infertile women. Preliminary experience. JAMA 1984; 251:1171.
11. Gorman GS, Grady JP, Ng Y, et al. Mitochondrial donation--how many women could benefit? N Engl J Med 2015; 372:885.
12. Craven L, Tuppen HA, Greggains GD, et al. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. Nature 2010; 465:82.
13. Tachibana M, Sparman M, Sritanaudomchai H, et al. Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells. Nature 2009; 461:367.
14. Chinnery PF. Mitochondrial Replacement in the Clinic. N Engl J Med 2020; 382:1855.
15. Dyer C. UK is set to allow mitochondrial donation after MPs vote in favour. BMJ 2015;

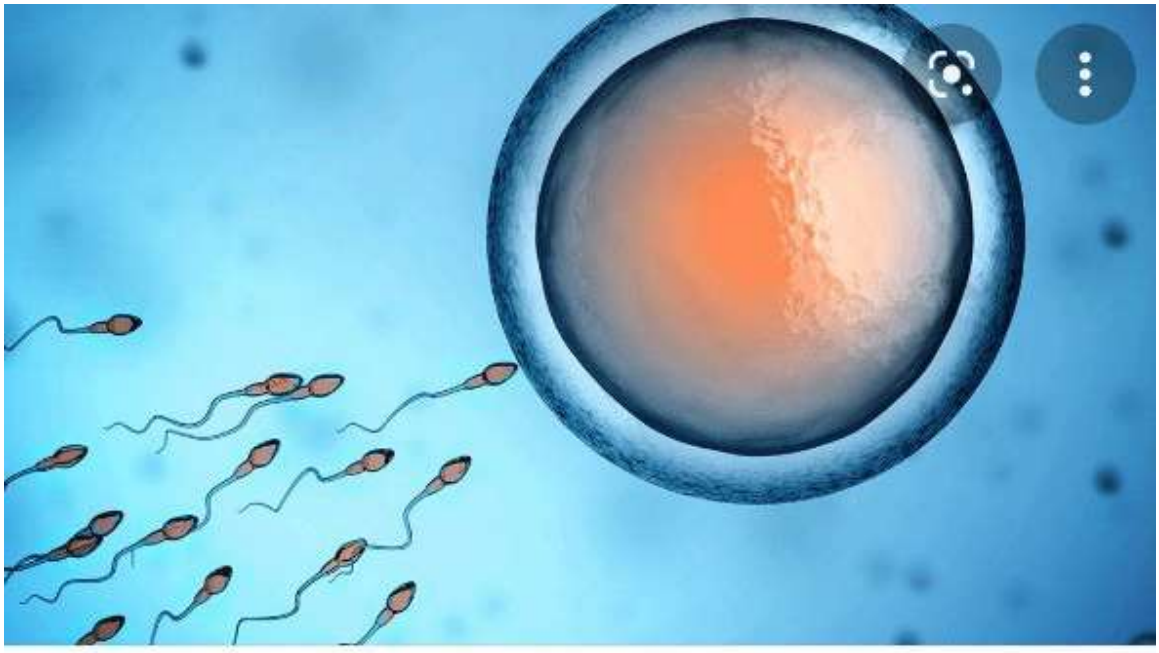
مقدمة

- قبل أن تتمكن النطفة من إخصاب البويضة يجب أن يلامس رأس النطفة

الطبقة الخارجية للبويضة وتخترق جميع الطبقات.

أحياناً ولعدة أسباب لا تتمكن النطفة من اختراق الطبقة الخارجية للبويضة:

- في هذه الحالات نحتاج لإجراء يسمى حقن النطاف ضمن الهيولى ICSI.
- خلال هذا الاجراء يتم حقن نطفة واحدة بشكل مباشر ضمن هيولى البويضة.



الشكل 18.1 ملامسة رأس النطفة للطبقة الخارجية للبويضة

مقارنة بين ال IVF و ال ICSI

يوضح الجدول 18.1 مقارنة بين ال IVF و ال ICSI

الجدول 18.1 مقارنة بين ال IVF و الICSI

من حيث الاستطباب:	من حيث التقنية:
IVF يستخدم غالباً في حالات العقم لأسباب أنثوية كانسداد البوقين أو استئصالهما أو ربطهما. يستخدم كخيار علاجي في حالات العقم غير المفسر عندما تكون معايير السائل المنوي لدى الزوج طبيعية.	IVF يتم وضع 50 ألف نطفة أو أكثر بجوار البويضة ويحدث الإخصاب عندما تدخل إحدى النطاف إلى هيولى البويضة.
ICSI يستخدم عندما تكون معايير السائل المنوي عند الزوج دون المستوى الأمثل.	في ال ICSI يتم استخدام إبرة رفيعة تدعى الماصة المجهرية لحقن نطفة واحدة داخل هيولى البويضة بشكل مباشر.

الاستطبابات

1. قلة شديدة في عدد النطاف لدى الشريك الذكر بحيث لا يمكن إجراء IVF أو IUI (أقل من 5 مليون\مل).
2. حركة النطفة غير طبيعية أو تشوه في شكل النطفة.
3. عدم قدرة النطفة على الارتباط بالبويضة (عيب في الجسيم الطرفي).
4. انسداد في الأقنية التناسلية الذكرية.

5. فشل IVF سابق بغض النظر عن حالة النطفة.
6. استخدام البيوض الهرمة في الإخصاب لدى السيدات الكبيرات في السن.
7. استخدام بيوض مجمدة سابقاً.

عموماً إن العامل الذكري هو العامل الأساسي لاستطباب ال ICSI حيث أن:

- ال ICSI هو الطريقة الفعالة لتحسين الخصوبة لدى الرجال الذين لديهم معايير السائل المنوي دون المستوى الأمثل.
- إن قدرة الحقن المجهري على السماح لأي نوع من النطاف بتخصيب البويضات جعلت منه العلاج الأكثر نجاحا للعقم الذكري.
- في الأزواج الذين يعانون من عقم ذكري تمت ملاحظة معدلات إخصاب تصل الى 80 % ومعدلات حمل تصل الى 40 % باستخدام ال ICSI.

تقييم ما قبل العلاج

- تقييم شامل للشريك الذكر بما في ذلك تحليل السائل المنوي وإجراء استشارة بولية.
- بالنسبة للذكور الذين لديهم قلة نطاف شديدة أو فقد نطاف يوصى بإجراء اختبارات إضافية (تحري أضداد النطاف، اختبار اختراق النطاف، اختبار التورم التناضحي (الذي يستخدم لقياس السلامة الهيكلية للغشاء الهيولي للنطفة)، مقايسة تفاعل الجسيم الطرفي ....)
- تحري وجود الداء الليفي الكيسي لدى المرضى الذين لديهم فقد نطاف بسبب غياب أو ضمور الأسهر (وهو العامل الوراثي الأشيع لفقد النطاف).
- توصي الجمعية الأمريكية للطب التناسلي ASRM بإجراء تنميط نووي للرجال الذين يعانون من فقد النطاف غير الانسدادي أو قلة النطاف الشديدة (أقل من 5 ملايين نطفةامل).

- حيث وجد حذف دقيق للصبغي Y لدى 10–15 % من الرجال الذين يعانون من فقد النطاف وهذا يزيد خطر حدوث الاسقاطات والتشوهات الخلقية وفي حال نجاح الحمل فإن أبناءهم سيرثون هذا الحذف الصغير وبالتالي يكونون معرضين لخطر العقم أيضاً.

الشكل 18.2 خطوات إجراء الحقن المجهري داخل هيولى البويضة

رشف النطاف

- ✓ عادة يتم الحصول على النطاف من السائل المنوي الذي يتم قذفه.
- ✓ ولكن الاسترداد الجراحي للنطاف من الخصيتين أو من الجهاز التناسلي هو علاج فعال للرجال الذين يعانون من فقد النطاف الانسدادي أو حتى غير الانسدادي (مثل مرضى كلاينفلتر)أو ضعف القذف أو المرضى الذين يعانون من مضاعفات علاج السرطان.
- ✓ لا توجد أدلة كافية لأفضلية طريقة استخراج النطاف لكن يفضل استخراج النطاف من البربخ على استخراجها من الخصية إذا كان ذلك ممكناً لانخفاض خطر حدوث المضاعفات كأذية النسيج الخصيوي.
- ✓ يمكن تجنب الرشف المتكرر للنطاف عن طريق الحفظ التقليدي بالتبريد إذا تم الحصول على أعداد كافية من النطاف.

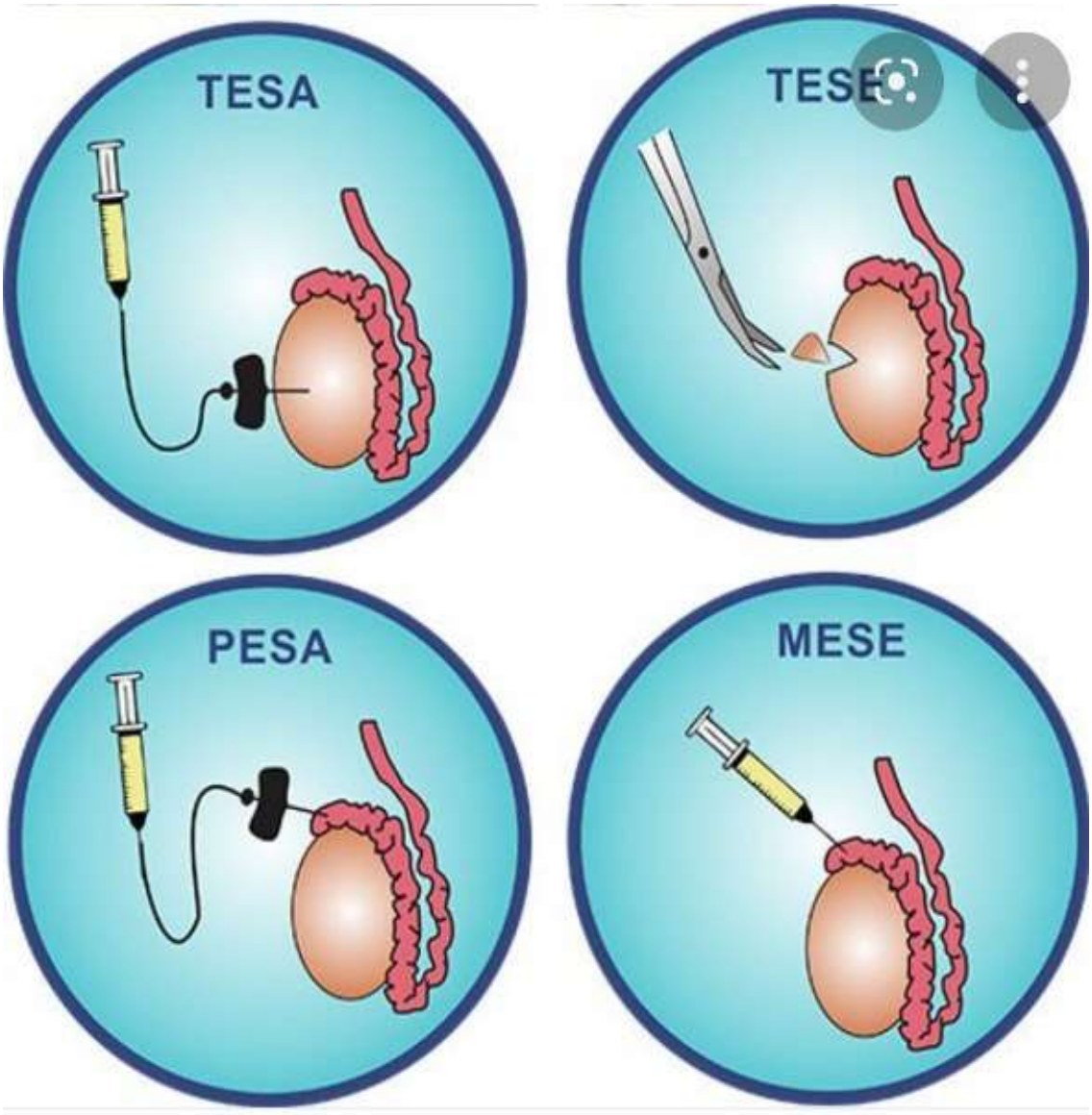
آليات الحصول على النطاف:

i. **TESE**(testicular sperm extraction) وهي استخراج النطاف من الخصية عن طريق الخزعة.

ii. **TESA**(percutaneous testicular sperm aspiration) وهي الحصول على النطاف من الخصية عن طريق الشفط بالإبرة الدقيقة.

iii. **PESA**(percutaneous epididymal sperm aspiration)و تعني الحصول على النطاف من البربخ عن طريق الجلد.

iv. **MESE** (microsurgical epididymal sperm aspiration) وتعني الحصول على النطاف من البربخ بالجراحة المجهرية.



الشكل 18.3 آليات الحصول على النطاف

اختيار النطاف :

- إن اختيار النطاف الطبيعية القابلة للحياة عامل هام لنجاح ال ICSI.
- إذا كانت النطاف المستخدمة لها شكل وحركة طبيعية ظاهرياً فإن احتمال الاخصاب وتطور الجنين يكون أعلى.

عوامل تؤثر على نجاح العملية الحقن المجهري:

- الأشكال الطبيعية، العامل الأهم بالمطلق.
- ضعف الحركة، يرتبط بانخفاض احتمال نجاح الاخصاب باستخدام ال ICSI.
- استخدام النطاف ذات المريكز التالف يؤدي إلى شذوذات في الانقسام وهذا ما يشاهد في النطاف التي تكون ضعيفة الحركة التقدمية.
- النطاف ذات القدرة الجيدة على الارتباط بحمض الهيالورونيك والتي تُحدد عن طريق مستقبلات معينة موجودة في الغشاء الهيولي للنطاف تترافق مع نسبة نجاح أعلى للحقن المجهري.

ملاحظة هامة!

الحقن المباشر للنطاف يتجاوز الانتقاء الطبيعي وبالتالي يمكن أن يؤدي لإدخال جينوم أب معيب

قطف البويضات

يتم الحصول على البويضات بنفس الطريقة المستخدمة في الIVF سنذكرها باختصار:

أولاً: تحريض المبيض :وأهم أسسه :

- ✓ تصوير بدئي في اليوم الثاني أو الثالث من الدورة الطمثية يشمل المبيضين والبطانة الرحمية.
- ✓ البدء بالتحريض من اليوم الخامس وذلك حسب البروتوكول المناسب للحالة.
- ✓ تفجير الإباضة عندما نحصل على الأقل على جريبين بقطر 18 ملم أو أكبر.

ثانياً: قطف البيوض:

- ✓ يتم بشكل موجه بالتصوير الصدوي بعد 36 –34ساعة من حقن ال HCG.

- ✓ ويتم تحت التركين العام حيث يمكن الدخول بإبرة البزل عبر المهبل عبر رتج دوغلاس.
- ✓ ويتم قطف البويضات من الجريبات الناضجة من خلال إبرة موصولة بجهاز شفط.

ثالثاً: حضن البيوض:

- ✓ إن البويضات المقطوفة تحتاج إلى التجهيز قبل الالقاح.
- ✓ حيث توضع البويضات في وسط زراعة مناسب وبدرجة حرارة 37 وحموضة ثابتة ومضبوطة وتحضن ل 6-2 ساعات قبل الالقاح.
- ✓ يتم فحص البويضات للتأكد من نضجها واكتمالها وتكون في مرحلة الانقسام المنصف الثاني.
- ✓ ويجرى الإلقاح عند ظهور الجسيم القطبي الأول.

رابعاً: نقل المضغة:

- ✓ يتم نقل المضغة في اليوم الثالث أو الخامس من الإلقاح الى التجويف الرحمي على بعد 2 سم من القعر بتوجيه صدوي بالإيكو البطني.
- ✓ يكون عدد الأجنة المنقولة متعلقاً بعمر الأم وجودة الأجنة ويتراوح من 2-5 أجنة.

المتابعة

- ✓ يتم دعم الطور الأصفري ب200 ملغ بروجسترون مهبلي ثلاث مرات يومياً بدءاً من يوم قطف البويضات وحتى 8 أسابيع حملية ويوقف قبل ذلك في حال التأكد من فشل التعشيش وذلك عندما نحصل على اختبار الحمل سلبي.

التقنية:

- تتطلب التقنية استخدام أدوات خاصة متطورة وطبيب أجنة مدرب.
- يجب الحفاظ على درجة حرارة ودرجة حموضة ثابتتين لتجنب تعطل المغازل والحفاظ على التوزيع الطبيعي للصبغيات.
- نستخدم مجهر مع بصريات عالية الجودة للحصول على أدق رؤية للأمشاج والأدوات.
- يجب وضع المجهر على طاولة مضادة للاهتزاز ضمن منطقة هادئة في المختبر ويجب أن يكون مزوداً بأنظمة ذات محاقن دقيقة.
- يتم اختيار النطاف ذات الحركة التقدمية والشكل الطبيعي وتُمتص لداخل الإبرة الحاقنة.
- بعد حضن البويضات توضع كل بويضة في طبق بيتري خاص، وتحت المجهر يتم دفع رأس الإبرة الحاقنة تحتوي على النطفة المختارة بلطف عبر المنطقة الشفيفة إلى داخل هيولى البويضة، في أثناء ذلك تكون البويضة مثبتة على إبرة حاملة.

