



جامعة دمشق  
كلية الطب البشري

## المقارنة بين معدلات الإباضة بعد التحريض بالكوميفين سيترات لوحده أو مشرّكاً بمنمّيات القند البشرية الإيائية (HMG)

بمحى علمى أمد لنيل درجة الدراسات العليا التخصصية فى التوليد وأمراض النساء وجراحتها

إشراف

برئاسة

الأستاذ الدكتور

الأستاذ الدكتور

عزام أبوطوق

كنعان السقا

إعداد

الدكتورة أسماء سيد رمضان

2015 – 2016 م

**بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ**

## **شكر و تقدير**

**الشكر للأستاذ الدكتور عزام أبو طوق المشرف على هذه الرسالة...**

**الشكر للأستاذ الدكتور كنعان السقا رئيس قسم التوليد وأمراض النساء.**

**التقدير للسادة الأساتذة أعضاء الهيئة التدريسية في قسم التوليد وأمراض النساء..**

**الامتنان لإدارة الهيئة العامة للمشفى، والكوادر الإدارية والتمريضية ...**

**إلى أعضاء لجنة الحكم لمشاركتهم في مناقشة هذه الدراسة وتقييمها.**

**إلى أحبتي جميعاً.....**

**شكراً لكم.**

# الفهرس

## قائمة المحتويات

| <u>رقم الصفحة</u> |                        |
|-------------------|------------------------|
| 6                 | <u>القسم النظري</u>    |
| 7                 | الإباضة                |
| 8                 | مراقبة حدوث الإباضة    |
| 10                | اضطرابات الإباضة       |
| 13                | تحريض الإباضة          |
| 19                | اختلاطات تحريض الإباضة |
| 21                | <u>القسم العملي</u>    |
| 22                | منهج الدراسة           |
| 27                | نتائج الدراسة          |
| 38                | المناقشة               |
| 40                | التوصيات               |
| 41                | <u>الملاحق</u>         |
| 44                | <u>قائمة المراجع</u>   |

# القسم النظري

# الإباضة

## مقدمة:

يحتوي كل مبيض عند الولادة حوالي مليون جريب بدئي، وخلال عملية مستمرة من الموت الخلوي المبرمج فإن القسم الأعظم من الجريبات البدئية تصاب بالرتق، وتبقى عند البلوغ 500000 جريب، وبدءاً من البلوغ وحتى سن الضهي فإن فقدان الجريبات يحدث بمعدل وسطي 1000 جريب كل شهر، وحقيقة فإن 400 جريب فقط يصل للنضج وتحدث له إباضة خلال فترة النشاط التناسلي. يبدأ تطور الجريبات البدئية بشكل عشوائي من قبل عوامل غير محددة (Torrente SL *et al.*, 2007).

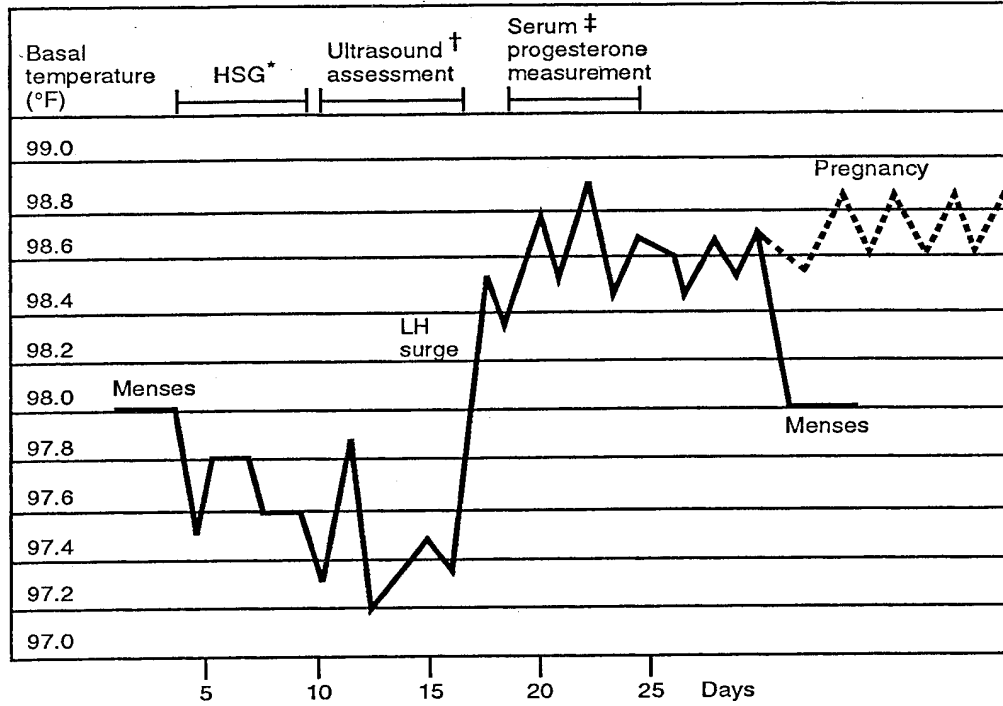
يتطور الجريب خلال الدورة الطمثية ويتأثر الغونادوتروبيونات إلى جريب ناضج، وبعد تجاوز قياس 18 ملم تبدأ حدثية الإباضة (Broekmans FJ, 2006 *et al.*).

## مراقبة حدوث الإباضة

### • مخطط حرارة الجسم القاعدية:

يحدث ارتفاع في مخطط حرارة الجسم بعد الإباضة، وهو فعال ولا يزيد من كلفة العلاج. إن الانقلاب من منحنى حرارة قاعدية وحيد الطور إلى منحنى ثنائي الطور يقترح أن الإباضة قد حدثت.

يمكن أن يكون اعتماد مخطط حرارة الجسم القاعدية مملاً لبعض المريضات وهو غير مفيد في تحديد وقت الجماع، حيث أن ارتفاع الحرارة يحدث بعد ذروة LH بـ 1-5 أيام وحتى 4 أيام بعد الإباضة (Torrente SL et al., 2007).



**FIGURE 39.3.** Ovulation associated biphasic basal body temperature pattern.

\*Preferred time for hysterosalpingogram (HSG) testing.

†Preferred timing for sonographic assessment for ovulation.

‡Optimal interval for serum progesterone measurement for ovulation.

المخطط (1): يبين ترافق الإباضة مع ارتفاع درجة حرارة الجسم القاعدية

## • عيار البروجسترون المصلي:

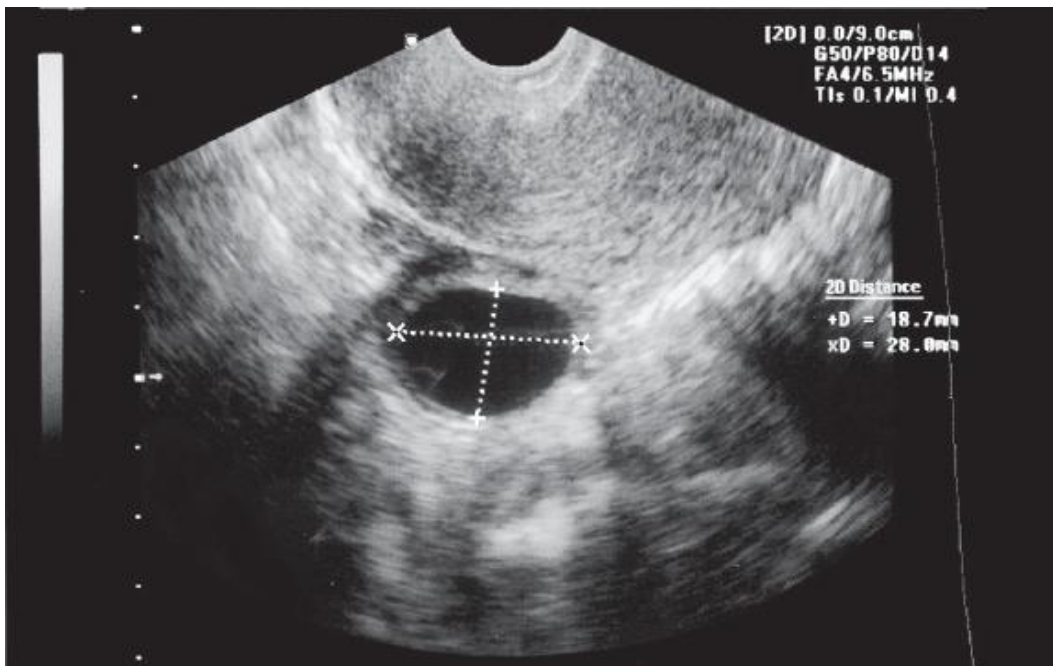
إن عيار بروجسترون المصل في منتصف الطور اللوتيني أكبر من 3 نانوغرام/مل (وبشكل مثالي أكبر من 10 نانوغرام/مل)، يزود دليل يعتمد عليه أن الإباضة قد حدثت.

## • تحديد ذروة LH الإباضية:

إن تحديد ذروة LH الإباضية بشرائط LH البولية مفيدة لدى النساء مع مخططات حرارة جسم قاعدية غير مقنعة، إضافة لذلك فإن المراقبة البولية لـ LH تعطي معلومات إضافية عن الوقت المناسب للجماع خلال الدورة الطمثية. تحدث الإباضة عادة خلال 14-26 ساعة بعد اكتشاف ذروة LH البولية وتقريباً دائماً خلال 48 ساعة.

## • التصوير الصدوي المهبلي:

يمكن أن يستخدم التصوير الصدوي المهبلي لمراقبة عدد وحجم الجريبات المتطورة ولتحديد توقيت إعطاء الـ HCG، كما يمكن أن يعطينا دليل على حدوث الإباضة حيث يقترح الجريب المتضخم المتبوع بالانخماص حدوث الإباضة. وينصح بعض الأطباء المراقبة الصدوية في الدورة الأولى فقط لاستخدام الكلوميدين سيترات لنفي حدوث فرط استجابة (Torrente SL et al., 2007).





الشكل (1)، (2) تصوير صدوي لمرحلة قبيل الإباضة.  
 الشكل (1): تحديد قياس الجريب. الشكل (2) تحديد سماكة البطانة الرحمية

# اضطرابات الإباضة

غير تحريض الإباضة خلال العشرين سنة الماضية من علم الغدد الإخصابي من حيث إدخاله في علاج اضطرابات متنوعة تؤثر في الخصوبة كالعقم غير المفسر، والإندومتريوز، والعامل الذكري، والعقم عنقي المنشأ، .

