

فرط التحفيز المضبوط للمبيض COH للمرضى الخاضعين لـ IVF ومخاطرها Controlled ovarian hyperstimulation (COH) for IVF patients and its risks

د. نغمى حسن* ، لين ياسين**

*(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nouma.hasan@gmail.com)

** (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: leenyassen24@gmail.com)

الملخص

يستخدم فرط التحفيز المضبوط للمبيض COH كإجراء روتيني للحصول على عدد كافٍ من الجريبات أو البويضات خلال تقنيات الإنجاب المساعدة ART مثل الإلقاح الصناعي IVF أو حقن النطاف داخل الهيولى ICSI للمريضات ضعيفات الاستجابة المبيضية. تم تطوير العديد من بروتوكولات COH التي تستخدم المستحضرات الهرمونية الجديدة لتحسين نتائج الحمل في IVF. يترافق COH مع خطر تطور متلازمة التحفيز الفائق للمبيض OHSS وإلغاء تحريض الإباضة. تلخص هذه المراجعة بعض البروتوكولات المتبعة في COH وأعراض وتدبير OHSS.

كلمات مفتاحية _ تحفيز المبيض، متلازمة التحفيز الفائق للمبيض، شادات ومناهضات GnRH.

ABSTRACT

Controlled ovarian hyperstimulation is used as a routine procedure to obtain a sufficient number of follicles or oocytes during assisted reproductive techniques (ART) such as in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Several COH protocols have been developed, that use new hormonal formulations to improve pregnancy outcomes in IVF. COH is associated with a risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and abrogation of ovulation induction. This review summarizes some of the protocols used for COH and the symptoms and management of OHSS.

Keywords _ Ovarian stimulation, OHSS, GnRH agonists and antagonists.

1. مقدمة

يعرّف العقم بعدم القدرة على الإنجاب. يعاني حوالي 15% من الأزواج من العقم ويمثل العقم عند النساء ما يصل إلى 70% من هذه الحالات.

تتضمن عوامل الخطر للإصابة بالعقم: العمر حيث تبدأ نوعية وكمية بويضات المرأة بالانخفاض مع تقدم العمر ويزداد خطر الإجهاض، وكذلك التدخين، ووزن الجسم غير الطبيعي (زيادة أو نقصان الوزن)، والإصابة بالأمراض الجنسية، واستهلاك الكحول، والاضطرابات المناعية.

قد يكون العقم عند النساء أولاً ويعود ذلك لعدة أسباب مثل انتباز بطانة الرحم، ومتلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOS، وعدم انتظام الدورة الشهرية واضطرابات الإباضة، وفشل المبيض المبكر POF أو لوجود عوامل متعلقة بالرحم كالأورام الليفية الرحمية أو تضخم الرحم أو تنديه أو عدم انتظام شكله أو تضيق عنق الرحم أو تشوهه. أو قد يكون ثانوياً حيث لا ينجح الزوجان في الحمل مرة أخرى بعد الحمل الأول، وهناك نوع من العقم غير المبرر أو غير معروف السبب.

تتضمن التكنولوجيا الإنجابية المتقدمة ART طرقاً مختلفة لمساعدة الأزواج الذين يعانون من العقم وتعتمد بشكل عام على استحصال البويضات من جسم المرأة ووضعها مع الحيوانات المنوية في المختبر وإعادة المضع إلى الرحم وهذا ما يدعى الإخصاب في المختبر أو IVF. في الأزواج الأكبر سناً أو من لديهم مشاكل في الحيوانات المنوية والذين فشلت معهم محاولات IVF، يتم حقن حيوان منوي واحد في بويضة ناضجة ثم يتم نقل المضعغة إلى الرحم وهذا ما يدعى ICSI.

لقد مر 45 عاماً منذ ولادة لويز براون في أولدهام بإنجلترا، و42 عاماً منذ ولادة إليزابيث كار في نورفولك بولاية كونيتيكت، وهما أول طفلين يولدان من خلال IVF في أوروبا والولايات المتحدة على التوالي. تشير التقديرات الحالية إلى ولادة أكثر من مليوني طفل نتيجة التلقيح الاصطناعي في جميع أنحاء العالم. أصبح

الإخصاب في الزواج علاجاً راسخاً وفعالاً للغاية لعلاج العقم، وقد استفاد الأزواج الذين ليس لديهم أطفال والذين يعانون من مجموعة متنوعة من الأسباب المسببة (العقم عند الإناث أو الذكور، أو لدى الطرفين) من العدد المتزايد من النجاحات التي حققتها التكنولوجيا الإنجابية المتقدمة (ART).