نتائج ما بعد الحقن

- معدل نجاح الانغراس في أجنة ال ICSI أقل بالمقارنة مع أجنة ال IVF بسبب الطبيعة الغازية لهذا الاجراء.
- لدى أجنة ال ICSI معدل أعلى لحدوث التشوهات الهيكلية (لاسيما الإحليل التحتي) لذلك عرضت بعض الدراسات أخذ خزعة مشيمية أو بزل السلى لجميع حالات الحمل بعد الحقن المجهري.
- تنشأ المخاطر المحتملة من الانتقاء علاجي المنشأ وليس الطبيعي للبويضات والنطاف والمخاوف الفنية المتعلقة بالأجراء نفسه (حقن الملوثات، شذوذ في العمليات الوراثية الطبيعية)
- الحقن المجهري يزيد من خطر حدوث حمل توءمي والمشيمة أحادية الكوريون (تفسير ذلك يعود لانقسام كتلة الخلايا الجنينية الداخلية وذلك بسبب الفتحة الاصطناعية الناجمة عن إجراء الحقن المجهري بحد ذاته، أي أن ذلك يحدث بسبب آلية إجراء ال ICSI)

- تم متابعة الاطفال المولودين لمدة 22 عام وكانت النتائج النفسية ومراحل البلوغ والفحص العصبي ومعدلات الجراحة متشابهة مع اطفال ال IVF.

أسئلة:

1) هل نتائج ال ICSIأفضل في حالات فقد النطاف الانسدادي أم غير الانسدادي؟

معدل الإخصاب في فقد النطاف غير الانسدادي أقل بكثير مما هو عليه في فقد النطاف الانسدادي.

2) هل ال ICSI افضل من ال IVF في عقم العامل غير الذكري ؟

لا، ويجب أن يكون IVF خيارنا الأول في حالات العقم غير الذكري.

3) هل ذلك يعني أن معدلات نجاح الإلقاح أعلى في ال IVF ؟

لا, معدلات نجاح الإلقاح بحد ذاته أعلى في ال ICSI ولكن معدلات نجاح التعشيش و إتمام الحمل أعلى في ال IVF .

المراجع:

1. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:271–85
2. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. BMJ 1985;291:1693–7
3. Crosignani PG, Walters DE. Clinical pregnancy and male subfertility; the ESHRE multicentre trial on the treatment of male subfertility. European Society of human reproduction and embryology. Hum Reprod 1994;9:1112–
4. O'Donovan PA, Vandekerckhove P, Lilford RJ, et al. Infertility:Treatment of male infertility: is it effective? Review and meta-analyses of published randomized controlled trials. Hum Reprod 1993;8:1209–22.
5. Tournaye H. Male factor infertility and ART. Asian J Androl 2012;14:103–8.
6. Cohen J, Fehilly C, Fishel S, et al. Male infertility successfully treated by in-vitro fertilisation. The Lancet 1984;323:1239–40.
7. Fishel S, Aslam I, Lisi F, et al. Should ICSI be the treatment of choice for all cases of in-vitro conception? Hum Reprod 2000;15:1278–83.
8. Devroey P, Van Steirteghem A. A review of ten years experience of ICSI. Hum Reprod Update 2004;10:19–28.
9. Palermo Get al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. The Lancet 1992;340:17–18.
10. Coates TE, Check JH, Choe J, et al. An evaluation of couples with failure of fertilization in vitro. Hum Reprod 1992;7:978–81.
11. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Management of longstanding unexplained infertility: a prospective study. Am J Obstet Gynecol 1999;181:371–5.
12. Fan W, wei Li S, Li L, et al. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in the case of isolated teratozoospermia. J Assist Reprod Genet 2012;29:905–10.
13. Xie B, Zhu W-jie, Huang Y-hua. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytesin moderate oligoasthenozoospermia. Pak J Med Sci 2013;29:1221–4.

14. Palermo G, Joris H, Derde MP, et al. Sperm characteristics and outcome of human assisted fertilization by subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 1993;59:826–35.

15. Verheyen G, Tournaye H, Staessen C, et al. Controlled comparison of conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in patients with asthenozoospermia. Hum Reprod 1999;14:2313–9.

16. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet. 1992 Jul 4;340(8810):17–8.

17. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril. 2017 Sep;108(3):393-406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005. Epub 2017 Jul 29.

18. ESHRE Focus on Reproduction September 2016 https://www.eshre.eu/Publications/Focus-on-Reproduction/Focus-in-2016

19. Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, Warner L, Kawwass JF, Jamieson DJ. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. JAMA. 2015 Jan 20;313(3):255-63. doi: 10.1001/jama.2014.17985

20. .Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Kalaf Y, Seddler M, Ghobara T, Braude P, Kennedy R, Rutherford A, Hartshorne G et al. Conventional in-vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of nonmale-factor infertility: a randomised controlled trial. Lancet 2001;357:2075– 2079

21. SART 2016. Society for Assisted Reproductive Technology. SART Clinic Summary Report 2013; www.sartcorsonline.com 7.ASRM, the practice committees of the American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology. Intracytoplasmic Sperm Inection (ICSI) for non-male factor infertility: a committee opinion. Fertil Steril 2012;98:1395–1399 8.Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, Christiansen M, Tabor A. Prenatal testing among women pregnant after assisted reproductive techniques in Denmark 1995-2000: a national cohort study. Hum Reprod. 2008 Jul;23(7):1545-52. doi: 10.1093/humrep/den103. Epub 2008 Apr 1. J

الضّهي:

يعرّف الضهي الفيزيولوجي بانقطاع مستمرّ للطمث، ويشخّص بشكل راجع لسيدة عانت من انقطاع طمث مستمر لمدة 12 شهر دون وجود سبب مرضي أو فيزيولوجي، متوسّط العمر لحدوثه 51.4 سنة.

حدوث الضهي بعمر أقلّ من 40 عام يصنّف بأنّه غير طبيعي.

وتدعى هذه الحالة: **قصور المبيض الباكر (قصور المبيض البدئي)**.

قصور المبيض الباكر:

متلازمة قصور المبيض الباكر تضمّ طيفاً واسعاً من اضطراب وظيفة المبيض، وإما أن يتظاهر ب:

1- قصور المبيض الباكر الخفي: تراجع السيّدة غالباً بقصّة صعوبة في حدوث الحمل، والسبب اضطراب استجابة المبيض للمنبهات القنديّة الداخليّة أو خارجيّة المنشأ على الرغم من وجود دورات طمثيّة منتظمة متنبّأ بها.
2- قصور المبيض الباكر الصريح: تعاني السيّدة من شكوى دورات غير منتظمة تتراوح بين قلّة طموث أو انقطاع طمث، أو تراجع بشكوى نقص خصوبة، ومخبرياً يلاحظ ارتفاع في مستوى FSH وانخفاض بمستوى الإستراديول.

ملاحظة:

يجب الانتباه أن قصور المبيض الباكر ليس حالة مشابهة لتحدّد مخزون المبيض، وتعرّف الحالة الأخيرة: بكون السيّدة بعمر أكبر من 40 سنة مع نقص في مخزون المبيض (نقص مستويات AMH) مع أو بدون نقص استجابة المبيض للتحريض.

التظاهرات السريريّة:

1- اضطراب في الدورة الطمثيّة: العرض الأشيع الذي تراجع به السيدة ولا يوجد اضطراب طمثي محدّد أو منبئ بحدوثه. قد يكون الاضطراب بشكل انقطاع طمث بشكل حاد أو تعاني السيدة قلّة طموث لفترات طويلة قبل حدوث انقطاع الطمث الدائم.
2- أعراض نقص الإستروجين: الهبّات الساخنة، جفاف المهبل، الهشاشة العظميّة، زيادة حدوث احتشاء العضلة القلبيّة والسكتة الدماغيّة.

الفحص السريري:

السيّدات المصابات لديهن صيغة صبغيّة سويّة XX46 غالباً، وبلوغ طبيعي دون علامات مميّزة، إذ 70% من الحالات مجهولة السبب.

ولكن قد يكشف الفحص:

(سلعة درقيّة، زيادة تصبّغ الجلد، ضمور المهبل، علامات متلازمة تيرنر).

الآليّة الإمراضيّة:

70% من الحالات مجهولة السبب، ولكن في حال دراسة الجينوم البشري بشكل كامل يكشف لدى 35% منهنّ اضطراب صبغي.

وتقسم الآليّة الإمراضيّة لمجموعتين:

1- قصور مبيض الباكر مع نقص في مخزون المبيض.
2- قصور المبيض الباكر مع مخزون مبيضي سوي.

التشخيص:

مخبرياً:

قصور المبيض الباكر الصريح: ارتفاع مستويات FSH لمستويات الضهي (≤ 70 وحدة / ل) مع مستويات الإستراديول ≤ 80 بيكو غرام / مل.

في حال كانت السيّدة تعاني من انقطاع طمث يتم سحب العينة بشكل عشوائي، أما في حالة قلّة الطموث يتمّ سحبها في اليوم الثالث للدورة الطمثيّة.

التشخيص التفريقي:

كل الحالات المسببّة لقلّة الطمث أو انقطاع الطمث: كالحمل، اضطراب الوظيفة الدرقيّة، وفرط بروﻻكتين الدم.

لذا لتشخيص الحالة يتم سحب التحاليل التالية:

اختبار حمل / FSH/ ES / PRL / TSH.

-الإجراءات الإضافيّة عند وضع التشخيص:

الأدلّة على المسببّات المرضيّة المستبطنة، جراحة مبيض سابقة، فشل كظري بدئي (3% من النساء المصابات بفشل مبيضي بدئي يطورن فشل كظري)، قصة شخصيّة أو عائليّة لأمراض مناعيّة، قصة عائليّة لمتلازمة قصور مبيض بدئي، متلازمة بيرولت، قياس كثافة العظم.

المعالجة:

حسب توصيات ACOG يكون العلاج بالإستروجين لكلّ السيّدات لإنقاص خطورة الهشاشة العظميّة، والخطورة القلبيّة الوعائيّة ولمعالجة أعراض نقص الأستروجين (الهبات الساخنة، ضمور المهبل، نقص الرضى الجنسي).

تستمرّ مدّة المعالجة حتى عمر حدوث الضهي الفيزيولوجي /51.4 سنة /.

وتكون إما غرسات تحت الجلد أو حلقات مهبليّة أو إستروجين فموي مع ضرورة العلاج المرافق بالبروجسترون للسيّدات ذوات الأرحام السليمة.

يوصى بعدم استخدام محرّضات الإباضة (الكلوميفين سيترات أو الحاثّات القنديّة) لدى السيّدات اللّواتي يراجعن بشكوى نقص خصوبة لعدم إثبات فعاليّتها.

عدم الحاجة لاستخدام بدائل الأندروجين في حال كانت وظيفة الكظر طبيعيّة.

المتابعة:

توصي ACOG بإجراء مسح وظائف الكظر لكل السيّدات المشخّص لهنّ هذه الحالة بإجراء اختبار كشف أضداد قشر الكظر، وأضداد أنزيم 21 ألفا هيدروكسيلاز.

وإجراء اختبار الكورتيزول، لأنّ 3 % من السيّدات سيطوّرن قصور كظر بدئي وهي حالة مميتة.

-اختبار الأضداد الذاتيّة لقشر الكظر:

إذا كان إيجابياً نعاير كورتيزول المصل الساعة 8 صباحاً، فإذا كان أكثر من 15 mcg\l تتمّ معايرة الهرمون الموجّه لقشر الكظر ACTH، وإذا كان سلبيّاً يعاد الاختبار فقط في حال تطوّر أعراض كظريّة وظيفيّة(فرط تصبّغ جلد، إجهاد مفرط، انخفاض ضغط الدم الانتصابي...)

تتعرّض الشابات لخطر متزايد لحدوث قصور درق مناعي ذاتي وبالتالي وجبت معايرة TSH سنويّاً.

المراجع:

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986; 67:604.
2. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. Fertil Steril 2005; 83:1734.

3. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, et al. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure.Obstet Gynecol 2002; 99:720.

4. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. Hum Reprod Update 1999; 5:483.

5. Orshan SA, Furniss KK, Forst C, Santoro N. The lived experience of premature ovarian failure. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2001; 30:202.

6. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. Obstet Gynecol 2014; 124:193.

7. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. Obstet Gynecol 2017; 129:e134.

8. Kalantaridou SN, Nelson LM. Premature ovarian failure is not premature menopause. Ann N Y Acad Sci 2000; 900:393.

9. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. N Engl J Med 1986; 314:1615.

10. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med 2009; 360:606.

11. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation 2007; 115:840.

12. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA 2005; 293:330.

13. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1996; 275:370.

14. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3418.

15. Crofton PM, Evans N, Bath LE, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 73:707.

16. Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. Endocrine 2017; 58:413.

17. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321.

18. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause 2006; 13:265.

19. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:3907.

20. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. Am J Epidemiol 2005; 162:1089.

21. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, et al. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66:557.

22. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology 2007; 69:1074.

23. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. Mol Cell Endocrinol 2014; 389:7.

24. Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Calis KA, et al. Sexual function in young women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. Fertil Steril 2008; 90:1805.

25. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. Menopause 2011; 18:262.

26. Nelson LM. Spontaneous premature ovarian failure: young women, special needs. Menopause Management 2001; 10:1.

27. Bernardi F, Hartmann B, Casarosa E, et al. High levels of serum allopregnanolone in women with premature ovarian failure. Gynecol Endocrinol 1998; 12:339.

28. Bachelot A, Meduri G, Massin N, et al. Ovarian steroidogenesis and serum androgen levels in patients with premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:2391.

29. Elias AN, Pandian MR, Rojas FJ. Serum levels of androstenedione, testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients with premature ovarian failure to agematched menstruating controls. Gynecol Obstet Invest 1997; 43:47.

30. Guerrieri GM, Martinez PE, Klug SP, et al. Effects of physiologic testosterone therapy on quality of life, self-esteem, and mood in women with primary ovarian insufficiency. Menopause 2014; 21:952.

31. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 39:35.

32. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. Hum Reprod 2002; 17:2096.

33. LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. Am J Reprod Immunol Microbiol 1988; 16:115.

34. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009; 23:129.

35. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Horm Res 2007; 68:196. 36. Kaunitz AM. Clinical practice.

36 Hormonal contraception in women of older reproductive age. N Engl J Med 2008; 358:1262.

37. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:1470.

38. Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. Fertil Steril 2010; 94:1769.

39. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. Fertil Steril 2005; 83:1327.

40. Martinez F, International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona InternationalSociety for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. Fertil Steril 2017; 108:407.

41. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, et al. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:3615.

42. Alper MM, Jolly EE, Garner PR. Pregnancies after premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986; 67:59S.

43. Fernandes AM, Arruda Mde S, Bedone AJ. Twin gestation two years after the diagnosis of premature ovarian failure in a woman on hormone replacement therapy. A case report. J Reprod Med 2002; 47:504.

44. Popat VB, Vanderhoof VH, Calis KA, et al. Normalization of serum luteinizing hormone levels in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency.Fertil Steril 2008; 89:429.

45. Surrey ES, Cedars MI. The effect of gonadotropin suppression on the induction of ovulation in premature ovarian failure patients. Fertil Steril 1989; 52:36.

46. Awwad J, Farra C, Hannoun A, et al. Idiopathic premature ovarian failure: what is the most suitable ovarian stimulation protocol? Clin Exp Obstet Gynecol 2013;40:327.

47. Tidey GF, Nelson LM, Phillips TM, Stillman RJ. Gonadotropins enhance HLA-DR antigen expression in human granulosa cells. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:1768.

48. Check JH, Nowroozi K, Chase JS, et al. Ovulation induction and pregnancies in 100 consecutive women with hypergonadotropic amenorrhea. Fertil Steril 1990; 53:811.

49. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2007; 87:858.

50. Rosen GF, Stone SC, Yee B. Ovulation induction in women with premature ovarian failure: a prospective, crossover study. Fertil Steril 1992; 57:448.

51. van Kasteren YM, Hoek A, Schoemaker J. Ovulation induction in premature ovarian failure: a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. Fertil Steril 1995; 64:273.

52. Kalantaridou SN, Braddock DT, Patronas NJ, Nelson LM. Treatment of autoimmune premature ovarian failure. Hum Reprod 1999; 14:1777.

53. Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, Sauer MV. Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. Hum Reprod 1997; 12:835.

54. Abdalla HI, Billett A, Kan AK, et al. Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105:332.

55. Söderström-Anttila V, Tiitinen A, Foudila T, Hovatta O. Obstetric and perinatal outcome after oocyte donation: comparison with in-vitro fertilization pregnancies.Hum Reprod 1998; 13:483.