## أسباب اضطرابات الإباضة:

أولاً: أسباب فيزيولوجية: قبل البلوغ، الحمل، الإرضاع، سن اليأس.

ثانياً: اضطرابات المحور العصبي - تحت المهاد - النخامة:

- اضطرابات وظيفية: الشدة النفسية، غذائي، تمارين عضلية مجهدة.
- أسباب دوائية: مضادات الدوبامين، الأدوية المهلوسة، المنبهات العصبية.
- الأمراض النفسية: القمه العصبي.
- الأذيات العضوية: قصور الأقنود المعزول، تنادر كالمان، تنادر السرج التركي الفارغ، فرط إفراز البرولاكتين، المعالجة الشعاعية، أورام النخامة، تنادر شيهان، رضوض الرأس، الإنتانات.

ثالثاً: شذوذات وظيفة المبيض: قصور المبيض المبكر، فرط إفراز الأندروجينات من المبيض "متلازمة المبيض متعدد الكيسات، أورام الخلية اللوتينية، أورام الخلية الحبيبية".

يتم تقسيم اضطرابات الإباضة وفق منظمة الصحة العالمية إلى:

1. قصور تحت مهادي - نخامي "لا إباضة ناقصة الأقنود ناقصة الغونادوتروبين": تعاني المريضة في هذا النمط من انقطاع طمث تحت مهادي المنشأ. يكون لديها أستروجين منخفض، وغونادوتروبينات منخفضة (FSH, LH)، ومستويات البرولاكتين طبيعية. لا يحدث نزف بعد اختبار تحدي البروجسترون، والمريضات النموذجيات لذلك هن مريضات القهم العصبي، والرياضيات مع مستوى مشعر كتلة الجسم منخفض تحت 17 كغ/م<sup>2</sup>، والسيدات مع ضغط نفسي مرتفع. يكون العلاج بتعديل نمط الحياة بما فيه خفض شدة التمارين وتحسين الوارد

الغذائي وتلافي المشاكل النفسية، إذا لم تتحسن الإباضة بهذه الإجراءات فإن استخدام الغونادوتروبينات يؤخذ بالاعتبار، وبسبب الأستروجين المنخفض فإن هؤلاء السيدات لا يستجبن للكوميفين سيترات (Torrente SL et al., 2007).

2. سوء الوظيفة تحت المهاد- نخامة "لا إباضة سوية الغونادوتروبين وسوية الأستروجين": إن السيدات في هذا النمط قليلات الطمث، والعديد منهن لديه متلازمة المبيض متعدد الكيسات وارتفاع مشعر LH/FSH، وارتفاع الأندروجينات، وهو الأشيع بين أنماط سوء الوظيفة الإباضية. يكون العلاج بتعديل نمط الحياة لدى هؤلاء السيدات من خلال إنقاص الوزن، وإن السيدات مع مشعر كتلة جسم أكبر من 27 كغ/م<sup>2</sup> وقلة طمث يجب أن يناقشن لإنقاص الوزن كعلاج أول للعقم، إن خسارة 5-10% من الوزن قد تكون كافية لاستئناف الإباضة، إن تحريض الإباضة خطوة أولية ويكون الكوميفين سيترات هو الخط العلاجي الأول (Torrente SL et al., 2007).

3. قصور مبيضي "لا إباضة مرتفعة الغونادوتروبينات منخفضة الأستروجين": يكون لدى المريضة قصور مبيضي مبكر.

4. لا إباضة مفرطة البرولاكتين: تراجع المريضة بقلة طمث أو انقطاع طمث وأحياناً ثر حليب، ويكون برولاكتين الدم مرتفع والاستراديول منخفض عادة، والعلاج شادات الدوبامين (Torrente SL et al., 2007).

#### الجدول (1) يبين تصنيف منظمة الصحة العالمية لاضطرابات الإباضة

#### Box 12-1 World Health Organization Classification of Ovulatory Deficiencies

Type I: hypothalamic-pituitary failure/hypogonadotropic hypogonadism

Hypothalamic amenorrhea

Kallmann's syndrome

Isolated gonadotropin deficiency

Type II: hypothalamic-pituitary dysfunction

Normogonadotropic normogonadism

Chronic anovulation secondary to hyperandrogenism (polycystic ovarian syndrome)

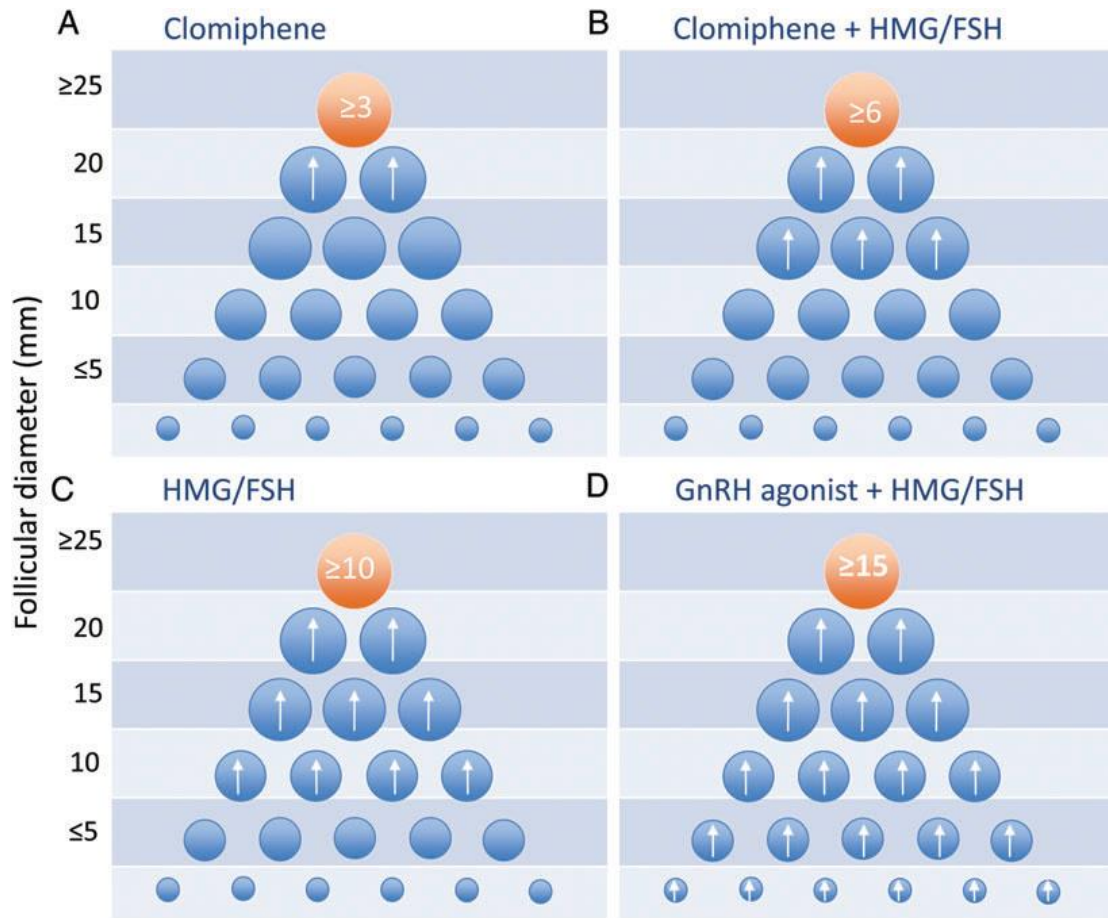
Type III: ovarian failure/hypergonadotropic hypogonadism

## تحريض الإباضة

لا يوجد دليل معتمد على البرهان يحدّد الخيارات البدئية واللاحقة لطرق تحريض الإباضة.

يبقى مضاد الأستروجين؛ الكلوميفين سيترات؛ هو الخيار الأول والأبسط المنصوح به في تحريض الإباضة. إذا فشل استخدام الكلوميفين سيترات في حدوث الحمل فإن التداخل الثاني المنصوح به هو إما الغونادوتروبين الخارجي أو الجراحة المبيضية التنظيرية (Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2008).

تترافق كل أدوية تحريض الإباضة مع ازدياد الولادات المتعددة والمخاطر التوليدية والوليدية كالولادة المبكرة واضطرابات ارتفاع الضغط. يوجد زيادة في خطر الحمل المتعددة، وهذه الزيادة تكون أعلى عند السيدات مع متلازمة المبيض متعدد الكيسات.



الشكل (3) يبين مقارنة بين بروتوكولات تحريض الإباضة من حيث عدد الجريبات المتطورة.

## ❖ الكلوميفين سترات:

تعتبر تقليدياً الخط الأول للعلاج لدى السيدات اللاإباضيات، بما فيهن مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات، وبدء باستخدامه منذ عام 1963م.

تمارس الكلوميفين سترات تأثيراتها على مستويات متعددة من المحور الوطائي النخامي المبيضي، وعلى الرحم. ترتبط الكلوميفين سترات على مستوى الوطاء بمستقبلات الأستروجين مما يحصر التلقيح الراجع السلبي للأستروجين داخلي المنشأ، وبالتالي فإن المعالجة بالكلوميفين سترات تعطي تراكيز مرتفعة من هرموني FSH، LH، وفي مريضات المتلازمة يؤدي إعطاء الكلوميفين سترات إلى زيادة سعة نبضات LH بالإضافة إلى زيادة التراكيز البلازمية اليومية لـ FSH، LH. وتملك الكلوميفين سترات تأثير نخامي بزيادة استجابة موجهات القند لـ GnRH. أما التأثيرات المبيضية لها فهي ثانوية لتأثيرات ارتفاع FSH، LH على التطور الجريبي المبيضي. وتعزز الكلوميفين سترات في هذا الموقع تنبيه FSH لمستقبلات LH في الخلايا الحبيبية (Tripathy S et al., 2013).

أما على مستوى الرحم والعنق فإن الكلوميفين سترات تعمل كمضاد أستروجيني بشكل أساسي مما يفسر جزئياً التأثيرات العكسية الموجودة في الدورات الطمثية المحرصة بالكلوميفين سترات من ثخانة بطانة الرحم المنخفضة إلى طور لوتئينيني شاذ مع شذوذات في مخاطية العنق.