على الرغم من التقدم المستمر في ART، تظل معدلات الحمل حوالي 20-30% لكل دورة. من أجل التعويض عن أوجه القصور في إجراءات التلقيح الاصطناعي، يتم تحفيز المبيض للحث على تطوير جريبات مهيمنة متعددة وإنضاج العديد من البويضات في دورة واحدة لتحسين فرص الحمل. يتيح استخدام بروتوكولات تحفيز المبيض اختيار واحد أو أكثر من الأجنة لنقلها، في حين يمكن حفظ الأجنة الاحتياطية بالتبريد لنقلها في دورة لاحقة دون تكرار تحفيز المبيض واسترجاع البويضات.

II. التحديد المحتمل لاستجابة المبيض: تقييم مخزون الإباضة

كان Jones وزملاؤه رواد استخدام الغونادوتروبين لـ COH في علاجات IVF. عُرف مبكراً على أن النساء اللواتي يحدث لديهن دورات شهرية منتظمة، وخضعن لتحفيز الغدد التناسلية، يندرجن في واحدة من ثلاث فئات استجابة: عالية، أو متوسطة، أو منخفضة الاستجابة. كما كانت استجابة الفرد مماثلة في دورات التحفيز اللاحقة.

استندت فئة الاستجابة إلى تقييم منحنى الاستراديول Estradiol E2 الناتج في المصل (نمط E2) والاستجابة الجريبية الناتجة اللاحقة كما تم رصدها بواسطة التصوير بالموجات فوق الصوتية. هذا وقد ارتبطت فئة استجابة المريضة ونمط E2 بالقدرة على تحقيق الحمل بعد التلقيح الاصطناعي ونقل المضع. وبعد ثلاثة عقود من الزمن، وبعد إدخال مستحضرات الغونادوتروبين المحسنة (البولية، عالية النقاوة، والمؤشبة لاحقاً) واستخدام العلاجات المساعدة مثل ناهضات ومناهضات GnRH، ظلت هذه المفاهيم سليمة وتستمر في توجيه التدبير السريري.

للجريب (FSH) الذي يحفز نمو واحد أو اثنين من الجريبات الناضجة، تحتوي كل منها على بويضة. يؤدي تناول CC من 3 إلى 7 أيام إلى حجب مستقبلات هرمون الاستروجين (ER) على مستوى الغدة النخامية وتحت المهاد. ونتيجة لذلك، تنقطع التغذية الراجعة السلبية للاستروجين ويزداد إفراز هرمون FSH من الغدة النخامية الأمامية، مما يؤدي إلى نمو جريبات متعددة. بعد إيقاف الدواء، يستمر إفراز الاستراديول، واختيار الجريب السائد، وفي الحالات الناجحة، تحدث الإباضة. تعتبر سترات كلوميفين أكثر فعالية في تحفيز الإباضة عند النساء اللاتي يعانين من انقطاع الإباضة أو قلة الإباضة، ومجموعة واسعة من اضطرابات الدورة الشهرية، ومستويات غونادوتروبين طبيعية نسبياً (أو المرتفعة)، ودليل على إنتاج هرمون الاستروجين الداخلي بشكل كبير. بالنسبة للنساء اللاتي لا يحدث لديهن إباضة، يوصى غالباً باستخدام CC كعلاج أولي بدلاً من الهرمونات الموجهة للغدد التناسلية. يبدأ تناول CC عادة في يوم الدورة 2 أو 3 أو 5، ويتم إعطاؤه يومياً لمدة 5 أيام لاحقة، بجرعات تتراوح بين 100 و 150 مغ / يوم. في معظم الأنظمة المطبقة، يتم البدء باستخدام دواء خارجي من موجهة الغدد التناسلية (150 وحدة دولية/يوم) بعد إيقاف CC. يبدو أن CC وحده يؤدي إلى زيادة محدودة ولكنها تعتمد على الجرعة في عدد الجريبات النامية. ومع ذلك، فإن إضافة الغونادوتروبين يؤدي إلى زيادة استجابة المبيض كما يتضح من خلال وجود المزيد من الجريبات. عادةً ما يؤدي استخدام CC إلى معدلات حمل أعلى مقارنةً بالدورة الطبيعية للتلقيح الاصطناعي.