56. Salha O, Sharma V, Dada T, et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. Hum Reprod 1999; 14:2268.

57. Krieg SA, Henne MB, Westphal LM. Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. Fertil Steril 2008; 90:65.

مقدمة

يشمل الطب التجديدي فرعًا ناشئًا جديدًا من العلوم الطبية التي تشمل الاستعادة الوظيفية للأنسجة أو الأعضاء التالفة نتيجة الإصابات الشديدة أو الأمراض المزمنة. حالياً هناك تقنيتان متنافستان يمكنهما إصلاح الأنسجة التالفة واستعادتها، وهي البلازما الغنية بالصفيحات الدموية – (PRP) والعلاجات القائمة على الخلايا الجذعية.

تاريخ البلازما الغنية في الصفيحات:

تم تطوير هذه التقنية لأول مرة في سبعينيات القرن الماضي، واستعملت أول مرة في إيطاليا في عام 1987 في عملية قلب مفتوح.

بدأ استعمال العلاج بالبلازما الغنية بالصفيحات يكتسب شعبيةً في تسعينيات القرن الماضي.

وتم تطبيقه على العديد من المجالات الطبية كعمليات التجميل وطب الأسنان والطب الرياضي والتحكم بالألم.

تستعمل **البلازما الغنية بالصفيحات** في كل من الاختصاصات التالية: الجلدية – الجراحة التجميلية – طب الأسنان– طب العظام – النسائية

حيث يقدر استتخدام البلازما الغنية في الصفيحات في أمراض النساء والتوليد على وجه التحديد في أكثر من 100 ألف حالة سنوياً.

تشتق البلازما الغنية بالصفيحات من الدم الكامل لنفس الفرد، حيث يتم اجراء طرد مركزي لإزالة الكريات الحمر واستخلاص البلازما.

طريقة تحضير البلازما الغنية في الصفيحات:

1- يتم سحب 30 مل من دم المريضة ويتم توزيعها على أنابيب تحتوى على مادة مانعة للتجلط مثل Sodium citrate or citrate dextrose.

- حيث يمكن استخلاص 3 – 5 مل بلازما غنية بالصفيحات الدموية المركزة من كل 30 مل يتم سحبه من دم المريضة.
- درجة الحرارة الموصى بها أثناء المعالجة هي 21 درجة مئوية إلى 24 درجة مئوية وذلك لمنع تفعيل الصفيحات الدموية أثناء الطرد المركزي لعينة الدم.

2- يتم استخدام المثفلة بضبطها على سرعة منخفضة ولمدة زمنية بسيطة من أجل فصل الصفيحات الدموية عن باقى خلايا الدم بحيث تكون الصفيحات الدموية عائمة في البلازما ولا يجب زيادة سرعة المثفلة أو الزمن، لأن ذلك سوف يؤدى الى ترسب الصفيحات الدموية مع باقى خلايا الدم لتصبح البلازما فقيرة بالصفيحات الدموية platelet poor plasma (PPP) بدل أن تكون بلازما غنية بالصفيحات الدموية platelet rich plasma (PRP).

- سرعة ووقت التثفيل الأول light spin 1200 rpm 3 min

حيث ينقسم الدم إلى ثلاث طبقات: طبقة علوية تحتوي على صفائح دموية وكريات بيض WBC، وطبقة متوسطة رقيقة (طبقة مصفرة) غنية بالكريات البيض، وطبقة سفلية تحتوي على كريات حمر.

2- يتم فصل البلازما بعد التثفيل الأول حيث يتم نقل الطبقات العلوية والمتوسطة إلى أنبوبة اختبار أخرى معقمة لا تحتوى على مانع للتجلط.

3- يتم تثفيل هذه العينة على سرعة أكبر ولمدة أطول لترسيب الصفيحات الدموية وتركيزها.

سرعة ووقت التثفيل الثاني: hard spin 3500 rpm 10 – 15 min

4- يتم التخلص من البلازما الفقيرة بالصفيحات PPP والتي تشكل ثلثي حجم الأنبوب، ثم يتم عمل خليط ومزج بين الصفيحات الدموية المركزة المتوضعة أسفل الأنبوب والتي تشكل 3/1 حجم البلازما المتبقية.

5- يتم إرسال البلازما الغنية بالصفيحات المركزة إلى الطبيب المعالج حيث يقوم بإضافة

كلوريد الكالسيوم cacl2 أو غلوكونات الكالسيوم calcium gluconate أو الكولاجين مما يؤدي إلى بلمرة الفيبرين وإنتاج هلام الصفيحات الجيلاتينية ومن ثم يطبق على مكان الإصابة.

مكونات البلازما الغنية في الصفيحات:

تحتوي الصفيحات الدموية على تركيز عالي من السيتوكينات وعوامل النمو المخزنة داخل حبيبات ألفا.

كما تحتوي على أكثر من 35 من عوامل النمو، التي تشمل عامل النمو المشتق من الصفيحات الدموية PDGF، وعامل النمو الشبيه بالأنسولين IGF 1 و IGF 2، وعامل النمو البطاني الوعائي VEGF، وعامل تكوين الأوعية الدموية المشتق من الصفيحات الدموية PDAF، وعامل النمو بيتا TGF-B، وعامل نمو الخلايا الليفية FGF، وعامل النمو البشروي EGF، وعامل نمو النسيج الضام CTGF، والإنترلوكين 8. تحتوي البلازما الغنية بالصفيحات الدموية بالإضافة لعوامل النمو على مواد أخرى مثل الفبرونيكتين، السفينجوزين 1-الفوسفات، إلخ...) والتي تساعد في التئام الجروح.

آلية عمل البلازما الغنية في الصفيحات:

تم اشتقاق نظرية طريقة العلاج هذه من عمليات الشفاء الطبيعية حيث أن أول استجابة للجسم لإصابة الأنسجة هي إرسال الصفيحات الدموية إلى المنطقة المصابة. حيث أن الصفيحات الدموية تعزز الشفاء وتجذب الخلايا الجذعية إلى موقع الإصابة.

على الرغم من نشر عدد قليل من المقالات حول تطبيق البلازما الغنية بالصفيحات لدعم التئام الجروح وتجديد الأنسجة الخاصة بأمراض النساء مقارنة بالمجالات السريرية الأخرى، إلا أن PRP لا تعد مقاربة جديدة في تخصصنا.

استخدام PRP في تجديد المبيض:

تعدّ المرشحات المثاليات لتجديد المبيض باستخدام البلازما الغنية بالصفيحات:

1-النساء في سن اليأس أو سن اليأس تحت سن 50 سنة.

2-النساء المصابات بالعقم، اللواتي تزيد أعمارهن عن 35 عامًا، ولديهن احتياطي منخفض من البويضات ومستويات منخفضة من الهرمون المضاد لمولر.

3- النساء دون سن 35 عامًا، اللواتي لديهن احتياطي منخفض من البويضات ومستويات منخفضة من الهرمون المضاد للمولر.

4-النساء المصابات بفشل المبيض المبكر حيث يعرف فشل المبيض المبكر بفقدان الوظيفة الطبيعية للمبيض قبل سن الأربعين مع فقدان الخصوبة..

يوصى بتطبيق البلازما الغنية بالصفيحات لدى النساء المصابات بفشل المبيض المبكر والنساء المصابات بالعقم بعمر أكبر من 35 والنساء ذوات احتياط مبيضي منخفض.

يطلق على العلاج باستخدام البلازما الغنية بالصفيحات مصطلح تجديد المبيض حيث يتم حقن البلازما الغنية بالصفيحات عن طريق التوجيه بالايكو كما في استرجاع البويضة في التلقيح الاصطناعي.

لا تزال هذه الطريقة في العلاج قيد التجارب والدراسات حتى الآن.

في المؤتمر السنوي ESHRE Pantos et al (2016)

قام بعض الباحثين بحقن البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في 8 نساء تعاني من احتياطي مخزون مبيض منخفض، وذلك في فترة ما حول انقطاع الطمث. وقد وجدوا تجديدًا ناجحًا لخلايا المبيض بعد 1-3 أشهر

من العلاج بالبلازما الغنية بالصفيحات الدموية. خضعت النساء لإجراء IVF مع نمو جريبي يبلغ قطره 15.20 ± 2.05 مم وتم تلقيح البويضات الناتجة عن طريق الحقن المجهري وتم حفظ جميع الأجنة الناتجة بالتبريد.

استخدام PRP في تجديد بطانة الرحم:

متلازمة أشرمان:

تكون بطانة الرحم رقيقة ومتأذية

تجديد بطانة الرحم مع الاخصاب المساعد:

تكون بطانة رحم رقيقة.

فشل الانغراس المتكرر:

تكون بطانة الرحم طبيعية

متلازمة أشرمان (بطانة الرحم رقيقة ومتأذية):

يتم أولاً فك الالتصاقات بمساعدة تنظير الرحم، ثم يتم حقن 0.5–1 مل سيروم ملحي في جوف الرحم باستخدام قثطرة والاس. بعدها يتم حقن 5 مل من البلازما الغنية بالصفيحات في جدار الرحم ثم تطبيق 5 مل من هلام البازما الغنية بالصفيحات على جوف الرحم. أخيرًا، يتم إدخال قثطرة بالون فولي داخل جسم الرحم ثم نفخها وتركها لمدة أسبوعين. بعدها يتم متابعة العلاج بالإستروجين، وتقييم سماكة بطانة الرحم ونمط نزف الطمث قبل وبعد أسبوعين من العلاج. كما يتم تسجيل درجات الالتصاقات داخل الرحم.

تجديد بطانة الرحم:

تعد بطانة الرحم عاملاً مهماً يساهم في تحقيق النتائج المثلى بعد العلاج بالإخصاب المساعد. قد يتم إهمال نمو بطانة الرحم بعد التحريض غير الكافي للمبيض إلى نتائج سيئة في التلقيح الاصطناعي / الحقن المجهري. تم اقتراح استراتيجيات مختلفة لتحسين سماكة بطانة الرحم. تعد البلازما الغنية بالصفيحات أحد العلاجات التي تمت تجربتها في المرضى الذين يعانون من سماكة بطانة رحم منخفضة.

تشمل الدراسة البحثية التجريبية التي أجراها Zadehmodarres et al عشرة مريضات اللاتي تعانين من قلة نمو بطانة الرحم (أقل من 7 ملم). ووجدوا أن سماكة بطانة الرحم قد ازداد خلال 48 ساعة بعد أول حقن للبلازما الغنية بالصفيحات، ووصل إلى أكثر من 7 ملم بعد الحقن الثاني في جميع المرضى. ثم تم زرع الأجنة فيهن جميعًا. وكانت النتيجة كالتالي: حدث الحمل لدى خمس مريضات (50٪) وتقدم الحمل في أربعة منهن بشكل طبيعي. وقد خلصت هذه التجربى إلى أن البلازما الغنية بالصفيحات الدموية كانت فعالة لنمو بطانة الرحم في المريضات اللاتي تعانين من بطانة الرحم الرقيقة غير النامية بشكل كاف.

تجديد بطانة الرحم مع فشل الانغراس المتكرر:

يُعرَّف فشل الانغراس المتكرر للأجنة على أنه فشل في حدوث الحمل بعد عدة محاولات إلقاح صناعي. تشارك العديد من العوامل في عملية الزرع بما في ذلك جودة البويضة الملقحة المزروعة وقابلية بطانة الرحم لحدوث الانغراس والعوامل المناعية الأخرى. تم اقتراح العديد من التدابير ولكن هناك إجماع ضئيل على أي من التدابير يعد الأكثر فعالية. تشمل هذه الإجراءات نقل الكيسة الأريمية، والفقس المساعد، وتنظير الرحم، والعلاج المناعي. في الآونة الأخيرة، تم اقتراح حقن البلازما الغنية بالصفيحات الدموية داخل الرحم (لتعزيز نمو بطانة الرحم وتقبلها).

قام Nazari et al بتقييم 20 مريضة تعاني من فشل انغراس متكرر للأجنة في دراستهم لتقييم فعالية البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في تحسين معدل الحمل لدى هؤلاء المريضات. تتضمن معايير الإدخال إلى الدراسة: عمر أقل من 40 عامًا ومؤشر كتلة الجسم أقل من 30 كجم / م 2.

ووجدوا أنه قد حدث حمل لدى 20/18 (90٪) من المشاركات. وقد استمر ستة عشر حمل من هذه الحمول. وخلصوا إلى أن البلازما الغنية بالصفيحات فعالة في تحسين نتائج الحمل لدى مرضى فشل الانغراس المتكرر.

2021: Prof Haitham Abbassi Case report

تم إجراء هذه الدراسة في مشفى التوليد الجامعي، على امرأة تبلغ من العمر 35 عامًا تعاني من عقم بدئي منذ خمس سنوات تعاني من نقص هرمون مضاد للمولر (AMH)، وقد خضعت لتنظير بطن استقصائي منذ عام واحد لتحري العقم. حيث انخفض هرمون AMH من 1.07 إلى 0.39 نانوغرام/ مل بعد إجراء تنظير البطن. وقد خضعت المريضة لحقن PRP داخل المبيض. حيث تم حقن نصف مل من البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في كل مبيض، وحقن 2 مل في عنق الرحم، و7 مل داخل الرحم، و7 مل في العضل في فخذ المريضة. بعد خمسة عشر يومًا من العملية، كان مستوى AMH الجديد للمريضة 0.94 نانوغرام / مل. بعدها تم تحريض الإباضة، وبعد خمسة أيام، أظهر التصوير بالموجات فوق الصوتية تطور ستة جريبات في كل مبيض.

موافقة منظمة الغذاء والدواء FDA APPROVAL

البلازما الغنية بالصفيحات لا تحتاج لموافقة منظمة الغذاء والدواء FDA

لأنه لا يعد دواءً أو جسماً أجنبياً عن المريضة، بل مستخلص من جسم المريضة، حيث يتم جمع دم المريضة ومعالجته بشكل عقيم من خلال مجموعة أدوات وأجهزة طرد مركزي معتمدة من قبل FDA لتحضير بلازما تكون فيها الصفيحات 6 أضعاف قيمتها الموجودة في البلازما الطبيعية.

الآثار الجانبية لحقن البلازما

لم يتم رصد آثار جانبية لهذا الإجراء، إذ أن المادة المستخدمة هي مادة طبيعية من جسم الشخص نفسه، لذلك لا ينتج عنها أية أضرار، أو إصابة انتانية أو سرطان.

ويعتبر الألم الناتج عنها ألم بسيط ومقبول، ومن الممكن أن يحدث احمرار فقط في المكان المحقون ولكن سرعان ما يزول.

– في حال تم الحقن في الشعيرات الدموية يحدث "ازرقاق" في أماكن الحقن قد تدوم لأسبوع أو أكثر، وذلك نتيجة نزف في الشعيرات الدموية، تزول تلقائياً خلال أسبوع، وكلما كان الطبيب على دراية بذلك، كلما استطاع تجنب ذلك.

مضادات استطباب حقن PRP

المرضى المصابون بعدوى مثل فيروس الهربس أو بعض الحبوب التى تؤدى إلى التهاب الجلد.

المريض الذي يعاني من أورام تنتشر عن طريق الوعاء الدموي.

الأشخاص الذين يعانون من نقص فى عدد الصفيحات الدموية عن المعدل الطبيعى.

الأشخاص الذين يعانون من مشاكل فى الكبد مثل التهابات الكبد الوبائية لأن مركبات الدم تكون فى تلك الحالة غير صالحة للحقن.

الأشخاص الذين يتناولون أدوية المسكنات التى تعمل على الصفيحات الدموية وتعطل عملها، في تلك الحالة يجب التوقف عن تناول المسكن قبل الجلسة بـ 10 أيام وبعد الجلسة بـ 10 أيام.

الاشخاص الذين يمتلكون حساسية لمضادات التخثر.

الأشخاص الذين يعانون من فقر الدم أى معدل الهيموجلوبين أقل من 10 غ/دل.

الأشخاص الذين يتناولون الكحول لأن الكحول فى تلك الحالة سيؤثر على الخلايا ويوقف عملها، لذلك يجب الانتظار 4 أسابيع بعد التوقف عن تناول الكحول.

الأشخاص الذين يمرون بوعكات صحية عابرة.