قبل بدء العلاج بالكلوميفين سترات يجب أخذ قصة مفصلة وإجراء فحص فيزيائي، ونفي شذوذات السائل المنوي القابلة للعلاج، واستبعاد مرضية رحمية أو بوقية، ومن المستبعد تحريض الإباضة بالكلوميفين سترات لدى السيدات مع تراكيز FSH مرتفعة. يجرى تصوير صدوي قبل البدء بإعطاء الكلوميفين سترات لاستبعاد الكيسات المبيضية.

تبدأ المعالجة النموذجية بالكلوميفين سترات في اليوم الخامس من بدء الدورة الطمثية، ويبدأ بجرعة أولية 50 مغ/اليوم لمدة خمسة أيام، وإذا لم تحدث إباضة في الدورة الأولى من العلاج تزداد الجرعة إلى 100 مغ/اليوم في الدورات اللاحقة. ويمكن زيادة الجرعة بمقدار 50 مغ كل مرة لنصل إلى جرعة أعظمية 250 مغ/اليوم (Tripathy S et al., 2013).

وقررت العديد من التجارب المعشاة المضبوطة متعددة المراكز استخدام الكلوميدين سترات كخط علاج أول. يتراوح مجال معدلات الولادة الطبيعية خلال 6 أشهر من المعالجة 20-40% (Zain MM et al., 2009; Legro RS et al., 2007). إن 50% من السيدات اللاتي يحدث لديهن حمل باستخدام الكلوميدين سترات يحدث باستخدام 50 ملغ جرعة بدئية، و20% أخرى سوف تحدث بجرعة 100 ملغ باليوم. تحدث معظم الحمل في أول 6 دورات إباضية على الرغم من أن معدل الحمل الشهري يقترح أن المعالجة المطولة لها فائدة (Legro RS et al., 2007). ولكن لا يوجد فائدة من زيادة الجرعة في الدورات التالية إذا حدثت الإباضة.

تم اقتراح طرق معدلة لإعطاء الكلوميدين سترات لدى المريضات اللاتي لديهن مقاومة للكلوميدين سترات بهدف زيادة معدلات الإباضة والحمل، وتتضمن هذه الطرق:

- إطالة أمد إعطاء الدواء
  - التحضير قبل العلاج بإعطاء مانعات الحمل الفموية
  - إضافة الديكساميثازون كمعالجة إضافية مع الكلوميدين سترات
  - أو يمكن بشكل أفضل الانتقال إلى المعالجة بالغونادوتروبينات خارجية المنشأ
- (Elnashar A et al., 2006).

ينصح الزوجان بالجماع كل ثاني يوم لمدة أسبوع يبدأ بعد 5 أيام من اليوم الأخير لإعطاء الكلوميدين سترات.

**الجدول (2) يبين النسب المئوية للتأثيرات الجانبية للكلوميدين سترات**

|       |                                                                                             |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| >10%  | Ovarian enlargement causing abdominal discomfort or bloating (14%)<br>Hot flushes (10%)     |
| 1-10% | Visual symptoms (2%)<br>Breast discomfort (2%)<br>Nausea and vomiting (2%)<br>Headache (1%) |
| <1%   | Insomnia<br>Nervousness                                                                     |

## ❖ الغونادوتروبينات:

تستخدم الغونادوتروبينات المستخلصة من بول النساء بعد سن الإياس HMG في تحريض الإباضة بشكل مركزي.

تستخدم بشكل متكرر لتحريض الإباضة لدى السيدات مع متلازمة المبيض متعدد الكيسات مع فشل الكلوميفين سيتترات وتستخدم أيضاً لدى النساء اللاباضيات مع قصور نخامة، أو معالجة كخط ثاني في انقطاع الطمث الثانوي.

إن العلاج بجرعة منخفضة من الغونادوتروبين يسمح بمعدلات أعلى للإباضة وتطور جريب وحيد، مع خطر منخفض بشكل هام لمتلازمة فرط الاستثارة المبيضية. إن هذا النظام منخفض الجرعة منصوص به عند استخدام الغونادوتروبين في السيدات مع متلازمة المبيض متعدد الكيسات (Christin-Maitre S and Hugues JN. 2003).

تعطى الغونادوتروبينات وفق بروتوكولات متعددة منها البروتوكول الصاعد والبروتوكول النازل، وإن الطريقة التنازلية هي أفضل لأن مدة المعالجة فيها أقصر، وتطور جريبات وحيدة بشكل أكثر.

تراقب الاستجابة المهبليّة باستخدام التصوير الصدوي المهبلي لقياس الجريب المسيطر، وذلك كل 2-3 أيام خلال نهاية الطور الجريبي ويجب ان تركز على تحديد حجم الجريبات بشكل وسطي. يعطى HCG عندما يبدو جريب واحد على الأقل ناضج (قطر الجريب 18 ملم، و/أو 200 بيكوغرام/مل لكل جريب مسيطر) ، ويؤكد حدوث الاباضة لاحقاً بظهور انخماص للجريب الناضج عند المتابعة بالتصوير الصدوي بعد 48 و 72 ساعة من اعطاء حقنة HCG .

حدثت معدلات الإباضة والحمل في 72% و 45% على الترتيب بعد استخدام البروتوكول الصاعد منخفض الجرعة. ترافقت النتائج التي تقيم البروتوكول النازل مع حدوث أقل لمتلازمة فرط الاستثارة المبيضية ولخطورة الحمل المتعدد.

كانت المقاربة التقليدية لتحريض الإباضة بعد فشل الكلوميدين سيترات هي إعطاء الغونادوتروبينات وباستخدام هذه المقاربة التسلسلية فإن معدلات الولادة الحية التراكمية كانت 71% للحمول المفردة و 7% للحمول المتعددة خلال 24 شهر.

### ❖ مشاركة الكلوميدين سيترات مع HMG:

تم اقتراح هذه المشاركة لإنقاذ كمية وتكلفة HMG لوحده، وقد يطلق عليها أحياناً بالحث الأصغري. تراقب المعالجة بمعايرة الاستراديول والتصوير الصدوي المهبلي، ولا تختلف اختلاطاته عن اختلاطات التحريض بال HMG لوحده.

وتكون هذه المشاركة بإعطاء الكلوميدين سيترات 100 مغ/مل لمدة 5-7 أيام، ثم نكمل مباشرة بـ 150 HMG وحدة/يوم (Abdelazim IA et al., 2013).

### ❖ مشاركة شادات GnRH مع HMG:

أدخل استخدام شادات GnRH قبل المعالجة بال HMG لتحسين استجابة مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات اللاتي لديهن مقاومة للعلاج بالكلوميدين سيترات، أو اللاتي لم تحدث استجابة أو حدثت فرط استجابة بعد استخدام الغونادوتروبينات لتحسين نسب الإباضة والحمل حيث أن التنظيم الأدنى للمحور الوطائي النخامي المبيضي يكبح حلقة التلقيح الراجع وبالتالي ينقص من تأثيرات دفقة LH الباكرة، ويسمح بحدوث استجابة طبيعية للمبيض للغونادوتروبينات المعطاة من خلال إنقاص الأندروجينات الموضعية.

إن العلاج بشادات GnRH الذي يسبق تحريض الإباضة بـ HMG لدى مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات يؤدي إلى إنقاص نسب الإجهاض العفوي، وكذلك تنقص من حدوث متلازمة OHSS. سجل أيضاً أن استعمال شادات GnRH بغياب تحريض الإباضة لدى مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات يترافق في بعض الحالات باستئفاف الإباضة العفوية.

يتم في هذه المشاركة إعطاء أستاذات الليبروليد مرتين يومياً (0.5 مغ تحت الجلد) لأسبوعين ويتم التأكد من تنشيط إفراز الغونادوتروبينات بقياس مستوى الاستراديول حيث يجب أن نصل إلى تركيز أقل من 25 بيكوغرام/مل، ونستمر بإعطاء الليبروليد إلى أن يعطى الـ HCG.

## ❖ تقشير المبيض:

إن فائدة تقشير المبيض التنظيري بالليزر أو حرارياً كعلاج بدئي لسيدات ناقصات الخصوبة مع الإباضة ومتلازمة المبيض متعدد الكيسات غير محددة. وهي منصوح بها كخط علاجي ثاني، ولا تملك مزايا تفضيلية. ولا يوجد دليل يقترح فرق في الإباضة أو معدل الحمل عند مقارنة التقشير مع المعالجة بالغونادوتروبين كعلاج ثانوي (Farquhar Cet al., 2007). إن معدلات الحمل المتعددة تنقص عند السيدات اللاتي يحملن بعد التقشير التنظيري.

تكون فائدة الخصوبة بعد التقشير المبيضي مؤقتة أحياناً، وإن التأثيرات طويلة الأمد لتقشير المبيض التنظيري على وظيفة المبيض غير واضحة، ويكون من الضروري اللجوء لمعالجة مساعدة بالكوميفين سيترات أو الغونادوتروبين بعد التقشير (Bayram Net al., 2004).

## ❖ مثبطات الأروماتاز:

استخدمت مثبطات الأروماتاز مثل ليتروزول، وأناسترازول كخيار أولي أو ثانوي لتحريض الإباضة وكانت النتائج مماثلة للكوميفين سيترات ولكن ذلك من تجارب صغيرة (Casper RF. 2007)، وتتضمن الفوائد:

\_ الإعطاء الفموي

- نصف عمر قصير مقارنة بالكوميفين

- معدلات تعشيش أعلى

- ومعدل حمل متعددة أقل بسبب الإباضة وحيدة الجريب.

وما نزال بحاجة لدراسات أوسع لتأكيد هذه المعطيات، ومراقبة أكمل للتأثيرات الجانبية. وهذه العوامل غير مرخصة من قبل منظمة الغذاء والدواء (ACOG, 2009).

## ❖ العوامل المحسنة للأنسولين (الميتفورمين):

لم يدعم استخدام الميتفورمين لوحده كخط علاج أول لمعالجة العقم. اقترح تحليل تلوي وجود زيادة في معدل الحمل عند إضافة الميتفورمين إلى الكلوميدين سيترات وخاصة في النساء البدنيات مع متلازمة المبيض متعدد الكيسات مقارنة باستخدام الكلوميدين سيترات لوحده (OR=2.67، مجال 1.45-4.94، الرقم المطلوب للعلاج 4.6) (Creanga AA et al., 2008).

## اختلاطات تحريض الإباضة

### • متلازمة فرط الاستثارة المبيضية (OHSS):

تعتبر الاختلاط الأكثر خطورة لتحريض الإباضة. ويحدث في مجموعة تحريض الإباضة عند المعالجة بالغونادوتروبينات خارجية المنشأ، ويمكن أن تتراوح من مرض خفيف إلى مرض شديد يهدد الحياة ويتطلب الاستشفاء.