ب. التحفيز باستخدام الغونادوتروبين

تُستخدم مستحضرات الغونادوتروبين منذ فترة طويلة على نطاق واسع لتحفيز المبيض لدى النساء في فترة التبويض من أجل العلاج التجريبي لضعف الخصوبة غير المبرر. الهدف هو زيادة عدد البويضات المتاحة للتخصيب في الجسم الحي. قد يتم إعطاء النساء اللاتي لم يتمكن من الحمل باستخدام الكلوميفين الغونادوتروبين كخطوة تالية. بالنسبة للنساء اللاتي تتم لديهن الإباضة بشكل طبيعي، قد تعمل الغونادوتروبينات على تحسين

يعد تحديد استجابة المبيض لدى المريضة على أنها عالية أو متوسطة أو منخفضة أمراً ضرورياً لتحسين بروتوكولات COH مستقبلياً وتقليل خطر حدوث مضاعفات مثل إلغاء الدورة بسبب عدم كفاية الاستجابة أو على العكس من ذلك، تطور متلازمة فرط تحفيز المبيض ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). يمكن تحديد استجابة المبيض وإمكانية الحمل بدورة IVF بدقة عالية من خلال تقييم مخزون المبيض.

تم إدخال العديد من الاختبارات الأخرى كمرشحة لفحص مخزون المبيض. تشمل اختبارات الفحص هذه اختبار تقديم سترات كلوميفين clomiphene citrate challenge test (CCCT)، واختبار GnRH، واختبار ناهض GnRH، وقياس إنهيبيين B المصل والهرمون المضاد لمولر antimullerian hormone (وهو هرمون تفرزه الخلايا في حويصلات البويضة)، والفحص بالموجات فوق الصوتية لحجم المبيض في الدورة الأساسية، وعدد الجريبات الجيبية، وتدفق الدم في أنسجة المبيض.

III. بروتوكولات فرط التحفيز المضبوط للمبيض

في عام 1978 تم إجراء أول عملية تلقيح اصطناعي ناجحة دون استخدام الأدوية. في هذا البروتوكول، يتم الحصول على الولادة الأولى الناتجة عن التلقيح الصناعي من بويضة واحدة يتم جمعها في دورة إباضة طبيعية، ويتم مراقبة الدورة التلقائية ويتم استرجاع بويضة واحدة قبل حدوث زيادة LH في منتصف الدورة. هذا الإجراء بسيط وأقل تكلفة وأقل إجهاداً من البروتوكولات الأخرى، ومع ذلك فإن معدلات الحمل منخفضة ومعدلات الإلغاء مرتفعة.

أ. التحفيز باستخدام سترات كلوميفين

تعتبر سترات كلوميفين (CC) استراتيجية علاج الخط الأول في معظم حالات العقم الإباضي وهو الدواء الأكثر استخداماً لعلاج العقم في جميع أنحاء العالم. أحد أسباب شعبيته هو أنه يتم تناوله عن طريق الفم وليس عن طريق الحقن، مما يحسن قبول المريضة. ثانياً، CC فعال للغاية، حيث يبلغ معدل نجاحه 80% في تحفيز الإباضة. CC هو مضاد هرمون الاستروجين غير الستيرويدي الذي يحفز الغدة النخامية لإنتاج المزيد من الهرمون المنبه

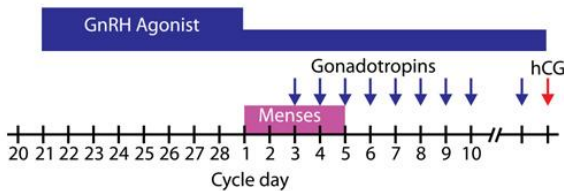
ت. التحفيز المتواسط بشادات GnRH

سنستعرض فيما يلي بعض البروتوكولات المتبعة في التحفيز المتواسط بشادات GnRH:

➤ البروتوكول الطويل Long protocol

إن استخدام منبهات GnRH طويلة المفعول، مثل leuprolide و buserelin، يمنع تدفق الهرمون اللوتيني في أغلبية كبيرة من الدورات، وبالتالي يمكن أن يستمر التحفيز حتى الوصول إلى مرحلة النضج الكامل للبويضة. وهذا يؤدي إلى زيادة إنتاج البويضات ومعدلات الحمل مقارنة مع موجهة الغدد التناسلية الخارجية وحدها.