الحوامل والمرضعات يمكنهن الخضوع لمثل هذه العمليات بعد انتهاء فترات الحمل والرضاعة

الخلاصة:

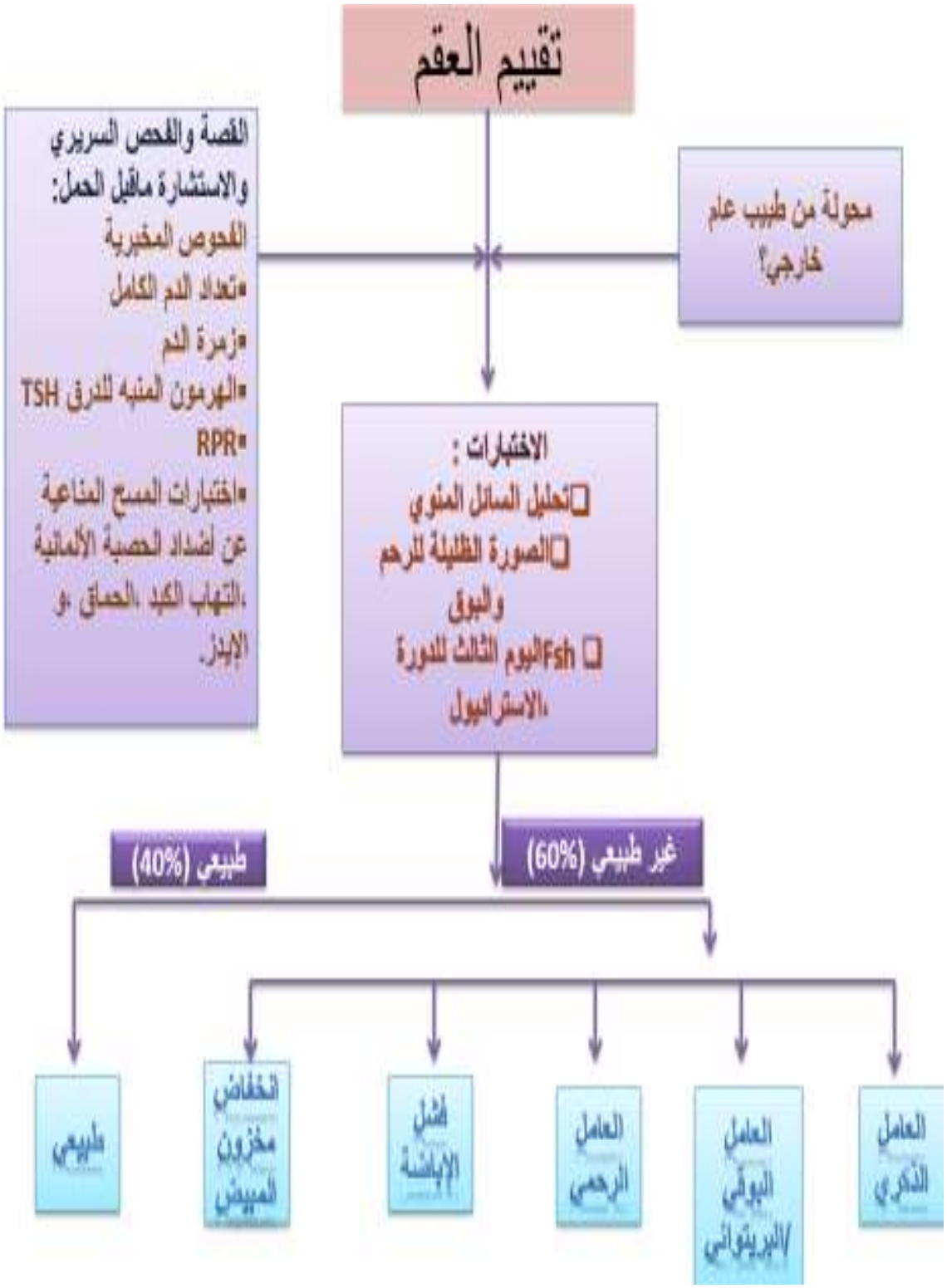
تعد البلازما الغنية بالصفيحات الدموية طريقة علاجية مبتكرة كونها رخيصة الثمن وبسيطة وسهلة الإجراء وآمنة وفعالة. تمت تجربتها في العديد من مجالات الطب وأثبتت فعاليتها. لا تزال الدراسات المجراة قليلة في أمراض النساء.

فهناك حاجة لدراسات معشاة ذات شواهد كبيرة لتأكيد فعاليتها وسلامتها في مختلف الأمراض النسائية.

و بالتالي يتضح لنا ان الـPRP هو ثورة في عالم الطب ومن المكتشفات التي ستجعل بالتأكيد الفرص في العلاج والشفاء عالية بنسبة أكبر، وهذا ما نأمله من الطب ومعجزاته التي لا تعد كي يصبح المجتمع في صحة افضل.

مناقشة سريعة لبعض خورازميات العقم :

- تقييم العقم
- العقم غير المفسر
- انخفاض مخزون المبيض
- فشل الإباضة
- العامل الرحمي
- العامل البوقي/البريتواني
- العامل الذكري


تقييم العقم
القصة والفحص السريري والاستشارة ماقبل الحمل:
الفحوص المخبرية
•تعداد الدم الكامل
•زمرة الدم
•الهرمون المنبه للدرق TSH
•RPR
•اختبارات المسح المناعية عن أضداد الحصبة الألمانية ،التهاب الكبد ،الحماق ،و الإيدز.
محولة من طبيب عام خارجي؟
الاختبارات :
تحليل السائل المنوي
الصورة الظلية للرحم والبوق
Fsh اليوم الثالث للدورة ،الاستراديول
طبيعي (40%)
غير طبيعي (60%)
طبيعي
انخفاض مخزون المبيض
فشل الإباضة
العامل الرحمي
العامل البوقي البريتواني
العامل الذكري

تشخيص انخفاض مخزون المبيض يكون بواحد مما يلي :

١ . معايرة ال FSHفي اليوم الثالث من الدورة بحيث يكون ١٠< mIU \ml ومستويات الاستراديول ٧٠< PG \ml

٢ . قيمة غير طبيعية لاختبار التحدي بالكلوميفين سيترات :

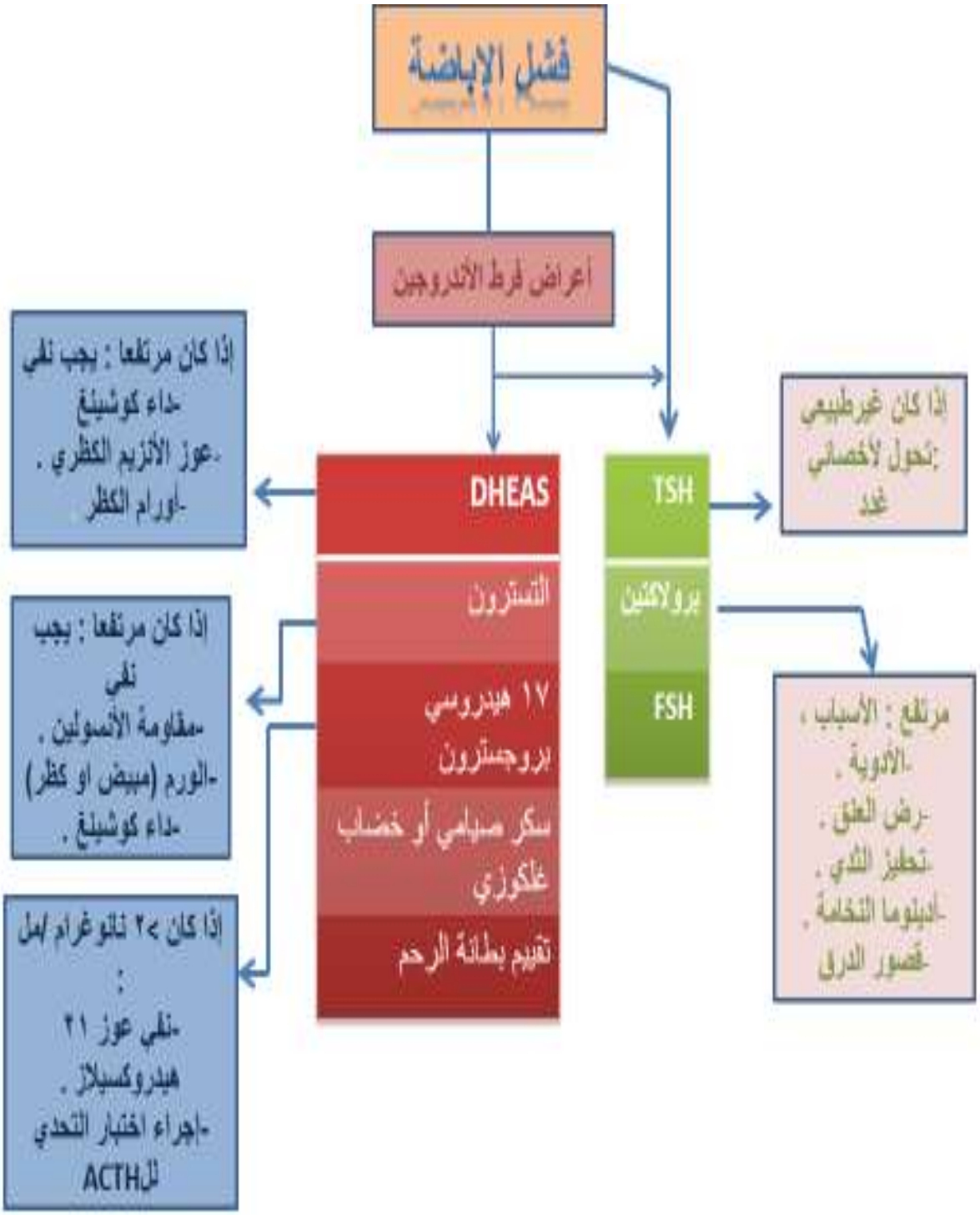
ولإجرائه : - معايرة ال FSHومستويات الاستراديول في اليوم الثالث من الدورة .

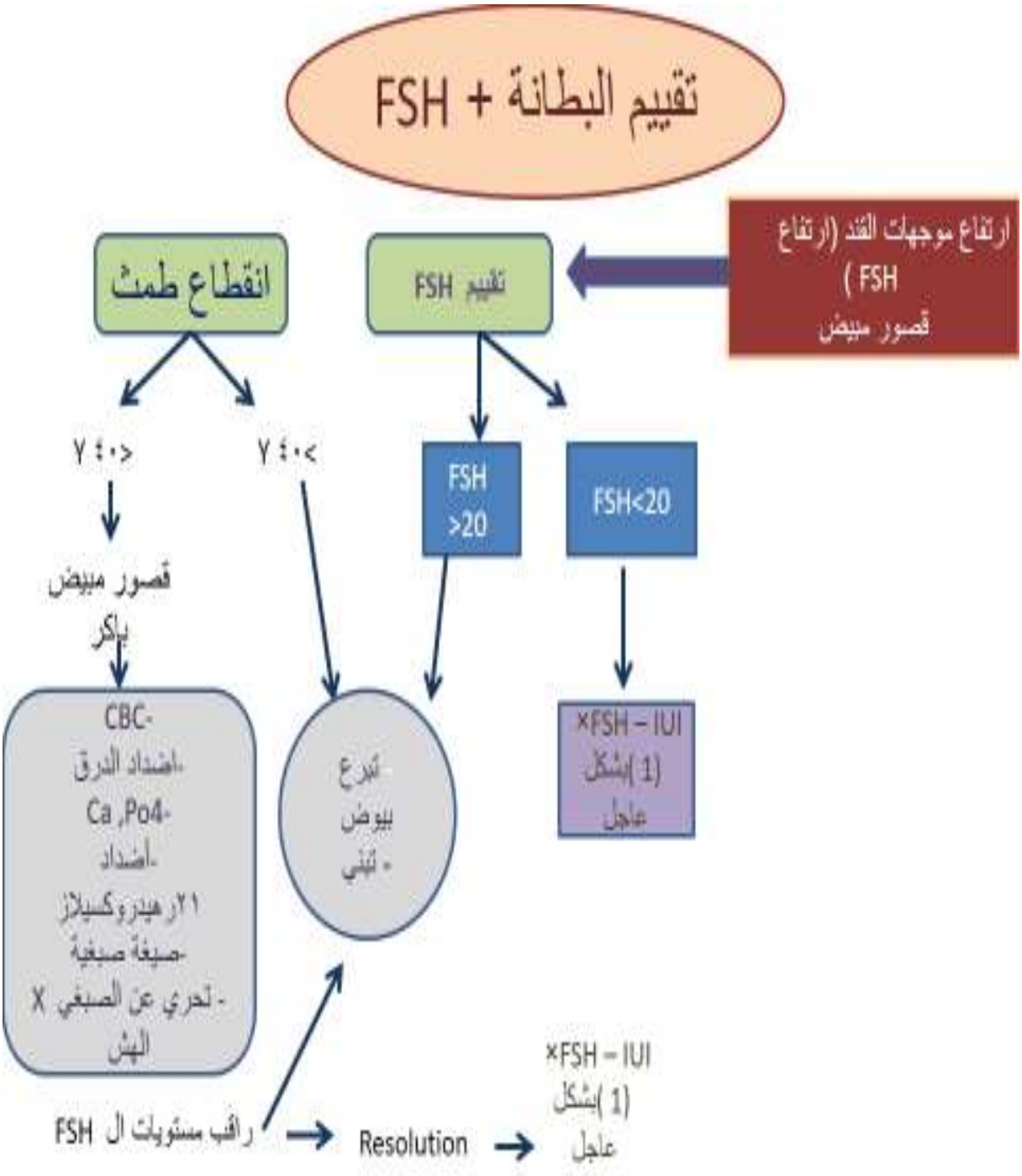
- إعطاء الكلوميفين سيترات ١٠٠ مغ من اليوم ٥ – ٩ .

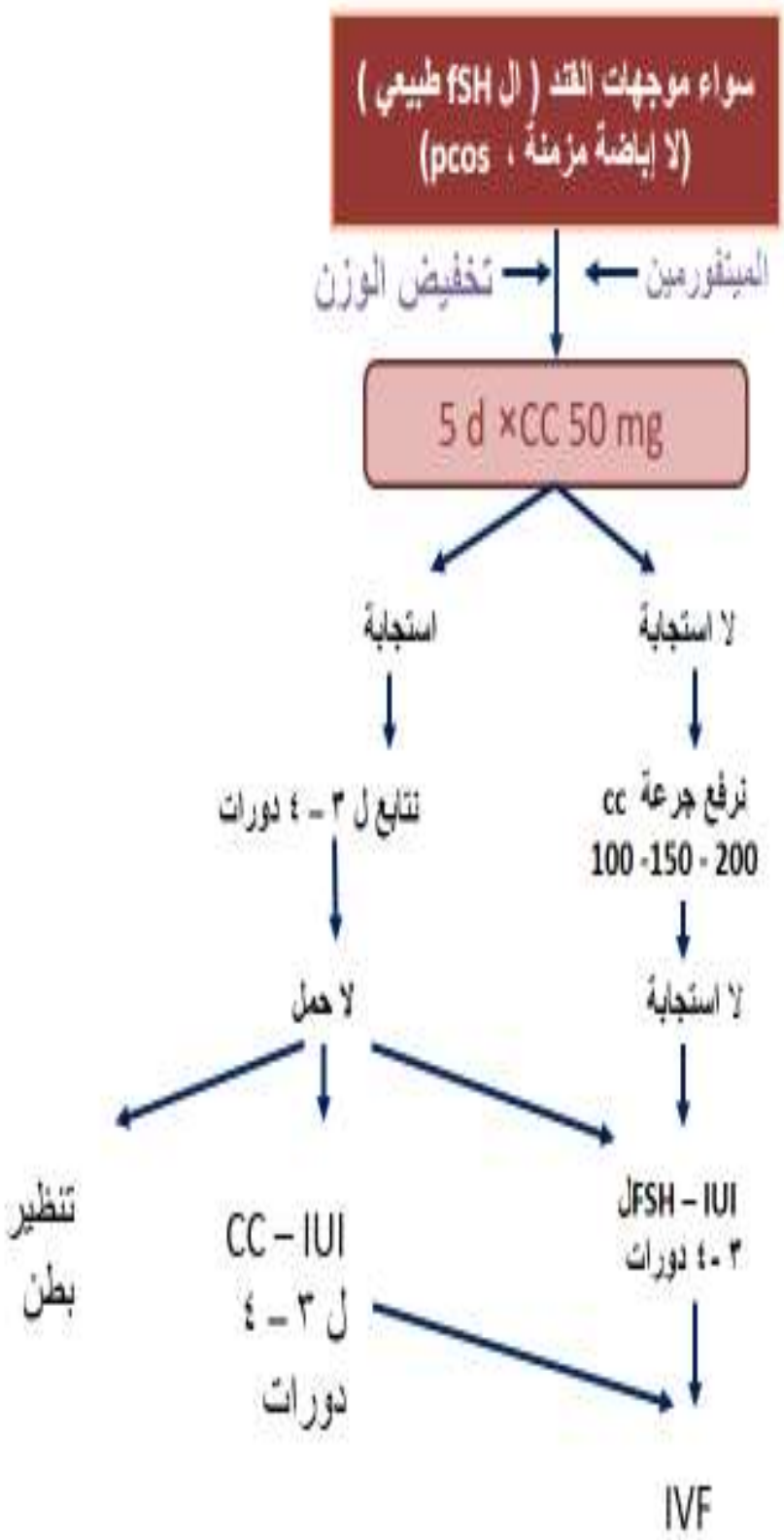
- معايرة ال FSHفي اليوم العاشر من الدورة .