تحدث متلازمة فرط الاستثارة المبيضية نتيجة النفوذية الشعرية المتزايدة المثارة بتحرر فائض لواحد أو أكثر من المواد الفعالة وعائياً وبشكل أساسي عامل النمو البطاني الوعائي، ولوتنة جريبات متعددة

يمكن أن تحدث OHSS بعد عدة أيام من إعطاء الـ HCG (OHSS باكر) أو بشكل متأخر (OHSS متأخر). يتراوح معدل حدوث المتلازمة بين 0.7-1.7% لكل دورة علاجية.

إن متلازمة OHSS هي مرض محدد لذاته والعلاج يكون عرضي ومحافظ، ويرتكز على المراقبة ودعم الحجم الدوراني بشكل متوازن.

إن معرفة عوامل خطورة الـ OHSS مفيدة لمنع حدوث أو على الأقل إنقاص حدوث فرط الاستثارة المبيضية الشديدة. وتعد النساء الشابات المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات تحت الخطر الأعلى لحدوث فرط الاستثارة. وبترافق ازدياد العمر مع خطورة أقل لحدوث الـ OHSS ولكن لخطورة أعلى للاختلاطات وفرصة أقل للحمل (Tripathy S et al., 2013).

## • الحمل المتعدد:

عزّزت أدوية تحريض الإباضة احتمالية الحمل المتعدد، وقد عدّت هذه الأدوية مسؤولة عن الزيادة في الحمل المتعدد المشاهدة في السنوات الأخيرة في بعض البلدان.

وجد أن فرط استثارة المبيض الخفيفة هي ذات فائدة لزيادة معدلات الحمل، وهكذا أدخل مصطلح فرط استثارة المبيض المسيطر عليها Superovulation لتمييزه عن استثارة المبيض الزائدة المترافقة مع عقابيل مرضية. وترفع فرط الاستثارة الخفيفة من حدوث الحمل المتعدد بما فيه الحمل المتعدد عالي الترتيب والذي يمكن أن يؤدي إلى إجهاضات عفوية أكثر واختلاطات ماحول الولادة. وجد أن فرط استثارة المبيض المسيطر والحقن داخل الرحم يقود إلى توأم وحمول ثلاثية أو أكثر في 20% و 10% على التوالي من الحمل الناتجة.

## • اختلاطات الحمل:

إن تكرار الإجهاض العفوي أعلى بين الحمل الثلاثية من التوائم (25% من الحالات)، إضافة لذلك فإن أكثر من 90% من الحمل الثلاثية تملك أوزان ولادة أقل من 2500 غرام، و 40% هي أقل من 1500 غرام (Tripathy S et al., 2013).

# القسم العملي

# منهج الدراسة

## عنوان الدراسة:

المقارنة بين معدلات الإباضة بعد التحريض بالكوميفين سيترات لوحده أو مشتركاً بمنميات القند البشرية الإيائية (ال HMG).

Comparison Between Ovulation Rates After Induction Of Ovulation With Clomiphine Citrate Alone Or Combined With HMG.

## أهمية الدراسة:

إن اللاباضة مشكلة شائعة جداً وتظهر طيفاً واسعاً من التظاهرات السريرية متضمنة انقطاع الطمث، والدورة غير المنتظمة، والشعرانية، والمشكلة الأخطر للاباضة هي العقم. تتطلب الإباضة الطبيعية تناغم جهاز الدورة الطمثية في كل المستويات: المحور المركزي المهاد- النخامة، وإشارات التلقيح الراجع، والاستجابة الموضعية ضمن المبيض. إن فقد الإباضة يمكن أن يحدث بسبب أي اضطراب في أي من هذه المستويات، وبالمقابل فإن الأدوية المستخدمة في تحريض الإباضة متنوعة (Hillier SG. 2013).

يعتبر استخدام الكوميفين سيترات من أكثر بروتوكولات تحريض الإباضة انتشاراً وبساطة وأقل تكلفة وأكثر أماناً. يعد الكوميفين سيترات هو مضاد أستروجين غير ستيرويدي. يشغل الكوميفين أماكن المستقبلات الأستروجينية في الأنسجة منافساً الأستروجين الخاص الموجود في الأعضاء، ويظهر تأثيره الحيوي في الأنسجة عند تناوله بانخفاض حاد لتركيز الاستراديول. يؤدي انخفاض تركيز الاستراديول في الوطاء والتراكيب خارج الوطاء إلى زيادة إفراز GnRH بالتلقيح الراجع والذي بدوره يحث تركيب الـ FSH الذي يحث نمو ونضج الجريبات، ويتبعه تركيب الاستراديول من الخلايا الحبيبية وهذا يسمح بدوره لعدد من الجريبات النامية بالوصول إلى درجة ومرحلة قبيل الإباضة.

يعطى الكلوميدين عادة بجرعة 100 مغ/اليوم ابتداء من اليوم 2-5 من بدء الدورة الطمثية، وتطبيق مراقبة استخدامه يكون باستخدام التصوير الصدوي في اليوم 9-11 من الدورة.

من مساوئه بقاء مستوى مرتفع من هرمون الـ LH وحدوث دفقة LH الباكرا، وثخانة بطانة رحم منخفضة، وطور لوتيني شاذ، وشذوذات في مخاطية عنق الرحم (Oride A et al., 2015).

استخدمت مستحضرات الغونادوتروبين المستخلصة من بول النساء بعد سن الإياس HMG لتحريض الإباضة، تكون على شكل فلاكونة أو أمبولة تحوي كل منها 75 وحدة دولية من كل من FSH و LH، يؤدي إعطاء مستحضرات HMG في المراحل الباكرا من الطور الجريبي بالإضافة للغونادوتروبين داخلي المنشأ إلى نمو عدد كبير من الأجنة (Cheng A et al., 2010).

من المشاركات الشائعة في بروتوكولات تحريض الإباضة استعمال الكلوميدين سترات مع مستحضرات HMG، وتسمى هذه المشاركة بروتوكول المزج وتهدف هذه المشاركات إلى علاج السيدات اللاتي لديهن مقاومة للكلوميفينيسترات، وإلى التخفيف من تكلفة واختلاطات بروتوكول HMG لوحده، حيث بينت دراسات أن هذه المشاركة تعطي نتائج مماثلة (Abdelazim IA et al., 2013).

ويتلخص بإعطاء كل من الكلوميدين و HMG معاً ابتداءً من اليوم 2-3 من الدورة الطمثية، حيث يعطى الكلوميدين بمقدار 100 مغ/يومياً لمدة 5 أيام بينما يعطى HMG بجرعة 1-3 أمبولات/بفاصل يوم (الأيام 2,4,6 أو الأيام 3,5,7 من الدورة الطمثية) بعد ذلك يستمر بإعطاء HMG يومياً أو بفواصل يوم حتى يوم إعطاء جرعة HCG.

ومن المشاركات الأخرى: إعطاء الكلوميدين ابتداءً من اليوم الخامس للدورة وجرعة 100 مغ/يومياً ولمدة 5 أيام، وابتداءً من اليوم التاسع للدورة الطمثية تعطى مستحضرات HMG بجرعة 1-3 أمبولات/يومياً أو بفواصل يوم (Peeraer K et al., 2015; Abdelazim IA et al., 2013).

تتضمن اختلاطات هذه المعالجة: متلازمة فرط الاستثارة المبيضية، والحمل المتعدد. وتختلف نسبها حسب جرعة ومدة التحريض، وحسب الدواء المستخدم.

سوف يرصد هذا البحث معدلات حدوث الإباضة لدى السيدات المعالجات بأحد هذين البروتوكولين، مع تحديد التكلفة والآثار الجانبية المرافقة لكل منهما، والمقارنة بينهما.

## هدف الدراسة:

تهدف هذه الدراسة إجراء تقييم بين بروتوكولي تحريض لدى مريضات اللاباضة؛ من حيث الفعالية والتكلفة والآثار الجانبية.

## المواد والطرائق:

### تصميم الدراسة:

هذه الدراسة هي دراسة حالة -شاهد Case- control study

### مكان الدراسة:

عيادة العقم - الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

### عينة الدراسة:

اشتملت عينة الدراسة سيدات يعانين من عقم بسبب غياب الإباضة، وراجعن عيادة العقم خلال فترة الدراسة، ووافقن على الدخول في الدراسة بعد شرح هدفها وطريقتها.

### معايير الاشتمال:

- ✦ السيدات بعمر أقل من 35 سنة.
- ✦ تحليل السائل المنوي للزوج ضمن المعايير الطبيعية.
- ✦ عدم وجود آفات مبيضية أورحمية مرافقة "كيسات مبيضية، أورام ليفية"، بالتصوير الصدوي.

## فترة جمع العينة:

الفترة بين 2015/8/1 حتى 2016/5/1

## مراحل الدراسة:

نمط الدراسة: الدراسة تقديمية.

بعد إدخال السيدة في عينة الدراسة تم ملء نموذج استبيان الدراسة المرفق. وإجراء إيكو مهبطي أولي لتقييم الرحم والملحقات والحوض، وإجراء صورة رحم وملحقات ظلية عند وجود عامل خطر لأذية بوقية.

مراقبة السيدة في دورة طمثية أولى للتأكد من عدم حصول إباضة بشكل عفوي، باستخدام المراقبة الصدوية في الأيام 11، 13، 15 من الدورة وتأكيد عدم وجود جريب واحد بقطر يتجاوز 18 مم.

توزيع السيدات وفق أرقام الدخول في الدراسة إلى مجموعتي الدراسة:

مجموعة إعطاء الكلوميدين سيترات لوحده "المجموعة الأولى" وذلك للسيدات مع الأرقام الفردية، ومجموعة إعطاء الكلوميدين سيترات مع HMG "المجموعة الثانية" للسيدات مع الأرقام الزوجية.

تطبيق الدواء: المجموعة الأولى: إعطاء الكلوميدين سيترات بجرعة 100 مغ/اليوم بدءاً من اليوم الثالث لبدء الطمث ولمدة 5 أيام. المجموعة الثانية: إعطاء الكلوميدين سيترات بجرعة 100 مغ/اليوم بدءاً من اليوم الثالث للطمث ولمدة 5 أيام، وفي اليوم التاسع يجرى التصوير الصدوي حسب معطيات التصوير، يعطى HMG إبرة عضلية بفاصل يوم حتى اليوم 13 من الدورة.