في البروتوكول الطويل، يتم البدء باستخدام ناهضات GnRH خلال المرحلة المتوسطة من الدورة السابقة، أي في اليوم 21. عادة، تبدأ المريضات الحيض خلال 7 أيام، وسيبدأ العلاج بموجهة الغدد التناسلية في اليوم الثاني من الدورة الشهرية إذا كان تثبيط الغدة النخامية (pituitary downregulation) قد تم تحقيقه (الشكل 1). في هذا الوقت، تكون مستويات موجهة الغدد التناسلية الذاتية في أدنى مستوياتها، ولن يؤثر تأثير التوهج على تجديد الجريبات.



الشكل 1: البروتوكول الطويل Long protocol

في النساء اللاتي لديهن دورات غير منتظمة، يمكن التحكم في بداية الحيض عن طريق وسائل منع الحمل الفموية (OCs)، ويبدأ ناهض GnRH قبل أسبوع واحد من إيقاف موانع الحمل الفموية.

بعد التأكد من تثبيط الغدة النخامية (E2 المصلي أقل من 30-40 بيكوغرام/مل، لا توجد جريبات أكبر من 10 مم في القطر)،

فرص الحمل (مع التلقيح الاصطناعي أو التلقيح داخل الرحم) عن طريق تحفيز المبيضين لإنتاج أكثر من جريب واحد.

عادةً ما يكون الاستخدام اليومي لمستحضرات الغونادوتروبين فعالاً في الحفاظ على نمو العديد من الجريبات، مما يسمح باسترجاع العديد من البويضات من أجل التلقيح الاصطناعي. كانت المستحضرات المستخدمة في البداية هي موجهة الغدد التناسلية البشرية بعد انقطاع الطمث human menopausal gonadotropin تمتلك النشاط الحيوي لكل من LH و FSH بنسبة 1:1، يليها هرمون FSH البولي المنقى، ومؤخراً، هرمون FSH المؤشب و LH المؤشب. تتراوح جرعات البدء بين 100 و 300 وحدة دولية/اليوم، وغالباً ما يتم تعديلها اعتماداً على استجابة المبيض الفردية الملحوظة.

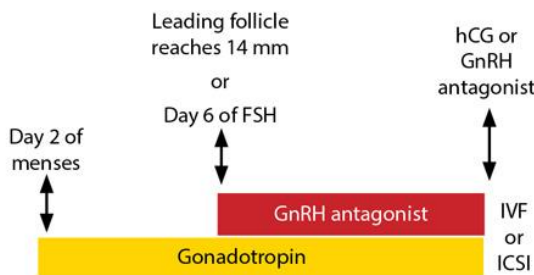
في التلقيح الصناعي، يؤدي التحفيز باستخدام موجهة الغدد التناسلية البشرية بعد انقطاع الطمث (hMG) عالية النقاء إلى معدلات حمل مماثلة أو حتى أعلى مع عدد أقل من البويضات مقارنة بهرمون FSH المؤشب. يمكن أن تعزى العديد من مزايا hMG عالية النقاء إلى نشاط LH الذي يحتوي عليه.

تم استخدام hMG تقليدياً، مع أو بدون إضافة CC، في النساء مع غونادوتروبينات طبيعية للحث على نمو جريبي متعدد من أجل زيادة إنتاج البويضات للتخصيب في المختبر. ومع ذلك، فإن تكرار حدوث زيادة مفاجئة وعفوية في LH أدى إلى إلغاء عدد كبير من دورات العلاج باستخدام طرق التحفيز هذه. علاوة على ذلك، وجد أن زيادة مستويات LH خلال المرحلة الجريبية من الدورة الشهرية ترتبط بانخفاض معدلات الإخصاب والزرع وزيادة معدلات الإجهاض. من أجل خفض إفراز LH القاعدي خلال المرحلة الجريبية ومنع زيادة LH غير المتوقعة في منتصف الدورة، فإن إضافة منبهات GnRH لقمع إفراز موجهة الغدد التناسلية الذاتية أثناء تحفيز المبيض باستخدام FSH أو hMG أثبتت أنها استراتيجية علاجية فعالة.

منتصف الدورة، ويمكن استرجاع المزيد من البويضات مع الحد الأدنى من خطر حدوث زيادة مبكرة في الهرمون اللوتيني.