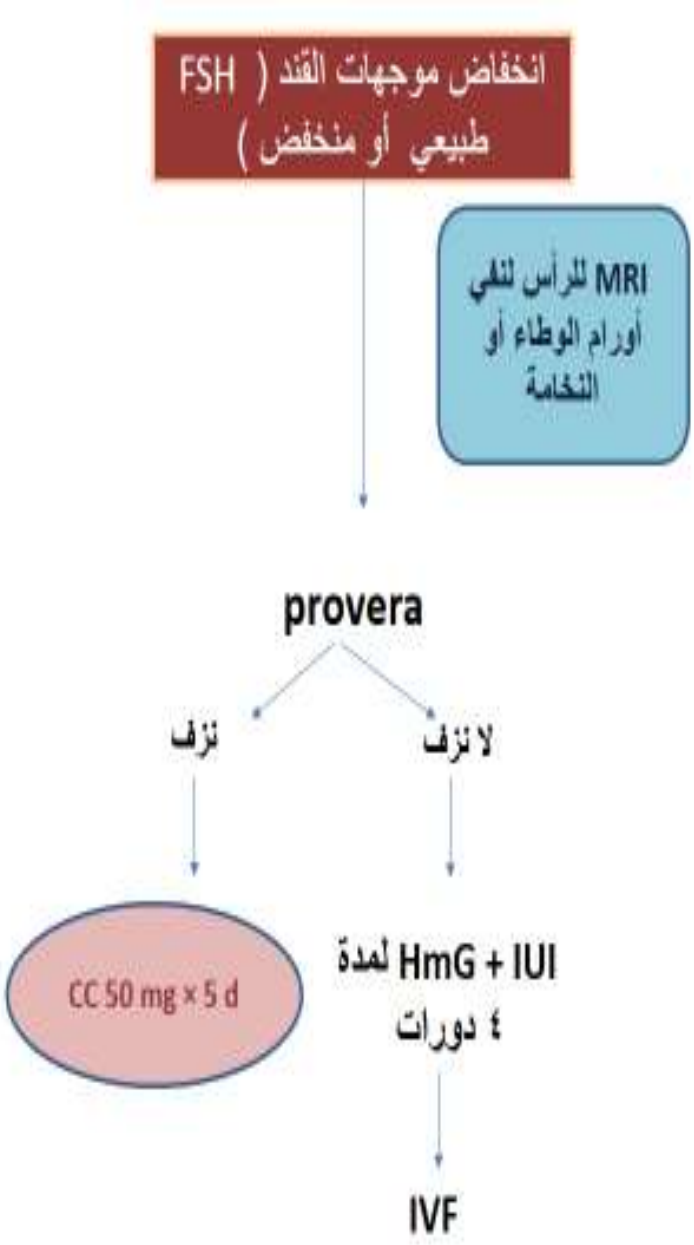
وإذا كانت قيمة FSHفي اليوم العاشر من الدورة ١٠< mIU \ml ومستويات الاستراديول ٧٠< PG \mlيعتبر الاختبار غير طبيعي .

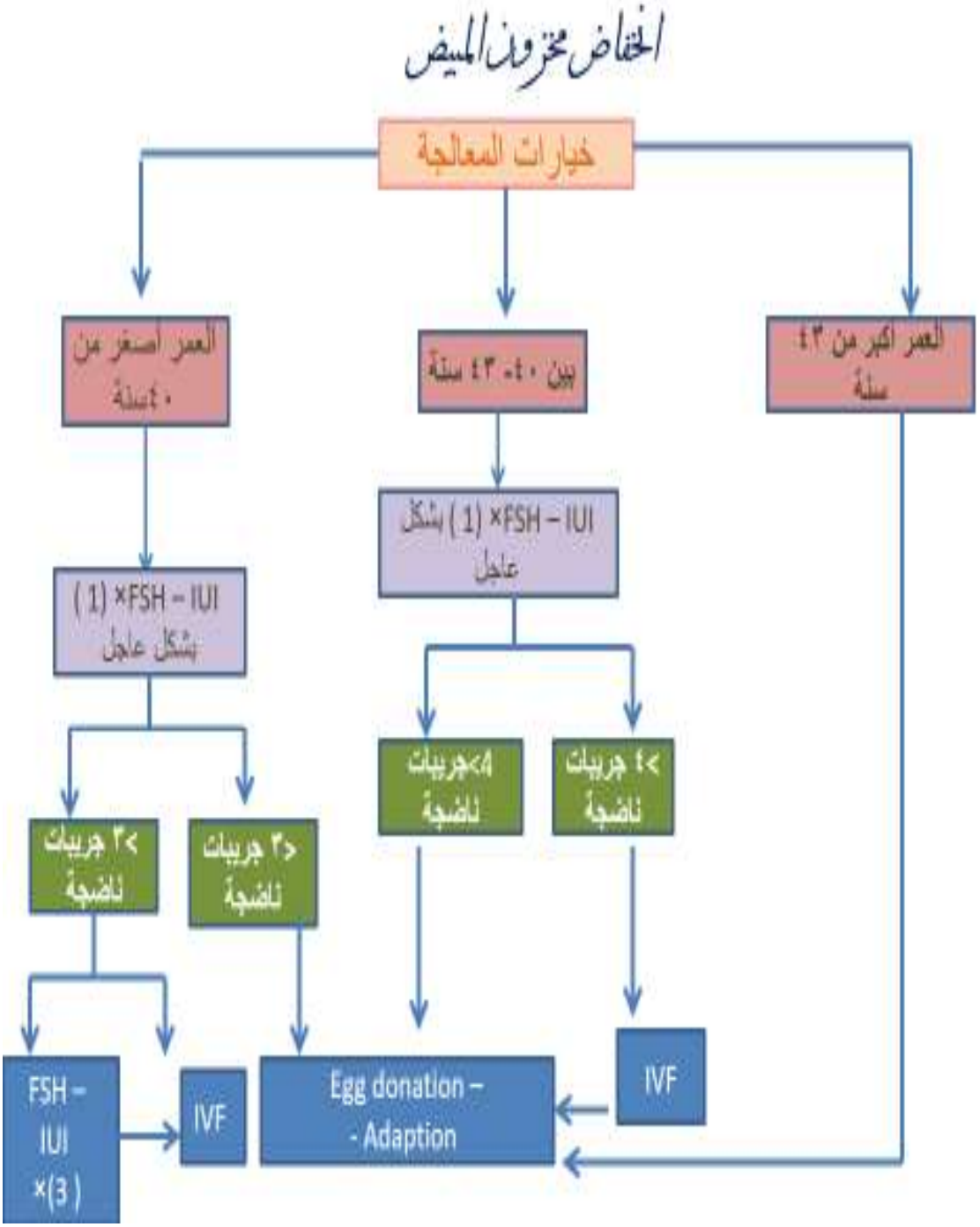
٣ . استجابة ضعيفة موثقة لتحريض إباضة هجومي .

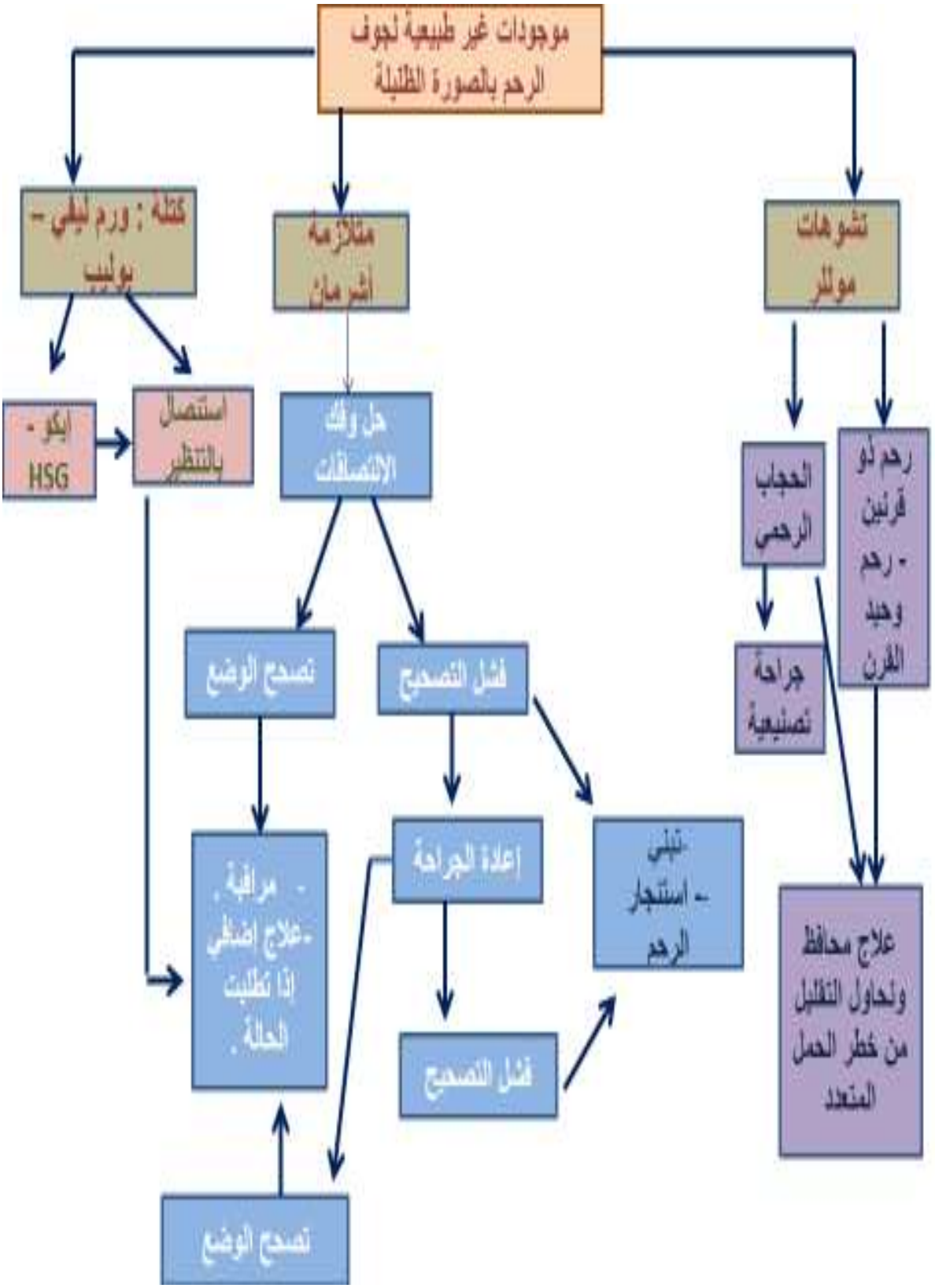

فشل الإباضة
أعراض فرط الأندروجين
DHEAS
TSH
البروجسترون
17 هيدروكسي بروجسترون
FSH
إذا كان مرتفعا : يجب نفي
-داء كوشينغ
-عوز الأنزيم الكظري .
-أورام الكظر
إذا كان مرتفعا : يجب نفي
-مقاومة الأنسولين .
-الورم (مبيض او كظر)
-داء كوشينغ .
إذا كان >٢ نانوغرام/مل :
-نفي عوز ٢١ هيدروكسيلاز .
-إجراء اختبار التحدي لـACTH
إذا كان غيرطبيعي :تحول لأخصائي غدد
مرتفع : الأسباب ،
-الأدوية .
-رض العلق .
-تحليز الثدي .
-أدينوما النخامية .
-قصور الدرق

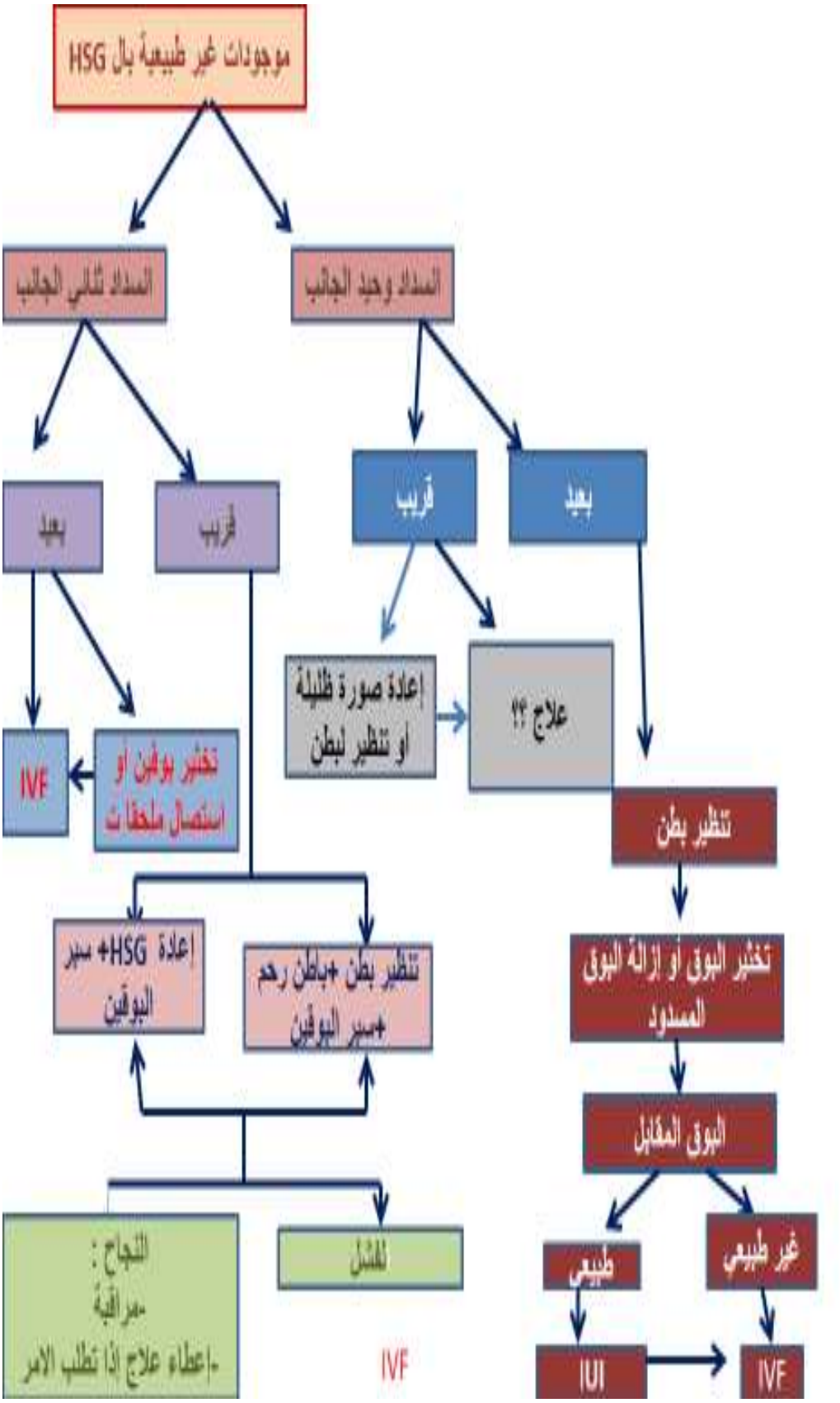

تقييم البطانة + FSH
ارتفاع موجهات القند (ارتفاع FSH)
قصور مبيض
تقييم FSH
انقطاع طمث
FSH >20
FSH<20
قصور مبيض باكر
CBC-
-اضداد الدرق
Ca ,Po4-
-اضداد
٢١ر هيدروكسيلاز
-صيغة صبغية
- تحري عن الصبغي X الهش
تدرع ببوض - تنبي
×FSH – IUI (1) بشكل عاجل
راقب مستويات ال FSH
Resolution
×FSH – IUI (1) بشكل عاجل

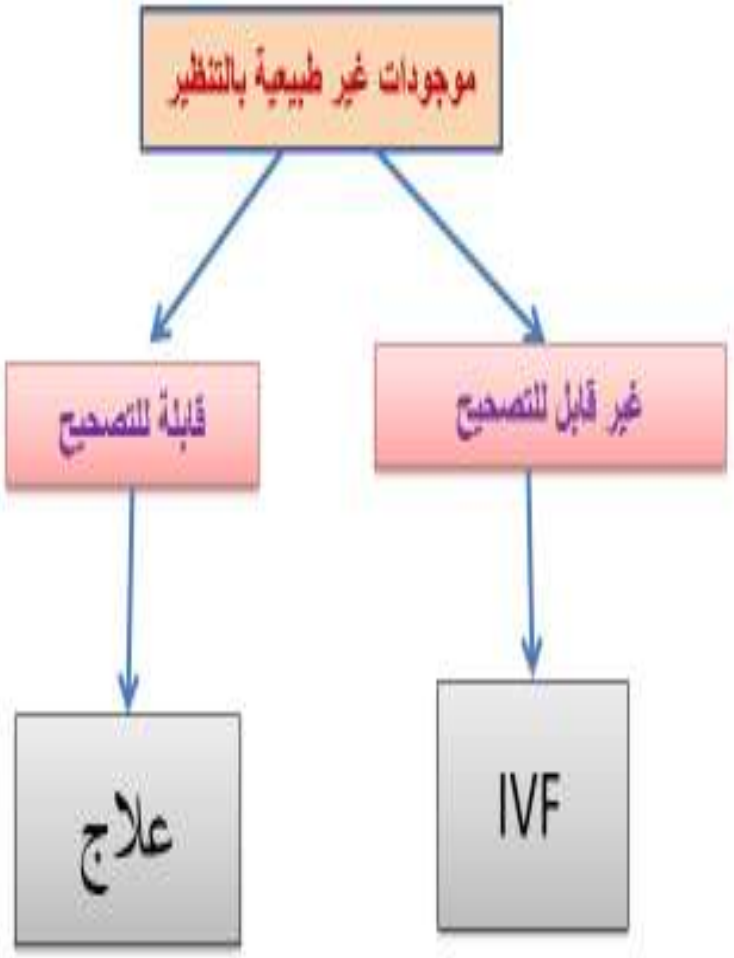

سواء موجهات الفد (ال fSH طبيعي)
(لا إباضة مزمنة ، pcos)
الميتفورمين
تخفيض الوزن
5 d ×CC 50 mg
استجابة
لا استجابة
نتابع ل ٣ ـ ٤ دورات
نرفع جرعة cc
100 -150 - 200
لا حمل
لا استجابة
تنظير
بطن
CC – IUI
ل ٣ ـ ٤
دورات
FSH – IUI
٣ ـ ٤ دورات
IVF