مراقبة السيدات: إجراء إيكو مهبطي في اليوم 9، 11، 13 من بدء الدورة الطمثية لتحديد عدد وحجم الجريبات في كل مبيض، وثخانة البطانة الرحمية. وإعطاء حقنة عضلية من HCG 5000 وحدة دولية عند وصول الجريب الأعظمي لقطر أكبر من 18 مم.

إجراء تصوير صدوي بعد 48 ساعة و 72 ساعة من إعطاء حقنة HCG لتأكيد حدوث الاباضة أو عدم حدوثها تبعاً لمعطيات التصوير، حيث يشير حدوث انخماص للجريب الناضج الى حدوث اباضة عليه .

متابعة السيدة حتى توقيت الدورة التالية لتسجيل النتيجة إما حدوث الاباضة أو إعادة التحريض في الدورة التالية ولمدة 3 دورات طمثية في حال كانت الظروف مناسبة أو لتسجيل تطور اختلاطات للعلاج "متلازمة فرط الاستثارة المبيضية إما شكوى سريرية من الألم أو صدوياً بـكبر حجم المبيضين .

### تحليل البيانات

بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام البرنامج إكسل \_2007.

أجري التحليل الإحصائي باستخدام الاختبار الملائم للبيانات المدروسة وإجراء المقارنة بين المجموعتين المدروستين.

استعرضت الإحصائيات الوصفية على شكل المتوسط الحسابي، والانحراف المعياري، والحد الأدنى، والحد الأعلى، والنسبة المئوية.

### القضايا الأخلاقية

- ✦ كانت السيدات لديهن تقييم كامل للخصوبة مع استبعاد السيدات مع سبب آخر للعقم.
- ✦ لم تتضمن الدراسة توجيه أية أسئلة حساسة. وكان للسيدة الحق بالانسحاب في أي وقت.
- ✦ استخدمت البيانات في الدراسة بشكل مرّمز، مما يغفل الإشارة إلى هوية السيدة.
- ✦ كانت تؤخذ موافقة السيدة وفقاً للنموذج الموجود في ملحق الدراسة.
- ✦ إن الإجراءات المتخذة أثناء الدراسة غير غازية وغير راضة.

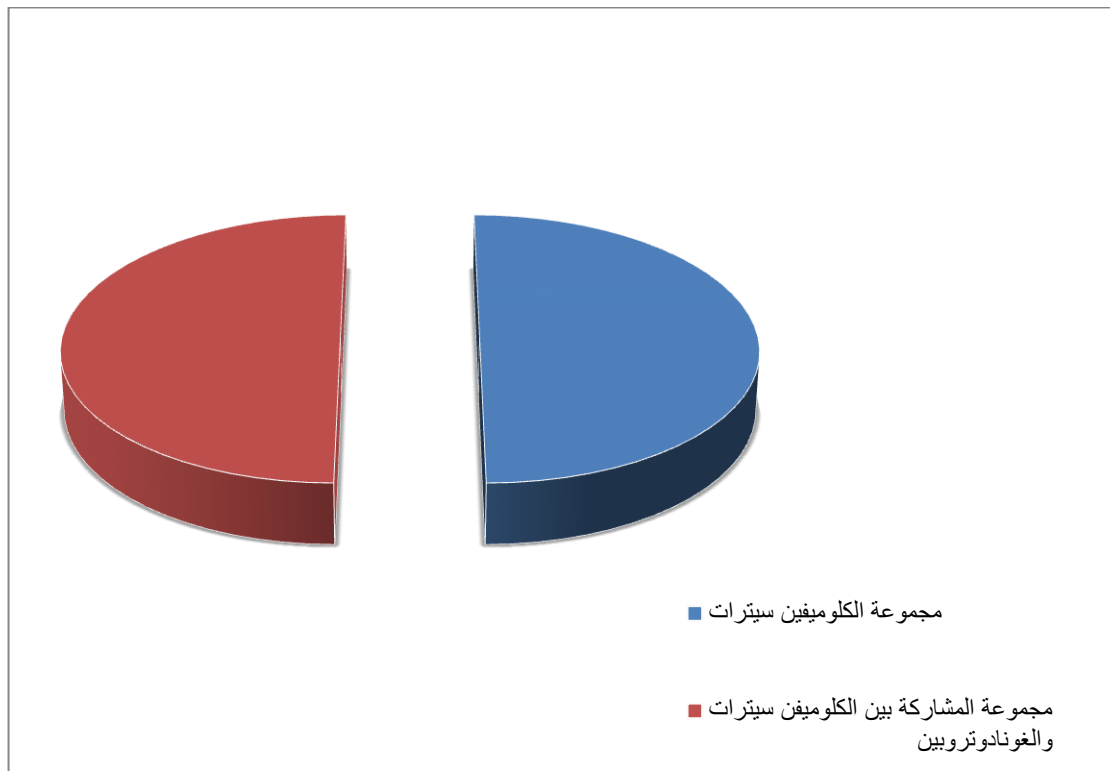
# نتائج الدراسة

## أولاً: توزيع عينة الدراسة:

ضمت عينة الدراسة 200 سيدة، وتم تقسيمهن إلى مجموعتين فرعيتين:

المجموعة الأولى "مجموعة الكلوميفين سيترات": وتضم السيدات اللاتي خضعن لتحريض إباضة بالكلوميفين سيترات لوحده (100 سيدة).

المجموعة الثانية "مجموعة الشاهد": وتضم السيدات اللاتي خضعن لتحريض إباضة بالكلوميفين سيترات مشاركة مع الغونادوتروبينات (100 سيدة).



المخطط (2) يبين توزيع عينة الدراسة وفق المجموعات.

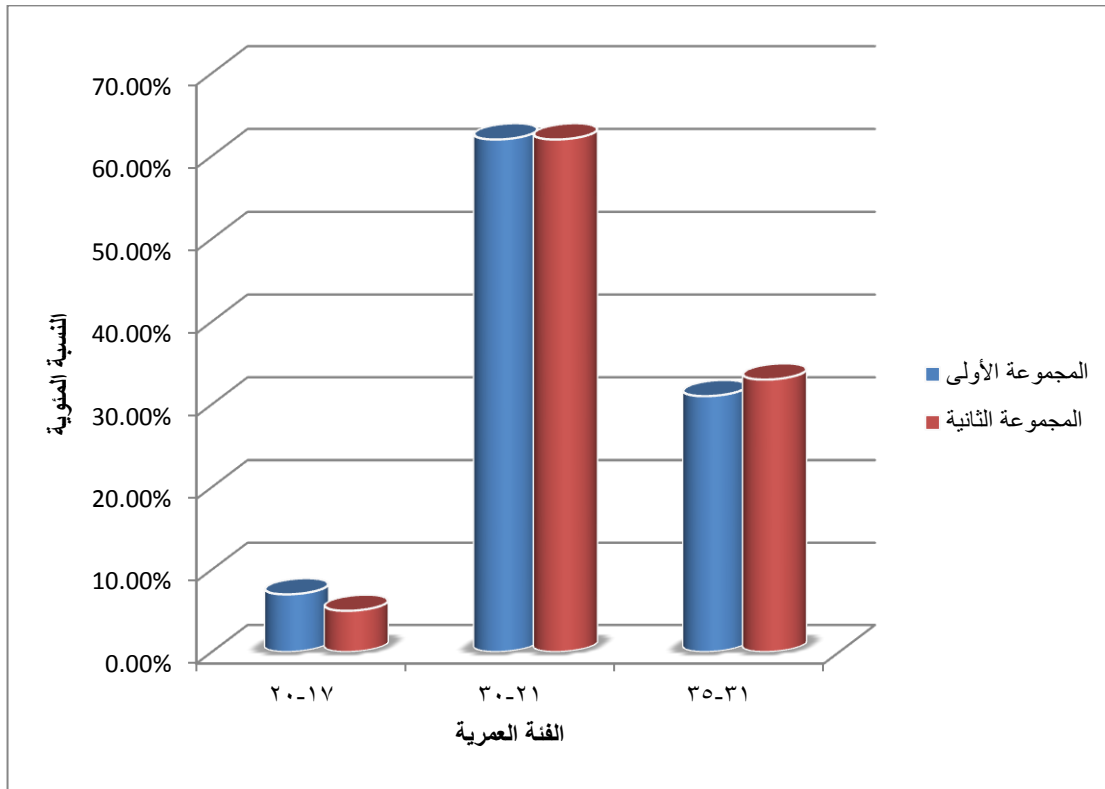
## ثانياً: بيانات عامة

## 1- توزيع مريضات عينة الدراسة وفقاً للعمر (بالسنوات):

تم تقسيم المريضات وفقاً للعمر إلى فئات عمرية وفق الجدول (3). وتراوحت أعمار المريضات بين 17 و 35 عاماً، ويبين الجدول (4) خصائص العمر بين المجموعتين، مع عدم وجود فارق هام بين المتوسطين الحسابيين للعمر بين المجموعتين.