ث. التحفيز باستخدام مضادات GnRH

تعمل البروتوكولات المضادة لـ GnRH على تقصير فترة العلاج وتقليل الإزعاج لمرضى التلقيح الاصطناعي. على عكس منبهات GnRH، تعمل مضادات GnRH على حجب مستقبلات GnRH بطريقة تنافسية تعتمد على الجرعة وليس لها أي تأثير موهج (no flare effect). علاوة على ذلك، يحدث تثبيط موجهة الغدد التناسلية على الفور تقريباً. حتى الآن، يتوفر فقط اثنان من مضادات GnRH لاستخدام التلقيح الصناعي cetorelix وganirelix. هناك نهجان: بروتوكول الجرعة الواحدة: يتم إعطاء جرعة واحدة عالية (3 مغ) من سيتروريلكس _ وليس غانيريلكس لأنه غير متوفر في الشكل المطول _ يتم تناولها في اليوم 8 أو 9 من دورة التحفيز (الشكل 2). وهذا يكفي لمنع حدوث زيادة في الهرمون اللوتيني، على الرغم من أنه في حالات الاستجابة البطيئة قد تكون هناك حاجة إلى تكرار الحقن.



الشكل 2: استخدام مناهضات GnRH

بروتوكول الجرعات المتعددة: يتم إعطاء المضاد إما cetorelix أو ganirelix بجرعات يومية صغيرة قدرها 0.25 مغ تحت الجلد اعتباراً من اليوم السادس أو السابع من تحفيز موجهة الغدد التناسلية، حتى يوم إعطاء موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (الشكل 3).

يتم البدء بموجهات الغدد التناسلية بجرعة 150-300 وحدة دولية من هرمون FSH البولي (uFSH) أو مينوتروبين البول (hMG) يومياً. يمكن للمرء استخدام إما أسلوب "step-up" أو "step-down"، لكن الأخير هو المفضل بشكل عام.

لقد لوحظ أن النساء مع أكياس المبيض أو اللواتي يحتجن إلى مدة أطول من منبهات GnRH لتحقيق قمع موجهة الغدد التناسلية الذاتية عادة ما يستجن بشكل سيء لتحفيز موجهة الغدد التناسلية ويكون احتمال الحمل لديهن أقل.

➤ البروتوكول القصير Short/flare protocol

يستفيد هذا البروتوكول من المرحلة الناهضة الأولية القصيرة للاستجابة لناهض GnRH بالإضافة إلى التثبيط الناتج عن العلاج طويل الأمد. هنا، يتم إعطاء أسيئات الليوبروليد بجرعة 1 ملغ / يوم في أيام الدورة من 2 إلى 4، ثم يتم تخفيضها إلى 0.5 ملغ / يوم. يبدأ تناول الغونادوتروبين في اليوم الثالث بجرعة 225-450 وحدة دولية في اليوم. يعتبر الإجراء التحفيزي الفوري لناهض GnRH بمثابة الحافز الأولي للتجنيد الجريبي. يتم الوصول إلى النضج الجريبي المناسب، في المتوسط، خلال 12 يوماً، مما يتيح وقتاً كافياً لإزالة حساسية الغدة النخامية بشكل كافٍ لمنع أي ارتفاع سابق لأوانه في الهرمون اللوتيني.

تم الإبلاغ عن أن هذا البروتوكول يعمل على تحسين الاستجابة الجريبية وخفض معدل إلغاء الدورة لدى النساء المستجيبات بشكل سيء للبروتوكول الطويل، ولكن معدلات الحمل والولادات الحية منخفضة. وتشمل العيوب الأخرى انخفاض المرونة وزيادة كبيرة في هرمون البروجسترون في الدم، مما قد يؤثر على جودة البويضات والإخصاب ومعدلات الحمل.

➤ البروتوكول فائق القصر Ultrashort protocol

يتم إعطاء الناهض لمدة 3 أيام في المرحلة الجريبية المبكرة. في اليوم الثاني من تناول الناهض، يبدأ التحفيز باستخدام موجهة الغدد التناسلية. بهذه الطريقة، يمكن تثبيط الهرمون اللوتيني حتى