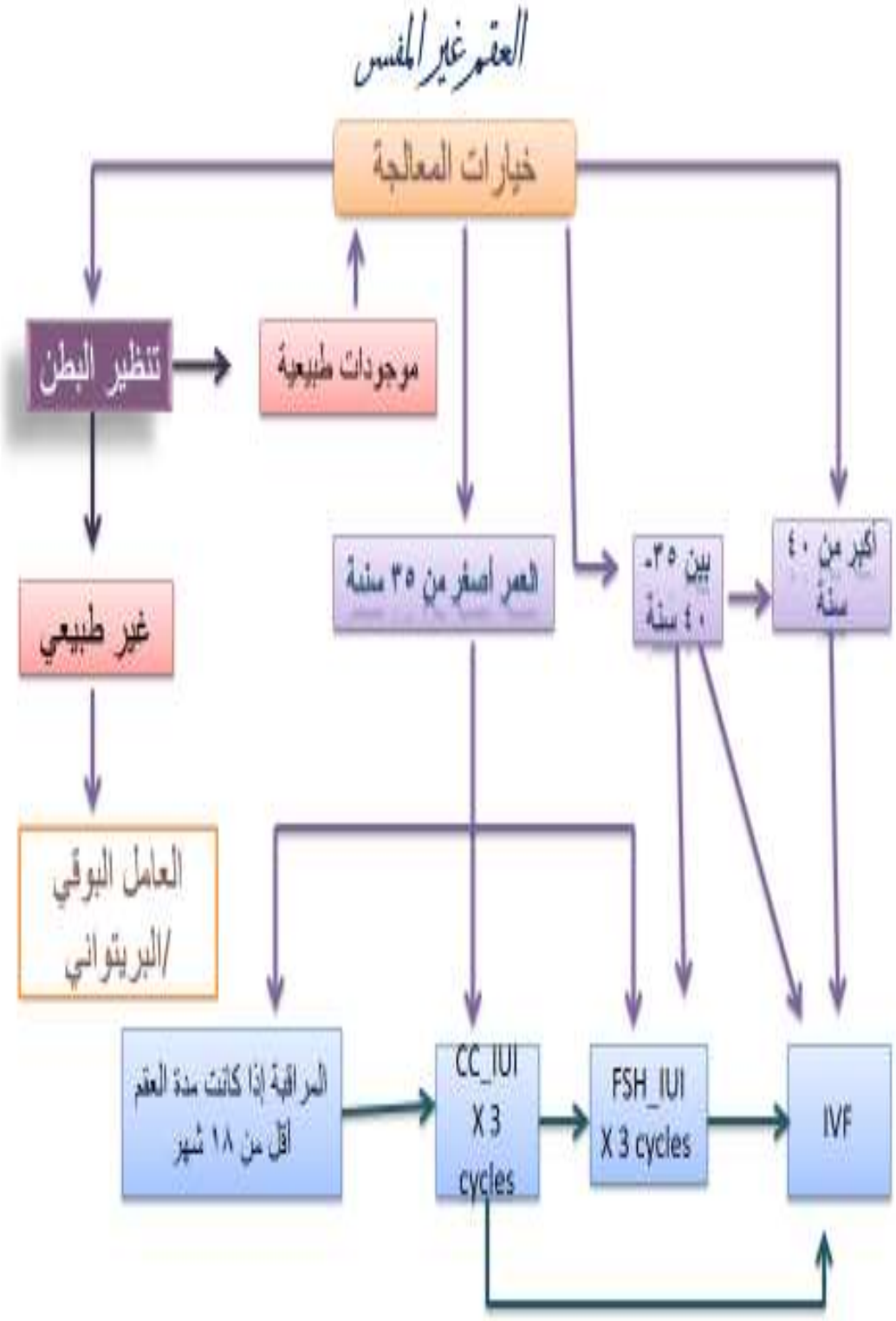

انخفاض موجهات القند (FSH
طبيعي أو منخفض)
MRI للرأس لنفي
أورام الوطاء أو
النخامة
provera
نزف
لا نزف
CC 50 mg × 5 d
HmG + IUI لمدة
٤ دورات
IVF

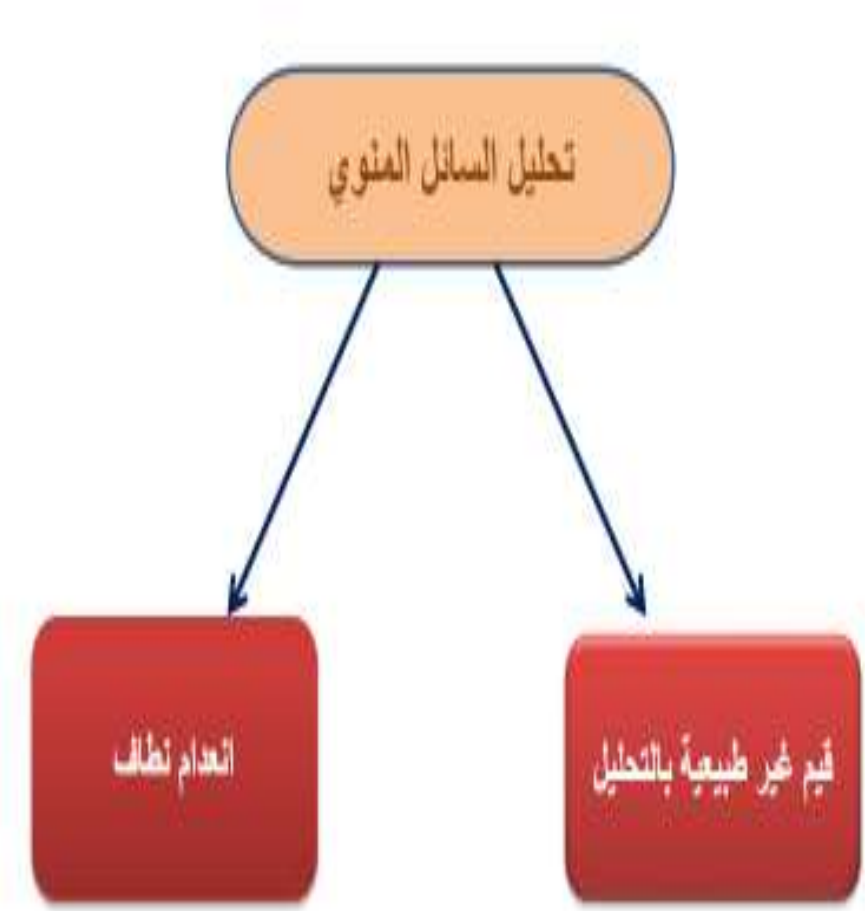

انخفاض مخزون المبيض
خيارات المعالجة
العمر أصغر من ٤٠سنة
بين ٤٠-٤٣ سنة
العمر أكبر من ٤٣ سنة
(1) ×FSH – IUI بشكل عاجل
(1) ×FSH – IUI بشكل عاجل
<٤ جريبات ناضجة
>٤جريبات ناضجة
<٣ جريبات ناضجة
>٣ جريبات ناضجة
FSH – IUI ×(3)
IVF
Egg donation – - Adaption
IVF

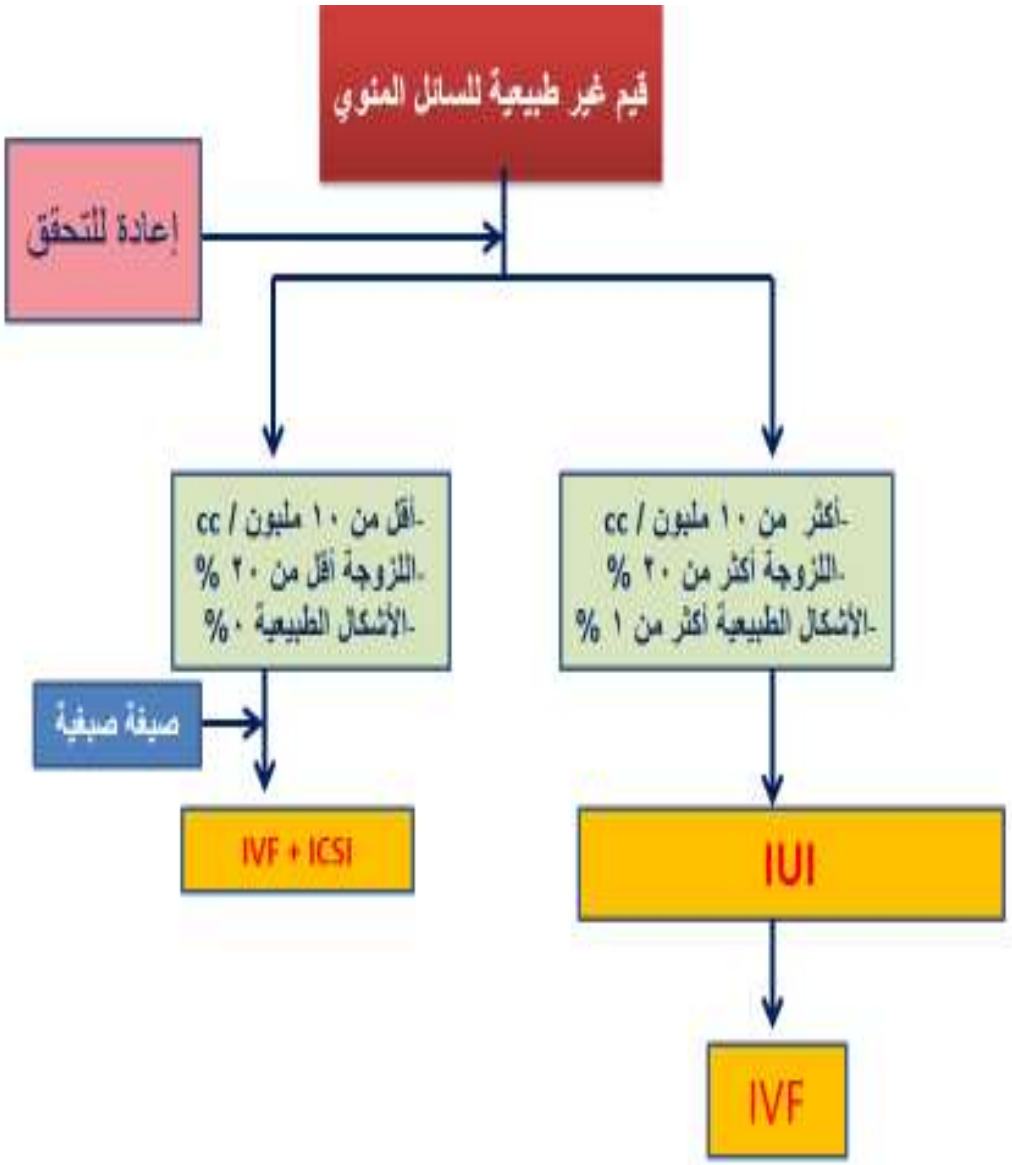

موجودات غير طبيعية لجوف الرحم بالصورة الظلية
كتلة : ورم ليفي - بوليب
متلازمة أشرمان
تشوهات مولر
ايكو - HSG
استصال بالتنظير
حل وتك الالتصاقات
الحجاب الرحمي
رحم ذو قرنين - رحم وحيد القرن
تصحح الوضع
فشل التصحيح
جراحة تصنيعية
- مراقبة . -علاج اضطابي إذا تطلبت الحالة .
إعادة الجراحة
تبني - استئجار الرحم
علاج محافظ ولحاول التقليل من خطر الحمل المتعدد
فشل التصحيح
تصحح الوضع

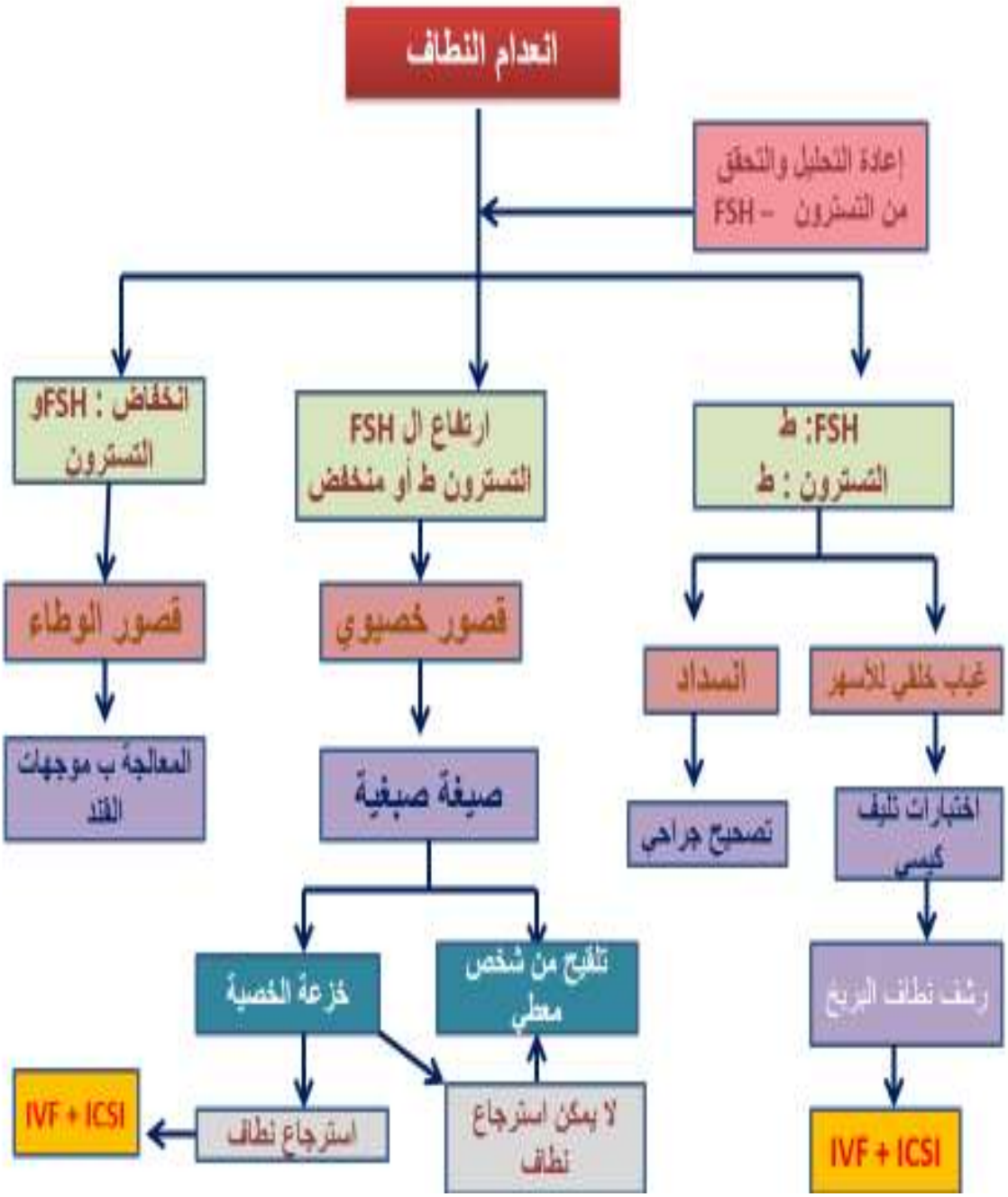

موجودات غير طبيعية بال HSG
انسداد وحيد الجانب
انسداد ثنائي الجانب
بعيد
قريب
بعيد
قريب
علاج ؟؟
إعادة صورة ظليلة أو تنظير لبطن
تخثير بوفين أو استئصال ملحقات
IVF
تنظير بطن
تخثير البوق أو إزالة البوق المسدود
إعادة HSG+ سير البوقين
تنظير بطن +بطن رحم +سير البوقين
البوق المقابل
طبيعي
غير طبيعي
النجاح :
-مراقبة
-اعطاء علاج إذا تطلب الامر
الفشل
IUI
IVF
IVF


موجودات غير طبيعية بالتنظير
قابلة للتصحيح
غير قابل للتصحيح
علاج
IVF


العقم غير المفسر
خيارات المعالجة
تنظير البطن
موجودات طبيعية
غير طبيعي
العامل البوقي
/البريتواني
العمر اصغر من ٣٥ سنة
بين ٣٥-
٤٠ سنة
اكبر من ٤٠
سنة
المرافية إذا كانت مدة العقم
أقل من ١٨ شهر
CC_IUI
X 3
cycles
FSH_IUI
X 3 cycles
IVF


تحليل السائل المنوي
انعدام نطاف
قيم غير طبيعية بالتحليل


قيم غير طبيعية للسائل المنوي
إعادة للتحقق
-أقل من ١٠ مليون / cc
-اللزوجة أقل من ٢٠ %
-الأشكال الطبيعية ٠ %
-أكثر من ١٠ مليون / cc
-اللزوجة أكثر من ٢٠ %
-الأشكال الطبيعية أكثر من ١ %
صيغة صيغية
IVF + ICSI
IUI
IVF



المراجع :

1- **The Boston IVF Handbook of InfertilityA Practical Guide for Practitioners**
2- **who Care for Infertile Couples ,Third edition**

مقدمة

تؤثر العوامل النفسيّة على الجهازين المناعي والصمّاوي

Hans Hugoوصفت العلاقة بين تلك الاضطرابات وفيزيولوجيا الجسم لأول مرة بالتفصيل من قبل .