الجدول (3) يبين توزيع عينة الدراسة وفق فئات عمرية

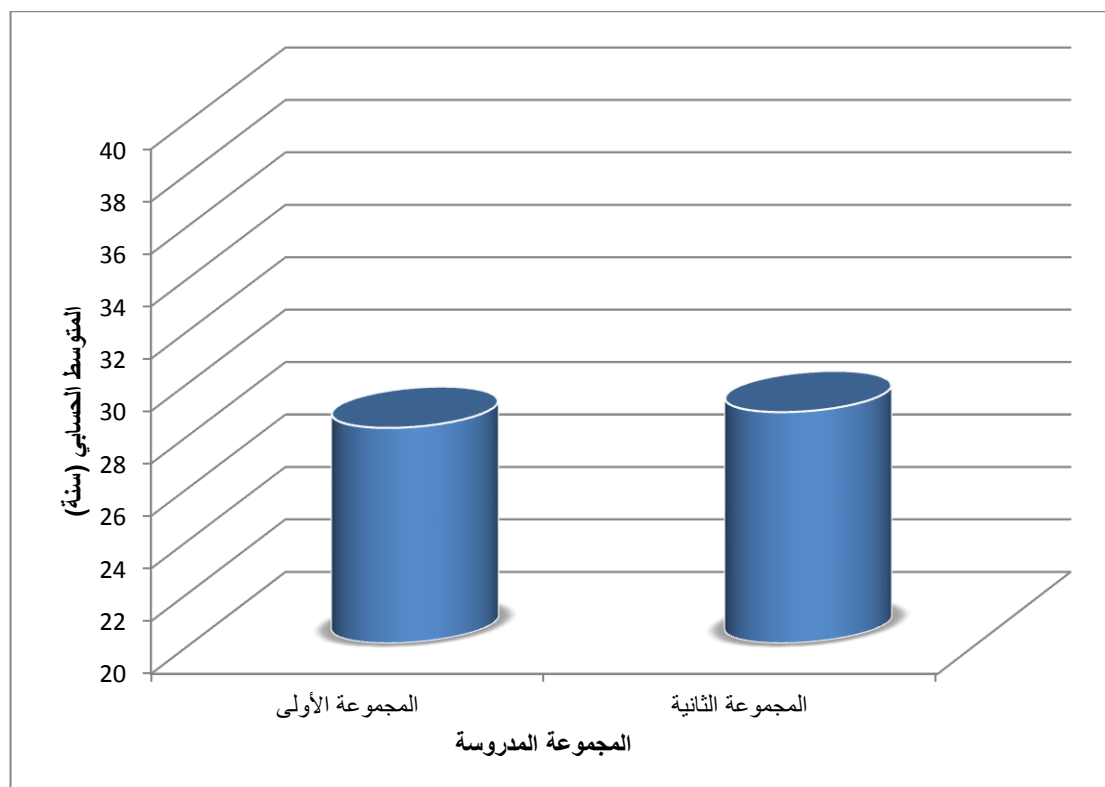
| الفئة العمرية | المجموعة الأولى | المجموعة الثانية |
|---------------|-----------------|------------------|
| 17 – 20       | 7 (7 %)         | 5 (5 %)          |
| 21 – 30       | 62 (62 %)       | 62 (62 %)        |
| 31 – 35       | 31 (31 %)       | 33 (33 %)        |



المخطط (3) يبين النسب المئوية لعمر المريضات وفق الفئات العمرية.

الجدول (4) يبين الخصائص العمرية للسيدات في عينة الدراسة

| المجموعة         | العدد | الحد الأدنى | الحد الأعلى | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري |
|------------------|-------|-------------|-------------|-----------------|-------------------|
| المجموعة الأولى  | 100   | 17          | 35          | 28.2            | 5.7               |
| المجموعة الثانية | 100   | 17          | 35          | 28.8            | 5.8               |



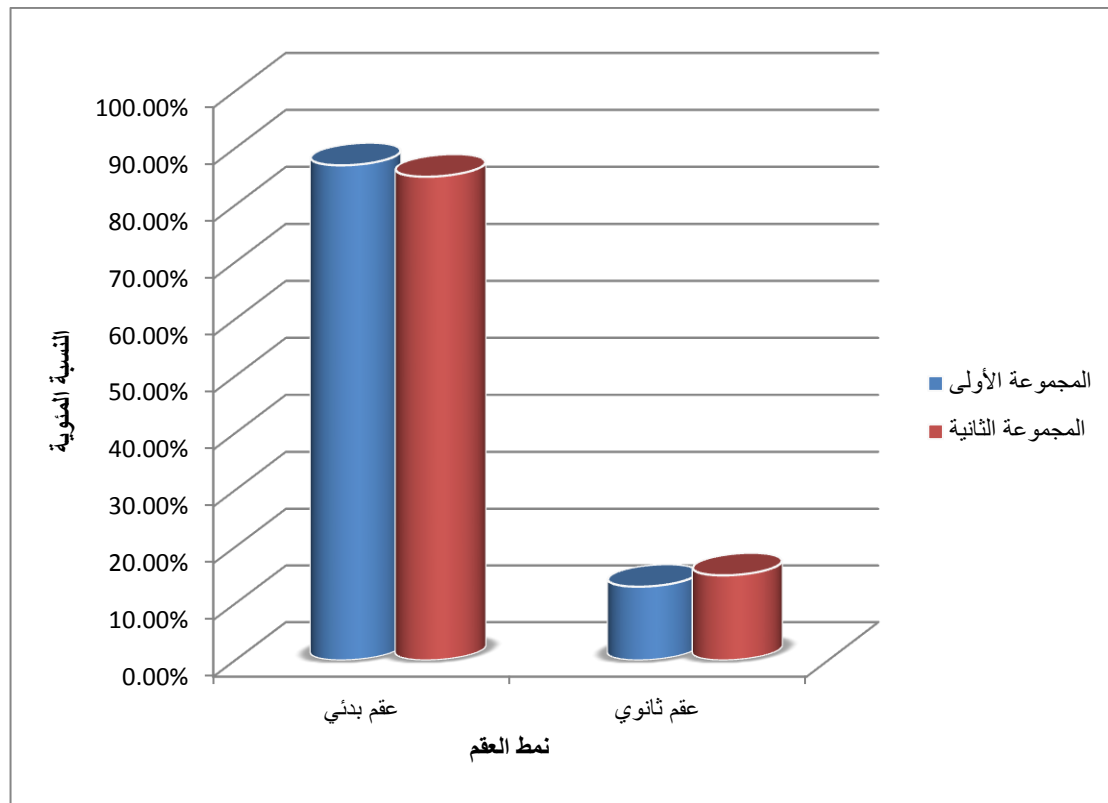
المخطط (4) يبين مقارنة المتوسطين الحسابيين للعمر بين المجموعتين.

## 2. نتائج الاستقصاء عن نمط العقم لدى السيدات في عينة الدراسة:

تم تحديد نمط العقم لدى السيدات في عينة الدراسة، ونلاحظ أن العقم البدئي هو الأشيع في المجموعتين، مع عدم وجود أهمية للفارق بينهما ( $P>0.05$ )، ويبينها الجدول (5).

الجدول (5): يبين توزع عينة الدراسة وفق نمط العقم في المجموعتين

| نمط العقم | المجموعة الأولى | المجموعة الثانية |
|-----------|-----------------|------------------|
| بدئي      | 87 (87%)        | 85 (85%)         |
| ثانوي     | 13 (13%)        | 15 (15%)         |



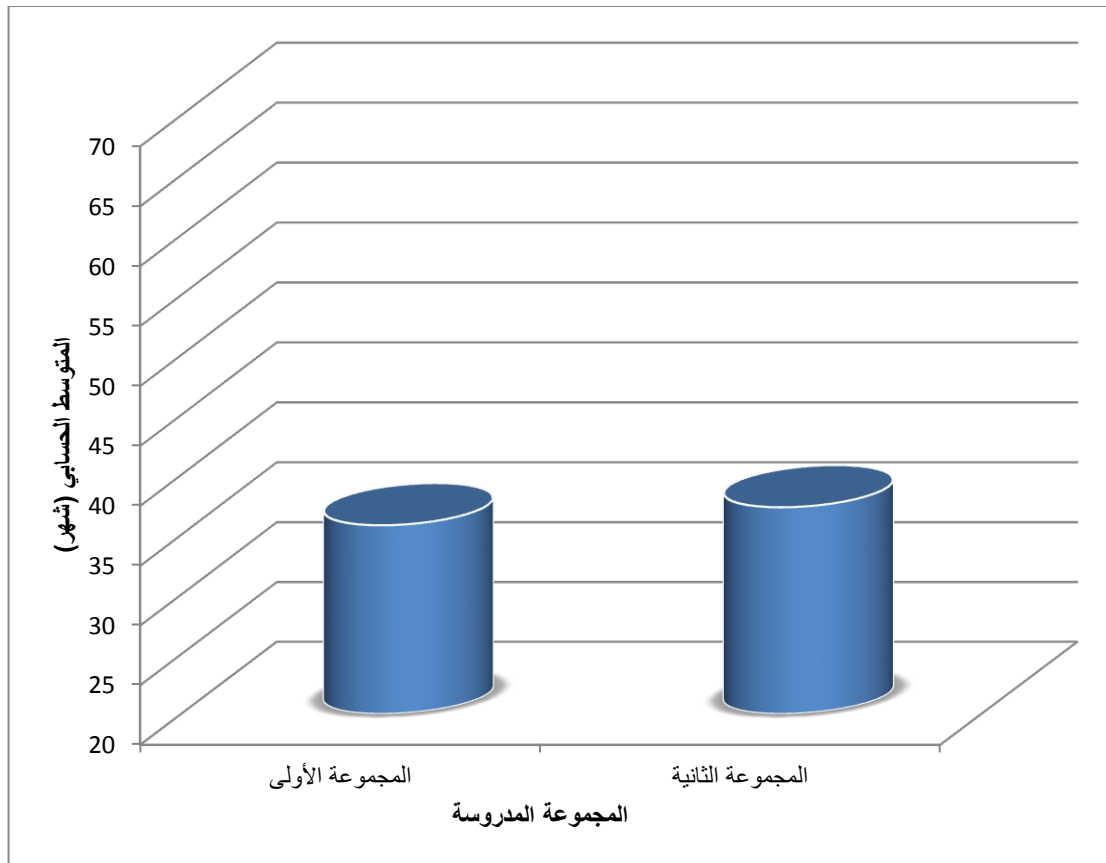
المخطط (5) يبين مقارنة النسب المئوية لنمط العقم بين المجموعتين.

### 3. نتائج الاستقصاء عن فترة العقم لدى السيدات في عينة الدراسة:

تم حساب فترة العقم بالأشهر لدى السيدات في عينة الدراسة، ويبين الجدول (6) خصائص هذه الفترة. لم يكن هناك فرق مهم بين المتوسطات الحسابية للفترة بين المجموعتين مع قيمة لمستوى الدلالة أكبر من 0.05.