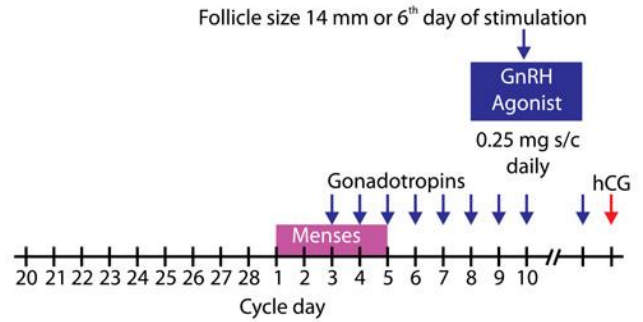
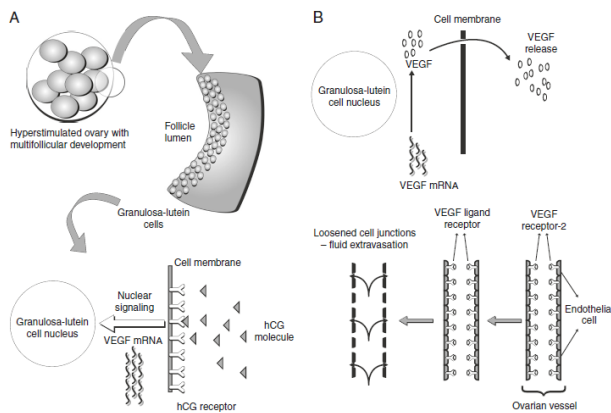
الاستروجين الداخلي هو في الواقع العامل الرئيسي المتضمن في التنظيم السليبي لإفراز هرمون FSH خلال الفترة الانتقالية للجريب الأصفر. تم الإبلاغ عن أن العلاج المسبق بـ E2 يمنع ارتفاع FSH بين الدورات ويحسن تزامن الجريب بشكل فعال داخل المجموعة ويعزز تعافي البويضات الناضجة.

IV. متلازمة فرط تحفيز المبيض OHSS

تعد متلازمة فرط تحفيز المبيض من أهم مضاعفات COH وتتميز بزيادة نفاذية الشعيرات الدموية وتحول السائل داخل الأوعية إلى الحيز خارج الوعائي وتترافق مع اضطرابات خثارية وانصمام رئوي. يتراوح معدل حدوثها بين 0.6% إلى 14% من دورات ART.

أ. الفيزيولوجيا المرضية وأعراض OHSS

OHSS هي استجابة مبالغ فيها لـ COS تتميز بانتقال السائل الغني بالبروتين من الحيز داخل الأوعية الدموية إلى الحيز الثالث، وخاصة تجويف البطن الذي يحدث عندما يتضخم المبيضان بسبب التحفيز الجريبي. يرجع هذا التحول في السائل إلى زيادة نفاذية الأوعية الدموية استجابةً للتحفيز باستخدام موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية (hCG). البروستاغلاندينات، الإنهيبين، نظام الرينين أنجيوتنسين-ألدوستيرون والوسائط الالتهابية جميعهم متورطون في مسببات متلازمة فرط تحفيز المبيض، ولكن تم تحديد عامل نمو بطانة الأوعية الدموية vascular endothelial growth factor (VEGF) باعتباره الوسيط الرئيسي (الشكل 4).



الشكل 3: بروتوكول الجرعات المتعددة من مناهضات GnRH

يبين الجدول 1 مزايا وعيوب استخدام التحفيز باستخدام مضادات GnRH مقابل منبهات GnRH

المزايا	العيوب
فترة علاج أقصر	تتطلب امتثال مقيد
لا توجد تأثيرات مثبطة على استجابة المبيض	تسبب تثبيط كامل للغونادوتروبيينات الداخلية
لا يوجد استجابة حادة (متوهجة) بالتالي ليس هناك خطر حدوث كيسات جريبية	معدل حمل أقل
خطر أقل لحدوث OHSS	-

ج. استخدام هرمون الاستروجين في ART

في بروتوكولات مضادات GnRH، هناك انخفاض طفيف في عدد البويضات المستردة ومعدل الحمل مقارنة ببروتوكولات ناهضات GnRH الطويلة. قد يكون هذا بسبب عدم تزامن المجموعة الجريبية قبل تحفيز المبيض، مما يقلل من عدد البويضات والأجنة القابلة للحياة وبالتالي فرصة الحمل. في مثل هذه الحالات، قد يؤدي تناول الهرمونات الجنسية الستيرويدية قبل المعالجة إلى تعديل البيئة الهرمونية فيما يتعلق بالتلقيح السليبي الذي يمارسه الستيرويد على إفراز موجهة الغدد التناسلية الذاتية وبالتالي مزامنة المجموعة الجريبية قبل التحفيز. تم تقييم الفائدة المحتملة للمعالجة المسبقة للإستراديول الطبيعي (E2) في دورات مضادات GnRH. يبدو أن هذا النهج واعد لأن إفراز هرمون

OHSS. الحساسية المناعية، أي فرط الحساسية أو allergies قد تنبئ أيضاً بـ OHSS.