Selye in 1955

يؤثر الإجهاد على الهدف (الجسم أو جزء منه) بشكل مباشر أو غير مباشر (الغدة النخاميّة أو الكظريّة)

عن طريق تفعيل الهرمون الموجه لقشر الكظر الذي بدوره ينشّط وينظّم إفراز الستيروئيدات القشريّة التي تشارك في مجموعة واسعة من العمليّات الفيزيولوجيّة، بما في ذلك الاستجابة للضغط النفسي، وردّ الفعل المناعي، والسيطرة على الالتهاب (بزيادة القدرة التكاثريّة ورد فعل النسيج الضام).

الاضطرابات النفسيّة (الشدّة، الكآبة، القلق):

يتم تحفيز النخامى الأمامية بواسطة GNRH المفرز من الوطاء بشكل نبضي، وله دور مهمّ لإفراز الحاثّات النخامية من حيث سعته وتواتره.

حيث التواتر المنخفض لنبضات GnRH يؤدّي الى إفراز FSH ، والتواتر المرتفع لها يؤدّي إلى إفراز LH.

والأستروجين بدوره يزيد تواتر هذه النبضات.

*العديد من اضطرابات التكاثر عند النساء يكون اضطراب إفراز GnRH متّهماً بها مثل فرط البرولاكتين والمبيض متعدّد الكيسات.

وفق دراسة أجريت على فريقين من الفئران:

الأول تعرض لشدّة بسيطة، والثاني لم يتعرض تبيّن أنّ:

_مستويات (FSH- LH – ACTH – CORTIZOL) أعلى لدى الفريق المتعرّض.

_مستوى (الدوبامين) أخفض لديهم.

*وفقًا لدراسة أجريت على النساء اللّواتي يعانين من الإجهاض المتكرّر، أظهرت تقريباً وجود القلق لديهن بنسبة 45 ٪، وأعراض الاكتئاب لدى 37 ٪.

ومنه يتوضّح تأثير الشدة النفسيّة على الاتزان الهرموني.

الأدوية النفسيّة:

*استخدام مضادات الاكتئاب ، وخاصة مثبّطات إعادة قبط السيروتونين غير الانتقائية (SSRI) ، تزيد من خطر فقدان الحمل في الثلث الأول حسب دراسة ل(Evans-Hoeker EA, Eisenberg E, Diamond MP, et al)

*وفي دراسة حشديّة فنلنديّة على 6920 امرأة:

وجد ارتباط بين خطر الإجهاض واستخدام مضادات الاكتئاب ومؤشّر كتلة الجسمBMI

انخفض خطر الإجهاض مع زيادة مؤشّر كتلة الجسم لدى مستخدمات مضادات الاكتئاب، وكان الخطر مرتفعاً مع منخفضات المشعر فبالتالي وجبت مراقبتهنّ من أجل خطر الولادة المبكرة.

(Laine MK, Masalin S, Rönö K, et al)

*وفي دراسة أخرى أجريت على الفئران أنّ الأميتريبتيلين يضعف خاصيّات ومعالم الحيوانات المنويّة، لكنّه تحسّن بفعل فينلافاكسين.

وأظهرت أن إضافة فيتامينc إليه يقلّل من التأثير السلبي له على حركة الحيوانات المنويّة.

*وقد تبيّن أنّ الاكتئاب يترافق أحياناً مع القذف المبكّر حسب (Xia Y, Li J, Shan G, et al).

لذلك تمّت تجربة السيترالين في تأخير القذف واستخدامه لعلاج القذف المبكر حسب

(Yi ZM, Chen SD, Tang QY, et al).

ومنه يتوضّح أنّ الاكتئاب، والقلق، والتوتّر، ومضادات الاكتئاب المستخدمة في علاج المريض تلعب دورًا أساسيًا في العقم.

لذلك يجب مراعاة تأثير هذه العوامل على التوازن الهرموني والإباضة والإجهاض عند النساء وكذلك على جودة الحيوانات المنويّة واضطرابات القذف عند الرجال.

اضطرابات النوم:

_تترافق مع اضطراب النظم اليومي مما يؤدّي إلى تفعيل المحور الوطائي – النخامي – الكظري،

ولها تأثير مباشر أو غير مباشر على الاستجابة الالتهابيّة للجسم، ومستويات الميلاتونين، ومستويات الهرمونات الجنسيّة.

مما قد يؤدي إلى اضطرابات في نمو الجريبات والطمث، وبالتالي إلى العقم.

يعزى ذلك إلى ارتفاع ACTH وCortizolوهرمون الشدّة وذلك ما نجده في حالات الأرق المزمن.

الميلاتونين له دور في النّظم اليوميّ، ولكن دوره غير مفهوم بشكل كامل في العقم،

لكنّه يعتبر مضاد أكسدة قوي يفيد في حماية الخلايا البيضيّة من الأكسدة خصوصاً عند الإباضة.

*في دراسة شملت عاملين بالمناوبات الليليّة: وجد أنّ مستويات الميلاتونين منخفضة لديهم، في حين أنّ مستويات LH وFSH مرتفعة (Davis S, Mirick DK, Chen C, et al)

*يوجد دليل على أن ارتفاع مستوى الميلاتونين مرتبط بانقطاع الطمث، فرط برولاكتين الدّم، وقصور الغدد التناسليّة، خاصّة بين الرجال الذين يعانون من قلّة النطاف و/أو فقد النطاف. (Berga SL, Mortola JF, Yen SS).

ثبت أنّ إعطاء الميلاتونين يعزز LH وFSH ، ربّما من خلال GnRH خلال الطّور الجريبيّ، وليس الطّور اللوتيئيني، ممّا يشير إلى أنّ تأثير الميلاتونين على الهرمونات التناسليّة قد يختلف اعتمادًا على مرحلة الدّورة . (Cagnacci A, Paoletti AM, Soldani R, et al)

–اضطرابات النّوم ليست سبباً رئيسيّاً لقصور أو فرط نشاط الدّرق إلا أنّ هناك أدلّة على أنّها قد تؤثر على مستوى هرمونTSH.

فالحرمان الجزئيّ من النّوم يؤدّي إلى ارتفاعه بشكل ملحوظ وبقائه مرتفعاً طوال اليوم التّالي (Baumgartner A, Dietzel M, Saletu B, et al)

الحرمان الكلّي أيضاً يفعل ذلك.(Gary KA, Winokur A, Douglas SD, et al)

إنّ ارتفاع مستوى TSH يؤدّي إلى:

*انقطاع الإباضة

*انقطاع الطّمث

*الإجهاض المتكرّر

*فرط برولاكتين الدم

وكلّ ذلك من مسبّبات العقم.

فترات النّوم القصيرة تؤدّي إلى انخفاض مستوىFSH وبالتّالي اختلال الطّور اللّوتيئيني، و

الحرمان الجزئيّ والكليّ من النّوم يؤدي لزيادة سعةLH ، مما قد يكون سبباً للعقم.

–انخفاض التستسترون لدى الرجال، وإفراز الإستراديول غير المنتظم عند النساء بسبب الاستيقاظ المبكّر واليقظة خلال الجزء الثاني من اللّيل قد تؤدي للعقم.

بالإضافة إلى أنّ جودة النّوم المنخفضة، وفقدان النّوم، والنّوم المتقطّع قد يسبب استجابة التهابيّة على شكل ارتفاع عوامل:

*النخر الورميTNF

*الإنترلوكين IL–6

*البروتين التفاعليC

وكلّ هذه العوامل مرتبطة بالعقم غير المفسّر.

اضطرابات الطّعام:

القهم العصبي:

اضطراب نفسيّ يتظاهر بعدم الرضا الشديد بشكل أو حجم الجسم والوزن، بالإضافة إلى النفور من الطّعام وفرط بالنشاط والحركة مع حمية ورياضة قاسية.

ويتظاهر بانخفاضBMI وانقطاع طمث بنسبة ٧٥% وقلة طمث بنسبة ٨%.

قلّة الليبتين تؤثّر على إفراز الوطاء النبضي ل GnRH كما تؤثّر على LH ممّا يسبّب اضطراب في الإباضة والتوازن الهرمونيّ.

الشّره العصبيّ:

يشبه القهم العصبيّ تماماً إلا أنّه تتخلله نوب من فقدان السيطرة وتناول الطعام بشراهة، و

يتبعه سلوك مضادّ لما حدث، يتمثّل بالامتناع الشديد عن الطعام، أو الحثّ على الإقياء، أو التناول المفرط للمليّنات.

يتمثّل بانقطاع طمث بنسبة ٢٣%، وقلّة طمث لأكثر من نصف السيّدات،

يظهر أن 76٪ من مريضات الشّره العصبي مصابات بPCOS.

اضطراب الأكل بنهم:

يشبه الشّره العصبي لكن دون سلوك مضاد لنوب الأكل الشّره، وقد يترافق أيضاً مع انقطاع أو قلّة طمث،

ويؤدي للبدانة التي تعتبر بحدّ ذاتها عامل خطورة للعقم.

النّهم يؤدي إلى زيادة الأنسولين والتستوستيرون، ممّا يؤثّر سلبًا على الخصوبة.

الإدمان:

الكحول:

يرفع الإستراديول وبدوره يخفض FSH ويؤثّر على الإباضة.

له تأثير سلبي على مورفولوجيا النطاف وحجم السائل المنوي ويخفض التستوستيرون لدى الرجال.

التدخين:

يقلّل الخصوبة ويرفع مستويات FSH وممكن أن يؤدي لضهي مبكّر. كما وجد أنّ مستويات الأستروجين في البول أقلّ لدى المدخّنات.

وقد يؤثّر على حركيّة النطاف ويقلّل عددها وكثافتها.

التشنّج المهبليّ Vaginismus :

هو انقباض عضليّ لاإراديّ، غير مسيطر عليه للمهبل بسبب انعكاس شرطي العضلات في المنطقة أثناء الإيلاج المهبلي أو تجاه أي شيء يحاول اختراق المهبل.

يحدث بنسبة 5–17%، وتكون العضلة الرئيسيّة المسبّبة هي العضلة العصعصيّة العانيّة، وتوجد عضلات أخرى متّهمة مثل رافعة الشرج، العضلات الكهفيّة، والعضلات حول المهبل.

تختلف هذه الحالة عن الخوف والانقباض الطبيعي، ولا ترتبط بالبرود الجنسي، وقد يكون أوليّاً أو ثانويّاً.

الأسباب:

1-*مرض عضوي*:

سنّ الضهي وقّلة الإستروجين، البطانة الرحميّة الهاجرة، انقلاب الرحم، الالتهابات المهبليّة، كيسات المبيض، التهاب الدهليز، والالتهابات البوليّة.

2-*نفسيّة*:

صدمات جنسيّة وسوء معاملة جنسيّة، خوف أو ذعر وترهيب مرتبط بالجنس والإيلاج الأوّل،

رضّ سابق على المنطقة أو قريب منها.

إحساس بالذنب بشأن الجنس، بالإضافة للقلق والتوتّر.

صنّف **لامونت** التشنّج المهبلي وفقًا لشدّة الحالة إلى أربع درجات:

الدرجة الأولى –تشنّج في قاع الحوض يمكن التخلّص منه بالطمأنة.

الدرجة الثانية – التشنّج موجود حتى مع الطمأنة.

الدرجة الثالثة – رفع الأرداف لتجنّب الفحص.

الدرجة الرابعة – وهي أشدّ أشكال التشنّج المهبلي، حيث يتمّ رفع الأرداف وإغلاق الفخذين بإحكام لتجنّب الفحص.

قام **باسيك** بتوسيع تصنيف **لامونت** ليشمل **الدرجة الخامسة** التي تعاني فيها المريضة من رد فعل حشوي مثل التعرّق، فرط التنفس، الخفقان، الارتجاف، الغثيان، الإقياء، فقدان الوعي، والرغبة في القفز من على الطاولة، أو حتى مهاجمة الطبيب.

– محاولة تجاوز ذلك من قبل الزوجين قد تؤدي لألم وتعزيز أكثر للمنعكس وتثبيت له.

– في بعض الأحيان يكون حدوث العلاقة أمراً مستحيلاً، ممّا يؤدّي إلى حدوث عقم، بسبب الصعوبة البالغة بالحصول على الحمل.

قد يتمّ اللّجوء لإجراء الحقن داخل السيتوبلازما ICSI والحقن داخل الرحم IUI.

– قد تحدث حالات حمل رغم ذلك بعبور بعض الحيوانات المنويّة باتجاه الرحم بعد قذف عند غشاء البكارة أو الأشفار.

المعالجة:

1– العلاج السلوكي: إزالة تحسّس تدريجي

2– تمارين السيطرة على عضلات الحوض **(كيجل)**، الاسترخاء واللّمس، استخدام الموسعات والمزلّقات

3–وجود شريك داعم

4–عنصر معالج عالي التثقيف

5- العنصر التثقيفي والحوار وتفسير الصدمات

6- حالات قلق ومضادات اكتئاب

7- حقن بوتكس او توسيع جراحي

العنانة Impotence:

تصيب أكثر من ٣٠ مليون رجل في أمريكا وتزداد مع التقدّم في العمر.

تتمثّل بسوء انتصاب (الذي يحتاج تعاضد عضلي، عصبي، وعائي، ودموي) وعدم القدرة على تحقيقه أو مواصلته، ممّا يؤدّي للعقم أو إلى صعوبة بالغة بحدوث الحمل.

أسباب العنانة:

1. **فيزيولوجيّة وعضويّة:** قلبيّة وعائيّة، ارتفاع توتر شرياني، سكري، باركنسون، ارتفاع كوليسترول، أذيّة عصبيّة

2. **دوائيّة:** مضادات الاكتئاب، مضادّات الهيستامين، وخافضات الضغط

3. **التدخين والكحول**

4. **نفسيّة:** (قلق، اكتئاب، توتّر)

الانتصاب الصباحي:

العصب العجزي جزء من الجهاز نظير الودي وهو الذي يتحكّم بالانتصاب، يبقى الجهاز نظير الودّي نشطاً خلال النوم فتحدث فترات من الانتصاب والارتخاء.

قد يصحو الشخص على إحدى الحالتين، حيث إنّ الاستيقاظ قد يحدث في نقاط مختلفة من دورة النّوم،

ويرجّح أن يكون في هذه اللّحظة يحلم وقد يكون حلماً مثيراً يؤدي إلى الانتصاب والقذف.

ممكن أن تضغط المثانة على العصب العجزي وتحفزّه.

وجود الانتصاب الصباحي يرجّح على الأغلب **السبب النفسي**، وينفي **العضوي**.

العلاج:

بعد إجراء فحص فيزيائي وتحاليل لنفي السبب العضوي:

1-تغيير نمط الحياة: ترك الكحول والتدخين، تخفيف الوزن، وإجراء تمارين رياضيّة.

2-داعم وتثقيفي

3-التخلّص من عوامل التوتّر في الحياة

4-استشاري نفسي، وللشريك دور هام في العلاج

5-دوائي

مثبّطات الفوسفوديستيراز، سيلدينافيل، فياغرا، تادالافيل، وفاردينافيل.

-تزيد الدفق الدموي للعضو الذكري، ويجب الانتباه لوجود مرض قلبي إذ تسبب انخفاض ضغط.