الجدول (6) يبين خصائص فترة العقم لدى السيدات في عينة الدراسة

| المجموعة         | العدد | الحد الأدنى | الحد الأعلى | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري |
|------------------|-------|-------------|-------------|-----------------|-------------------|
| المجموعة الأولى  | 100   | 13          | 72          | 35.8            | 14.5              |
| المجموعة الثانية | 100   | 14          | 75          | 37.3            | 18.04             |



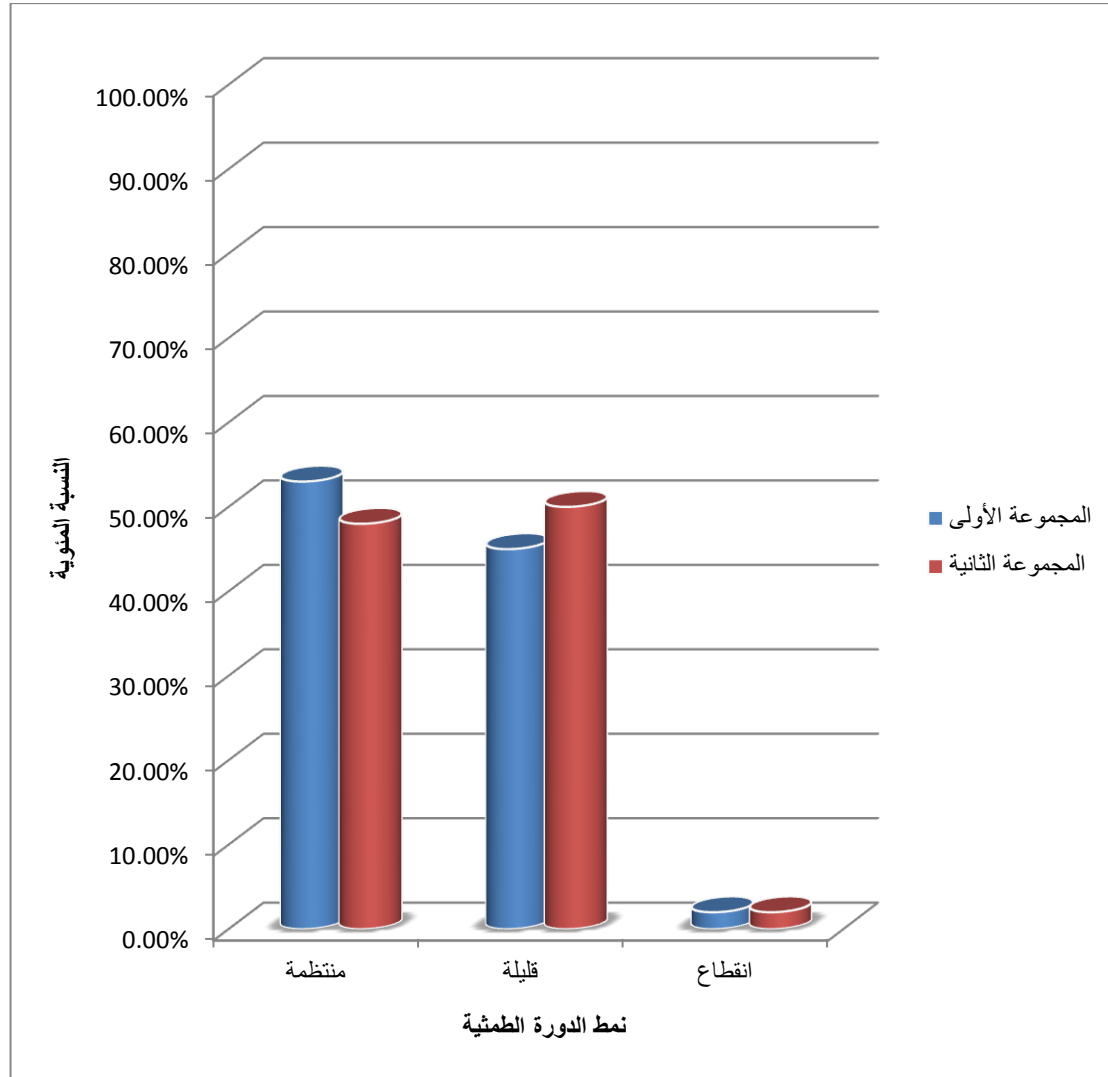
المخطط (6) يبين مقارنة المتوسطين الحسابيين لفترة العقم بين المجموعتين.

#### 4. نتائج الاستقصاء عن الدورة الطمثية:

تم الاستقصاء عن نمط الدورة الطمثية لدى السيدات في عينة الدراسة خلال الأشهر الستة السابقة، ويوضحها الجدول (7) ولم يكن هناك فروق هامة في النسب المئوية بين المجموعتين.

الجدول (7) يبين توزيع السيدات في مجموعتي الدراسة وفق نمط الدورة الطمثية

| نمط الدورة الطمثية | المجموعة الأولى | المجموعة الثانية |
|--------------------|-----------------|------------------|
| منتظمة             | 53 (53 %)       | 48 (48%)         |
| قليلة              | 45 (45%)        | 50 (50%)         |
| انقطاع دورة        | 2 (2%)          | 2 (2%)           |



المخطط (7) يبين مقارنة النسب المئوية لنمط الدورة الطمثية لدى السيدات بين المجموعتين.

## ثالثاً: نتائج العلاج:

### 1. الاستقصاء عن حدوث الإباضة:

أعطيت المريضات إبرة IVF-C عند وصول جريب واحد على الأقل لقياس  $\leq 18$  مل صدوياً. يبين الجدول (8) نتائج الاستقصاء عن عدد الجريبات عند إعطاء حقنة الـ IVF-C وبعد 48 ساعة وبعد 72 ساعة.

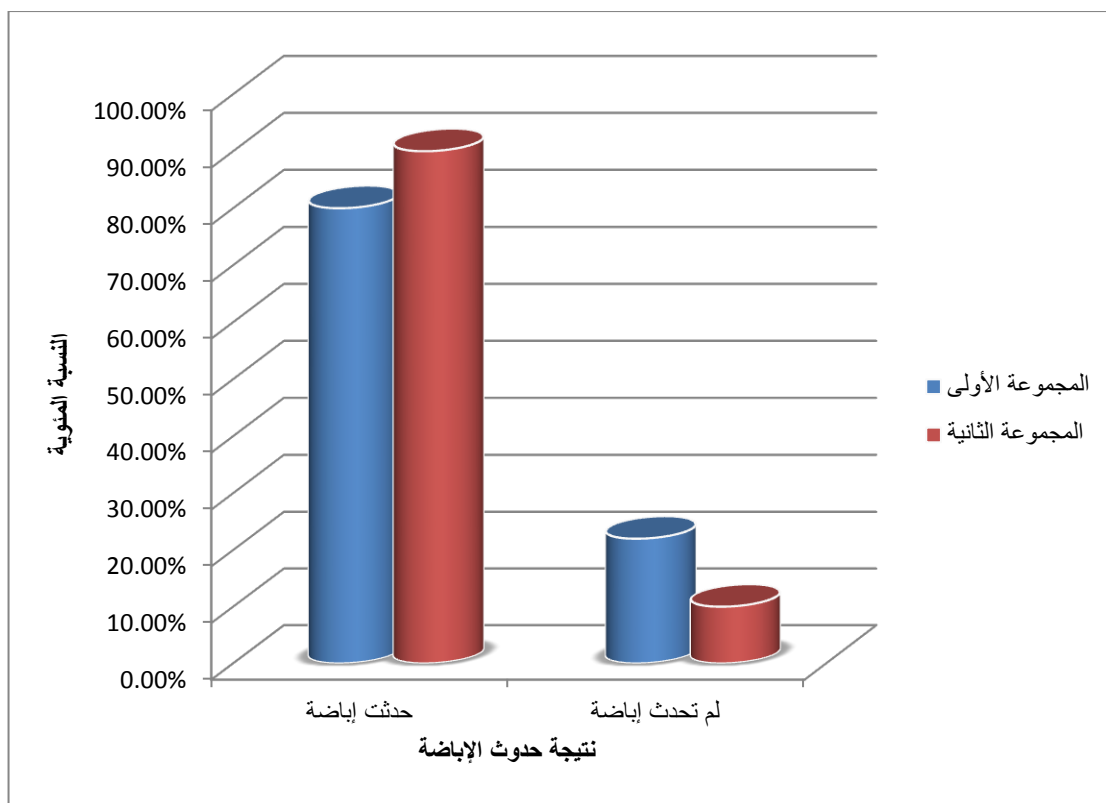
كان تشخيص حدوث الإباضة يتم بغياب الجريبات الكبيرة بعد إعطاء الحقنة. يظهر الجدول (9) نسب حدوث الإباضة في المجموعتين. لم يظهر التحليل الإحصائي وجود فرق هام بين المجموعتين مع قيمة أكبر من 0.05 لمستوى الدلالة، على الرغم من أن النسبة المئوية لحدوث الإباضة أعلى في البروتوكول المشترك.

الجدول (8) الاستقصاء عن عدد الجريبات  $\leq 18$  مل في عينة الدراسة حسب إعطاء حقنة الـ IVF-C

| عدد الجريبات $\leq 18$ مل |    |    |    |    | المجموعة | التوقيت          |
|---------------------------|----|----|----|----|----------|------------------|
| 4                         | 3  | 2  | 1  | 0  |          |                  |
| 0                         | 7  | 32 | 41 | 20 | الأولى   | يوم إعطاء الحقنة |
| 5                         | 13 | 39 | 33 | 10 | الثانية  |                  |
| 0                         | 0  | 0  | 2  | 98 | الأولى   | بعد 48 ساعة      |
| 0                         | 0  | 0  | 4  | 96 | الثانية  |                  |
| 0                         | 0  | 0  | 2  | 98 | الأولى   | بعد 72 ساعة      |
| 0                         | 0  | 0  | 4  | 96 | الثانية  |                  |

الجدول (9) يبين نتائج حدوث الإباضة لدى السيدات في عينة الدراسة

| النتيجة       | المجموعة الأولى | المجموعة الثانية |
|---------------|-----------------|------------------|
| حدثت إباضة    | 80 (80%)        | 90 (90%)         |
| لم تحدث إباضة | 20 (20%)        | 10 (10%)         |