وقد ثبت أيضاً أن المستويات القاعدية للهرمون المضاد لمولر (AMH) السابق لـ COS تنبئ بـ OHSS. أظهرت تجربتان حديثتان أن مستويات AMH القاعدية $\sim \leq 3.5$ نانوغرام / مل كانت تنبئ بالاستجابة المفرطة / OHSS مع حساسية ونوعية عالية.

لقد ثبت أن تفعيل الطفرات في جين مستقبل FSH (FSHR) يمنح استجابة أعلى لهرمون FSH وبالتالي فإن النمط الجيني FSHR قد يهيئ النساء للإصابة بـ OHSS، على الرغم من أن النمط الجيني FSHR لا يمكنه التنبؤ بخطر OHSS علاجي المنشأ في الوقت الحاضر، إلا أنه يمكن استخدامه للتنبؤ بشدة الحالة. بالإضافة إلى ذلك، فإن الطفرات في جين البروتين 15 المتشكل للعظام (bone morphogenic protein-15) (BMP-15) قد تنبئ بفرط استجابة المبيض و OHSS، ولكن هناك حاجة إلى مزيد من البحث.

تقليدياً، تم استخدام مستويات E2 المصلية المرتفعة أو السريعة الارتفاع في يوم تحفيز hCG، مما يدل على فرط الحساسية لـ hCG، كمتنبئ لـ OHSS، ولكن ارتفاع مستويات E2 وحده يعد مؤشراً سيئاً لمتلازمة OHSS. يتنبأ عدد الجريبات مع مستويات E2 في المصل بحساسية ونوعية عالية لـ OHSS. على الرغم من أن مستويات E2 وحدها تعتبر منبئات ضعيفة لمتلازمة فرط تحفيز المبيض، إلا أنه غالباً ما يتم مراقبتها عن كثب واستخدامها لدفع استراتيجيات الوقاية الثانوية من OHSS.

ت. الوقاية من OHSS مع iCOS

إن مفتاح الوقاية الأولية من OHSS أثناء COS هو التعرف على عوامل الخطر وتخصيص بروتوكول تحفيز المبيض بشكل مناسب باستخدام iCOS (الفردية الشخصي). يجب أن يهدف نظام iCOS إلى تقليل معدل إلغاء الدورة والمضاعفات العلاجية لـ COS، بما في ذلك OHSS، وهو أمر أساسي لتحسين نتائج ART. بناءً على دراسة استرجاعية أجريت على 1378 مريضة،

الشكل 4: إمرضية OHSS. يحرض hCG عدد كبير من خلايا الطبقة المحببة اللوتينية ما يؤدي إلى زيادة إنتاج VEGF mRNA (الشكل 4A). يزداد إنتاج VEGFR-2 mRNA في خلايا الطبقة المحببة اللوتينية أيضاً استجابةً لـ hCG. يتم إنتاج وتحرير كميات كبيرة من VEGF من خلايا الطبقة المحببة اللوتينية وترتبط بـ VEGF-R2 على أغشية الخلايا الظهارية. تزيد الإشارات النهائية من نفاذية الأوعية الدموية (الشكل 4B).

يزداد التعبير عن mRNA مستقبلات VEGF و VEGF2 (VEGFR-2) بشكل ملحوظ استجابةً لـ hCG، وتتزامن مستويات الذروة مع الحد الأقصى لنفاذية الأوعية الدموية. تعكس المظاهر السريرية لـ OHSS مدى تحول السائل إلى الحيز الثالث وتركيز الدم الناتج بسبب استنزاف الحجم داخل الأوعية. تتراوح الأعراض من انتفاخ البطن الخفيف بسبب تضخم المبيضين وحدهما أو مع تحول السوائل المرافق إلى البطن، إلى الفشل الكلوي والوفاة نتيجة لتركيز الدم وانخفاض التروية في الأعضاء مثل الكلى والقلب والدماغ، كما يزداد أيضاً عدد الأعضاء المصابة مع زيادة شدة متلازمة فرط تحفيز المبيض.