المراجع:

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. Fertil Steril 2017; 108: 393-406. [PubMed] [Google Scholar]

2. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin Biochem 2018; 62: 2-10. [PubMed] [Google Scholar]

3. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, et al. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. Hum Reprod Update 2008; 14: 605-621. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

4. Nachtigall RD. International disparities in access to infertility services. Fertil Steril 2006; 85: 871–875. [PubMed] [Google Scholar]

5. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. PLoS Med 2012; 9: e1001356. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

6. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, et al. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol 2015; 13: 37. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

7. Lotti F, Maggi M. Sexual dysfunction and male infertility. Nat Rev Urol 2018; 15: 287–307. [PubMed] [Google Scholar]

8. Selye H. Stress and disease. Science 1955; 122: 625–631. [PubMed] [Google Scholar]

9. Smith K. Mental health: a world of depression. Nature 2014; 515: 181. [PubMed] [Google Scholar]

10. Machado-Vieira R, Salvadore G, Luckenbaugh DA, et al. Rapid onset of antidepressant action: a new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2008; 69: 946–958. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

11. Cartwright C, Gibson K, Read J, et al. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects. Patient Prefer Adherence 2016; 10: 1401–1407. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

12. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018; 391: 1357–1366. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

13. Fallahzadeh H, Zareei Mahmood Abadi H, Momayyezi M, et al. The comparison of depression and anxiety between fertile and infertile couples: a meta-analysis study. Int J Reprod Biomed (Yazd) 2019; 17: 153–162. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

14. Crawford NM, Hoff HS, Mersereau JE. Infertile women who screen positive for depression are less likely to initiate fertility treatments. Hum Reprod 2017; 32: 582–587. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

15. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. Dialogues Clin Neurosci 2018; 20: 41–47. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

16. Kaiser UB, Conn PM, Chin WW. Studies of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) action using GnRH receptor-expressing pituitary cell lines. Endocr Rev 1997; 18: 46–70. [PubMed] [Google Scholar]

17. Tsutsumi R, Webster NJG. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. Endocr J 2009; 56: 729–737. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

18. Gu S, Jing L, Li Y, et al. Stress induced hormone and neuromodulator changes in menopausal depressive rats. Front Psychiatry 2018; 9: 253. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

19. Gao L, Qu J, Wang AY, et al. Anxiety, depression and social support in pregnant women with a history of recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *J Reprod Infant Psychol* Epub ahead of print 14 Aug 2019. DOI: 10.1080/02646838.2019.1652730. [PubMed]

20. Evans-Hoeker EA, Eisenberg E, Diamond MP, et al. Major depression, antidepressant use, and male and female fertility. Fertil Steril 2018; 109: 879–887. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

21. Laine MK, Masalin S, Rönö K, et al. Risk of preterm birth in primiparous women with exposure to antidepressant medication before pregnancy and/or during pregnancy – impact of body mass index. Ann Med 2019; 51: 51–57. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

22. Nørr L, Bennedsen B, Fedder J, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors reduces fertility in men. Andrology 2016; 4: 389–394. [PubMed] [Google Scholar]

23. Bandegi L, Anvari M, Vakili M, et al. Effects of antidepressants on parameters, melondiadehyde, and diphenyl-2-picryl-hydrazyl levels in mice spermatozoa. Int J Reprod Biomed (Yazd) 2018; 16: 365–372. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

24. Xia Y, Li J, Shan G, et al. Relationship between premature ejaculation and depression: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e4620. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

25. Yi ZM, Chen SD, Tang QY, et al. Efficacy and safety of sertraline for the treatment of premature ejaculation: systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019; 98: e15989. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

26. Xu H, Ouyang N, Li R, et al. The effects of anxiety and depression on in vitro fertilization outcomes of infertile Chinese women. Psychol Health Med 2017; 22: 37–43. [PubMed] [Google Scholar]

27. Gdańska P, Drozdowicz-Jastrzębska E, Grzechocińska B, et al. Anxiety and depression in women undergoing infertility treatment. Ginekol Pol 2017; 88: 109–112. [PubMed] [Google Scholar]

28. Miller N, Herzberger EH, Pasternak Y, et al. Does stress affect IVF outcomes? A prospective study of physiological and psychological stress in women undergoing IVF. Reprod Biomed Online 2019; 39: 93–101. [PubMed] [Google Scholar]

29. Panossian LA, Avidan AY. Review of sleep disorders. Med Clin North Am 2009; 93: 407–425. [PubMed] [Google Scholar]

30. Kloss JD, Perlis ML, Zamzow JA, et al. Sleep, sleep disturbance, and fertility in women. Sleep Med Rev 2015; 22: 78–87. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

31. Harrison CL, Teede HJ, Joham AE, et al. Breastfeeding and obesity in PCOS. Expert Rev Endocrinol Metab 2016; 11: 449–454. [PubMed] [Google Scholar]

32. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 517–520. [PubMed] [Google Scholar]

33. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1175–1180. [PubMed] [Google Scholar]

34. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia–revisited–the bad ugly and good: implications to the heart and brain. Sleep Med Rev 2015; 20: 27–45. [PubMed] [Google Scholar]

35. Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, et al. Oxidative stress and male infertility. Nat Rev Urol 2017; 14: 470–485. [PubMed] [Google Scholar]

36. Szkodziak P, Wozniak S, Czuczwar P, et al. Infertility in the light of new scientific reports – focus on male factor. Ann Agric Environ Med 2016; 23: 227–230. [PubMed] [Google Scholar]

37. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome and obstructive sleep apnea. Sleep Med Clin 2008; 3: 37–46. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

38. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, et al. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. Gynecol Endocrinol 2015; 31: 506–510. [PubMed] [Google Scholar]

39. Macrea MM, Martin TJ, Zagrean L. Infertility and obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy on serum prolactin levels. Sleep Breath 2010; 14: 253–257. [PubMed] [Google Scholar]

40. Louis GMB, Lum KJ, Sundaram R, et al. Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation. Fertil Steril 2011; 95: 2184–2189. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

41. Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 2010; 363: 365–371. [PubMed] [Google Scholar]

42. Ferin M. Clinical review 105: stress and the reproductive cycle. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1768–1774. [PubMed] [Google Scholar]

43. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3787–3794. [PubMed] [Google Scholar]

44. Tamura H, Takasaki A, Miwa I, et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. J Pineal Res 2008; 44: 280–287. [PubMed] [Google Scholar]

45. Srinivasan V, Spence WD, Pandi-Perumal SR, et al. Melatonin and human reproduction: shedding light on the darkness hormone. Gynecol Endocrinol 2009; 25: 779–785. [PubMed] [Google Scholar]

46. Reiter RJ, Tamura H, Tan DX, et al. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. Fertil Steril 2014; 102: 321–328. [PubMed] [Google Scholar]

47. Davis S, Mirick DK, Chen C, et al. Night shift work and hormone levels in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012; 21: 609–618. [PubMed] [Google Scholar]

48. Puig-Domingo M, Webb SM, Serrano J, et al. Brief report: melatonin-related hypogonadotropic hypogonadism. N Engl J Med 1992; 327: 1356–1359. [PubMed] [Google Scholar]

49. Macchi MM, Bruce NJ. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. Front Neuroendocrinol 2004; 25: 177–195. [PubMed] [Google Scholar]

50. Karasek M, Pawlikowski M, Nowakowska-Jankiewicz B, et al. Circadian variations in plasma melatonin, FSH, LH, and prolactin and testosterone levels in infertile men. J Pineal Res 1990; 9: 149–157. [PubMed] [Google Scholar]

51. Berga SL, Mortola JF, Yen SS. Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 242–244. [PubMed] [Google Scholar]

52. Cagnacci A, Paoletti AM, Soldani R, et al. Melatonin enhances the luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone responses to gonadotropin-releasing hormone in the follicular, but not in the luteal, menstrual phase. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1095–1099. [PubMed] [Google Scholar]

53. Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2006; 24: 33–39. [PubMed] [Google Scholar]

54. Verma I, Sood R, Juneja S, et al. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on fertility. Int J Appl Basic Med Res 2012; 2: 17–19. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

55. Baumgartner A, Dietzel M, Saletu B, et al. Influence of partial sleep deprivation on the secretion of thyrotropin, thyroid hormones, growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and estradiol in healthy young women. Psychiatry Res 1993; 48: 153–178. [PubMed] [Google Scholar]

56. Gary KA, Winokur A, Douglas SD, et al. Total sleep deprivation and the thyroid axis: effects of sleep and waking activity. Aviat Space Environ Med 1996; 67: 513–519. [PubMed] [Google Scholar]

57. Iliodromiti S, Nelson SM. Biomarkers of ovarian reserve. Biomark Med 2013; 7: 147–158. [PubMed] [Google Scholar]

58. Haning RV, Jr, Hackett RJ, Flood CA, et al. Testosterone, a follicular regulator: key to anovulation. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 710–715. [PubMed] [Google Scholar]

59. Sowers MF, Zheng H, Kravitz HM, et al. Sex steroid hormone profiles are related to sleep measures from polysomnography and the Pittsburgh Sleep Quality Index. Sleep 2008; 31: 1339–1349. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

60. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, et al. Sleep timing may modulate the effect of sleep loss on testosterone. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 77: 749–754. [PubMed] [Google Scholar]

61. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2119–2126. [PubMed] [Google Scholar]

62. Okun ML, Coussons-Read M, Hall M. Disturbed sleep is associated with increased C-reactive protein in young women. Brain Behav Immun 2009; 23: 351–354. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

63. Naz RK, Butler A, Witt BR, et al. Levels of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in sera and cervical mucus of fertile and infertile women: implication in infertility. J Reprod Immunol 1995; 29: 105–117. [PubMed] [Google Scholar]

64. Demir B, Guven S, Guven ES, et al. Serum IL-6 level may have role in the pathophysiology of unexplained infertility. Am J Reprod Immunol 2009; 62: 261–267. [PubMed] [Google Scholar]

65. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2017; 53: 40–53. [PubMed] [Google Scholar]

66. Ghandehari-Alavijeh R, Zohrabi D, Tavalaee M, et al. Association between expression of TNF-α, P53 and HIF1α with asthenozoospermia. Hum Fertil (Camb) 2019; 22: 145–151. [PubMed] [Google Scholar]

67. Prins JR, Gomez-Lopez N, Robertson SA. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. J Reprod Immunol 2012; 95: 1–14. [PubMed] [Google Scholar]

68. Buyuk E, Asemota OA, Merhi Z, et al. Serum and follicular fluid monocyte chemotactic protein-1 levels are elevated in obese women and are associated with poorer clinical pregnancy rate after in vitro fertilization: a pilot study. Fertil Steril 2017; 107: 632–640.e3. [PubMed] [Google Scholar]

69. Levin I, Gamzu R, Mashiach R, et al. Higher C-reactive protein levels during IVF stimulation are associated with ART failure. J Reprod Immunol 2007; 75: 141–144. [PubMed] [Google Scholar]

70. Clancy KB, Klein LD, Ziomkiewicz A, et al. Relationships between biomarkers of inflammation, ovarian steroids, and age at menarche in a rural Polish sample. Am J Hum Biol 2013; 25: 389–398. [PubMed] [Google Scholar]

71. Herpertz-Dahlmann B. Adolescent eating disorders: update on definitions, symptomatology, epidemiology, and comorbidity. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2015; 24: 177–196. [PubMed] [Google Scholar]

72. Poyastro Pinheiro A, Thornton LM, Plotonicov KH, et al. Patterns of menstrual disturbance in eating disorders. Int J Eat Disord 2007; 40: 424–434. [PubMed] [Google Scholar]

73. Kimmel MC, Ferguson EH, Zerwas S, et al. Obstetric and Gynecologic Problems Associated with Eating Disorders. Int J Eat Disord 2016; 49: 260–275. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

74. Watson TL, Andersen AE. A critical examination of the amenorrhea and weight criteria for diagnosing anorexia nervosa. Acta Psychiatr Scand 2003; 108: 175–182. [PubMed] [Google Scholar]

75. Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, et al. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. Mol Psychiatry 2007; 12: 23–35. [PubMed] [Google Scholar]

76. Singhal V, Misra M, Klibanski A. Endocrinology of anorexia nervosa in young people: recent insights. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014; 21: 64–70. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

77. Pinheiro AP, Raney TJ, Thornton LM, et al. Sexual functioning in women with eating disorders. Int J Eat Disord 2010; 43: 123–129. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

78. Linna MS, Raevuori A, Haukka J, et al. Reproductive health outcomes in eating disorders. Int J Eat Disord 2013; 46: 826–833. [PubMed] [Google Scholar]

79. Stewart DE, Robinson E, Goldbloom DS, et al. Infertility and eating disorders. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1196–1199. [PubMed] [Google Scholar]

80. Resch M, Szendei G, Haász P. Eating disorders from a gynecologic and endocrinologic view: hormonal changes. Fertil Steril 2004; 81: 1151–1153. [PubMed] [Google Scholar]

81. McCluskey S, Evans C, Lacey H, et al. Infertility and eating disorders. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1576–1577. [PubMed] [Google Scholar]

82. Mehler PS, Krantz MJ, Sachs KV. Treatments of medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. J Eat Disord 2015; 3: 15. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

83. Ålgars M, Huang L, Von Holle AF, et al. Binge eating and menstrual dysfunction. J Psychosom Res 2014; 76: 19–22. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

84. Shaw E, Farris M, McNeil J, et al. Obesity and endometrial cancer. Recent Results Cancer Res 2016; 208: 107–136. [PubMed] [Google Scholar]

85. Zou Z, Wang H, d'Oleire Uquillas F, et al. Definition of substance and non-substance addiction. Adv Exp Med Biol 2017; 1010: 21–41. [PubMed] [Google Scholar]

86. Rossi BV, Abusief M, Missmer SA. Modifiable risk factors and infertility: what are the connections? Am J Lifestyle Med 2014; 10: 220–231. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

87. Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2017; 34: 38–47. [PubMed] [Google Scholar]

88. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. Fertil Steril 2018; 110: 611–618. [PubMed] [Google Scholar]

89. Cooper GS, Baird DD, Hulka BS, et al. Follicle-stimulating hormone concentrations in relation to active and passive smoking. Obstet Gynecol 1995; 85: 407–411. [PubMed] [Google Scholar]

90. MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, et al. Cigarette smoking and urinary estrogens. N Engl J Med 1982; 307: 1062–1065. [PubMed] [Google Scholar]

91. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. N Engl J Med 1999; 340: 333–339. [PubMed] [Google Scholar]

92. Pasqualotto FF, Umezu FM, Salvador M, et al. Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. Fertil Steril 2008; 90: 278–283. [PubMed] [Google Scholar]

93. Wang H, Dey SK, Maccarrone M. Jekyll and Hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. Endocr Rev 2006; 27: 427–448. [PubMed] [Google Scholar]

94. Klonoff-Cohen HS, Natarajan L, Chen RV. A prospective study of the effects of female and male marijuana use on in vitro fertilization (IVF) and gamete intrafallopian transfer (GIFT) outcomes. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 369–376. [PubMed] [Google Scholar]

95. Alvarez S. Do some addictions interfere with fertility? Fertil Steril 2015; 103: 22–26. [PubMed] [Google Scholar]

96. Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, et al. Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study. Fertil Steril 2008; 89: 124–128. [PubMed] [Google Scholar]

97. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, et al. Effects of the exposure to mobile phones on male reproduction: a review of the literature. J Androl 2012; 33: 350–356. [PubMed] [Google Scholar]

98. Younes F, Halawi G, Jabbour H, et al. Internet addiction and relationships with insomnia, anxiety, depression, stress and self-esteem in university students: a cross-sectional designed study. PLoS One 2016; 11: e0161126. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

99. Levit M, Weinstein A, Weinstein Y, et al. A study on the relationship between exercise addiction, abnormal eating attitudes, anxiety and depression among athletes in Israel. J Behav Addict 2018; 7: 800–805. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

100. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR. Gambling disorder, DSM-5 criteria and symptom severity. Compr Psychiatry 2017; 75: 1–5. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

101. Schou Andreassen C, Billieux J, Griffiths MD, et al. The relationship between addictive use of social media and video games and symptoms of psychiatric disorders: a large-scale cross-sectional study. Psychol Addict Behav 2016; 30: 252–262. [PubMed] [Google Scholar]

102. The National Center on Addiction and Substance Abuse at Columbia University. Food for thought: substance abuse and eating disorders. Report, Columbia University, USA, December 2003. https://www.centeronaddiction.org/addiction-research/reports/food-thought-substance-abuse-and-eating-disorders

103. Krug I, Treasure J, Anderluh M, et al. Present and lifetime comorbidity of tobacco, alcohol and drug use in eating disorders: a European multicenter study. Drug Alcohol Depend 2008; 97: 169–179. [PubMed] [Google Scholar]

104. Hallfors DD, Waller MW, Ford CA, et al. Adolescent depression and suicide risk: association with sex and drug behavior. Am J Prev Med 2004; 27: 224–231. [PubMed] [Google Scholar]

105. Molitor F, Truax SR, Ruiz JD, et al. Association of methamphetamine use during sex with risky sexual behaviors and HIV infection among non-injection drug users. West J Med 1998; 168: 93–97. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

106. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, et al. Sexually transmitted diseases and infertility. Am J Obstet Gynecol 2017; 216: 1–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

منشورات قسم التوليد وأمراض النساء جامعة دمشق ٢٠٢٣