يمكن أن تكون OHSS "مبكرة" أو "متأخرة" بناءً على مصدر هرمون الحمل. يحدث OHSS المبكر في المرحلة الأصفرية من COS بعد إعطاء hCG الخارجية للحث على نضج البويضات. يحدث OHSS المتأخر عندما يؤدي ART إلى الحمل وهو نتيجة لزيادة مستويات hCG الذاتية بعد الحمل. في معظم الحالات، تكون متلازمة فرط تحفيز المبيض محدودة ذاتياً وتختفي تلقائياً خلال عدة أيام، ولكن قد تستمر، وخاصة المتأخرة منها، بسبب الحمل.

ب. عوامل الخطر/المؤشرات الحيوية لـ OHSS

هناك عدد من عوامل الخطر الأولية الراسخة لتطور متلازمة فرط تحفيز المبيض، بما في ذلك صغر السن، و PCOS التي يمكن الكشف عنها بالموجات فوق الصوتية ونسبة الهرمون الملوتن (LH) إلى الهرمون المنبه للجريب (FSH) وتاريخ الاستجابة المرتفعة للغونادوتروبيينات، أي الاستجابة المفرطة السابقة أو

المراجع

- [1]. Upadhyay, Y. et al., Women Infertility: An Overview, Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development, 2020.
- [2]. Timmons D, Montrieff T, Koyfman A, Long B. Ovarian hyperstimulation syndrome: A review for emergency clinicians. Am J Emerg Med. 2019 Aug;37(8):1577-1584. doi: 10.1016/j.ajem.2019.05.018. Epub 2019 May 7. PMID: 31097257
- [3]. Suneeta Mittal: Art Protocols, Fertility Blaze Vol-1 No-10, 2013
- [4]. Fiedler, K., Ezcurra, D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. Reprod Biol Endocrinol 10, 32 (2012). <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-32>
- [5]. Arsaln, M. et al., Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr, Elsevier, 2005.
- [6]. Wang, J. et al., In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement, Therapeutics and Clinical Risk Management, 2006.

تم الإبلاغ عن أن هرمون FSH الأساسي ومؤشر كتلة الجسم والعمر وعدد الجريبات التي تكون أقل من 11 ملم عند الفحص هي العوامل التنبؤية الرئيسية لاستجابة المبيض. تم اقتراح تنفيذ خوارزمية (CONSORT) لتشمل عوامل الخطر هذه والتي من شأنها أن تحدد اختيار جرعة البدء من hCG.

نظراً لأن OHSS يرتبط بـ hCG، فإن إنهاء دورة الإباضة عن طريق إلغاء محفز hCG في وجود العديد من عوامل الخطر لـ OHSS هو الأسلوب الأكثر فعالية لمنع OHSS.

توضح الأدلة الحديثة أيضاً أن تناول ناهض دوباميني، مثل كابيرغولين أو كيناغوليد، بدءاً من يوم تحفيز hCG يمكن أن يقلل من حدوث OHSS عن طريق تثبيط فسفرة VEGFR-2 استجابةً لـ hCG.

V. الآفاق المستقبلية

الهدف النهائي في IVF هو تحقيق نقل جنين عالي الجودة إلى تجويف الرحم، وبالتالي توفير أقصى فرصة للزوجين المصابين بالعقم للحمل. إن الحدوث الحالي لحالات الحمل المتعدد يؤكد الحاجة إلى طرق محسنة وغير جراحية لتقييم جودة المضع قبل الزرع. لقد تم التكهن بأن السبب المحتمل لمعدلات الانغراس التي لوحظت في دورات IVF قد يكون ضعف تقبل بطانة الرحم بسبب التركيز العالي للستيرويدات الجنسية الناتجة عن COH.

تتم حالياً دراسة وتقييم استخدام وسائل الذكاء الصناعي المختلفة في تحقيق أفضل تنبؤ بإمكانية حدوث الحمل سواء من خلال تقييم خصائص البويضات والمضع وكذلك تقييم خصائص النطاف المختلفة، بالتالي قد يفسح هذا المجال الناشئ الباب أمام مزيد من الدقة والسهولة والسرعة مقارنةً بالوسائل اليدوية التي كانت ولا تزال تستخدم بشكل كبير حتى يومنا هذا، على الرغم من الصعوبات التي قد تواجه إدخال هذه التكنولوجيا في هذا المجال.