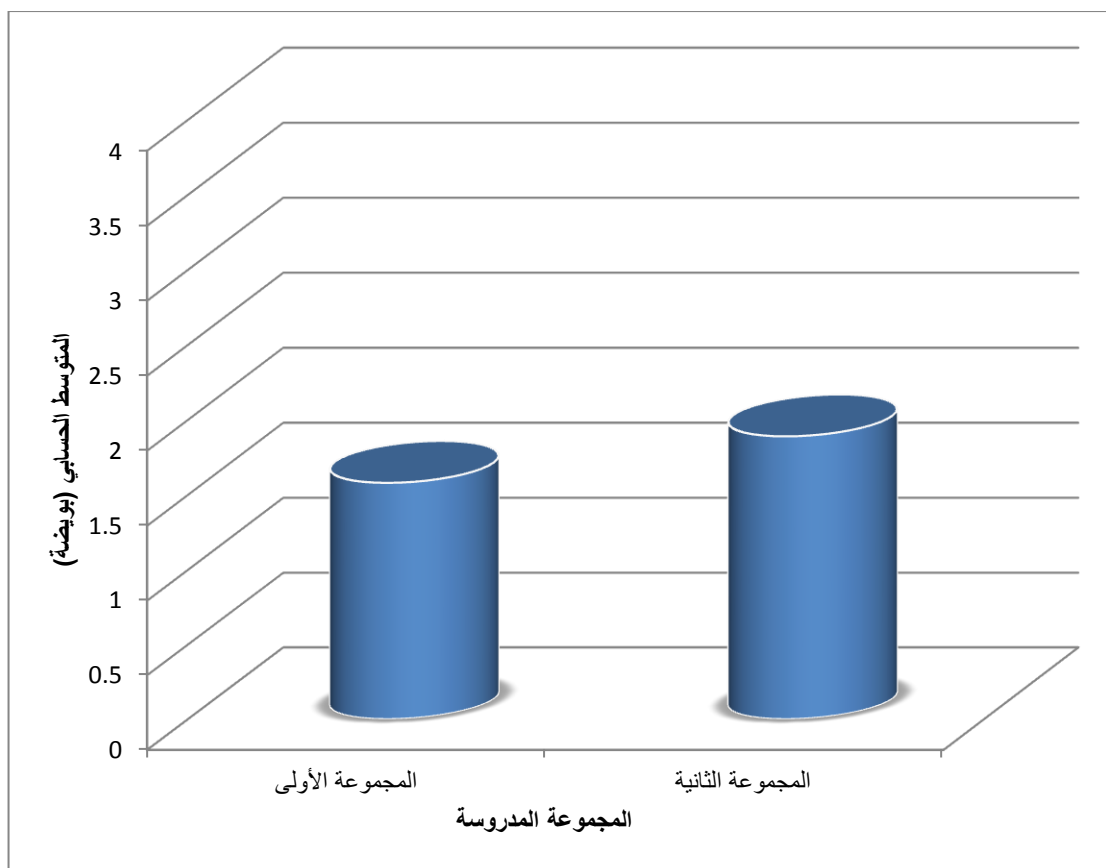
المخطط (8) يبين مقارنة النسب المئوية لحدوث الإباضة بين المجموعتين.

## 2. نتائج الاستقصاء عن عدد البويض التي تم الحصول عليها

تم تسجيل عدد البويض بشكل غير مباشر من خلال تحديد عدد الجريبات التي وصلت إلى قياس أكبر من 18 ملم في فترة الإباضة وحدث إباضة لاحقة عليها. يبين الجدول (10) خصائص عدد البويض بين المجموعتين، وكان هناك فرق هام بين المتوسطين الحسابيين لعدد البويض في المجموعتين ( $P < 0.05$ ).

الجدول (10) يبين خصائص عدد البويض التي تم الحصول عليها في مجموعتي الدراسة

| المجموعة         | الحد الأدنى | الحد الأعلى | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري |
|------------------|-------------|-------------|-----------------|-------------------|
| المجموعة الأولى  | 0           | 3           | 1.58            | 1.06              |
| المجموعة الثانية | 0           | 4           | 1.89            | 1.12              |



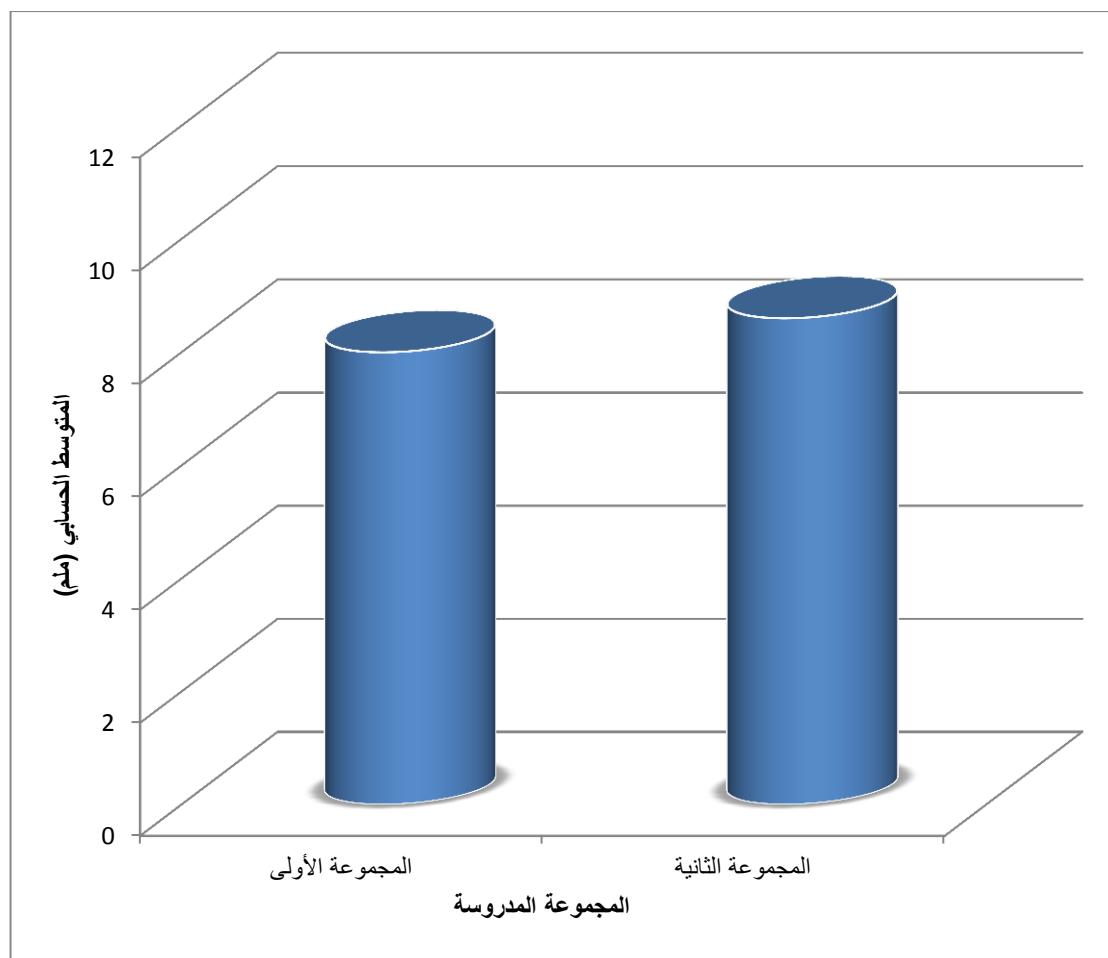
المخطط (9) يبين مقارنة المتوسطين الحسابيين لعدد البويض بين المجموعتين.

### 3. نتائج الاستقصاء عن سماكة البطانة الرحمية:

تم قياس سماكة البطانة الرحمية يوم الإباضة، وتسجيل النتائج وفق الجدول (11)، ولكن لم يكن هناك فارق هام على الرغم من أن المتوسط الحسابي لسماكة البطانة في مجموعة البروتوكول المشترك كان أكبر.

الجدول (11) يبين خصائص سماكة البطانة الرحمية في مجموعتي الدراسة

| المجموعة         | العدد | الحد الأدنى | الحد الأعلى | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري |
|------------------|-------|-------------|-------------|-----------------|-------------------|
| المجموعة الأولى  | 100   | 4.2         | 9.6         | 8               | 1.2               |
| المجموعة الثانية | 100   | 5           | 13          | 8.6             | 1.6               |



المخطط (10) يبين مقارنة المتوسطين الحسابيين لسماكة البطانة الرحمية بين المجموعتين.

## رابعاً: المتابعة اللاحقة

### 1. نتائج الاستقصاء عن اختلاطات تطبيق الدواء:

لم تسجل الدراسة اختلاطات ناتجة عن التحريض ( كحدوث متلازمة فرط الاستثارة المبيضية ) سجلت تأثيرات جانبية للدواء تمثلت في شكوى المريضة من زيادة نمو الشعر في الوجه مع تكرار العلاج (حالتان في المجموعة الاولى وحالة واحدة في المجموعة الثانية).

### 2. تحديد تكلفة العلاج:

أجري حساب لتكلفة كل بروتوكول وتسجيل الفرق بينهما. وقد سجلت 9 مريضات في المجموعة الثانية عدم رضا عن العلاج بسبب التكلفة المادية.

كانت تكلفة التحريض حتى يوم إعطاء حقنة الـ HCG تبلغ:

170 ليرة سورية في البروتوكول الأول.

5070 ليرة سورية في البروتوكول الثاني.

وبالتالي فإن تكلفة بروتوكول الكلوميدين سيترات لوحده تبلغ 3.35% من تكلفة البروتوكول المشترك.

## الناقشة

إن نقص الخصوبة مشكلة شائعة نسبياً، وحيوية في حياة كل زوجين. تشكل اللاباضة جزء هام من المشاكل المؤثرة في نقص الخصوبة ولتجاوز هذه المشكلة تستخدم أدوية تهدف إلى تحفيز المبيض وإنتاج جريبات ناضجة تصل إلى مرحلة الإباضة. تختلف الأدوية وفق آلية تأثيرها، وطريقة استخدامها وجرعتها وتكلفتها.

أجريت هذه الدراسة على عينة من سيدات سوريات يعانين من مشكلة نقص الخصوبة بسبب اللاباضة في عيادة العقم في الهيئة العامة لمستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

تم توزيع 200 سيدة حققت معايير الدراسة إلى مجموعتين وفق بروتوكول التحريض المستخدم. كانت المجموعتان مضبوطتين من حيث عمر السيدة وفترة العقم ونمط الدورة الطمثية.

كان معدل حدوث الإباضة أعلى في مجموعة البروتوكول المشترك (90% مقابل 80%) ولكن من دون أهمية إحصائية، إلا أن متوسط عدد البويض كان أعلى بشكل هام في البروتوكول المشترك.

أظهرت دراسة محلية سابقة أن بروتوكول الكلوميدين سيترات كان أعلى قليلاً من حيث معدل حدوث الإباضة؛ دراسة د.وليد جديد (2013) سجلت معدل 46.86 % في مجموعة الكلوميدين سيترات مقابل 58.33 % في سيدات مصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات. وفي دراسة أبكر كان معدل حدوث الإباضة لدى التحريض بالكلوميدين سيترات لدى مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات 72% (د.رنا شباط. 2007)، و 78% (Kocak M et al., 2002).

ذكرت دراسة Tripathy ورفاقه (2013) أن السبب لعدم الاستجابة للكلوميدين سيترات غير محدد.

كانت سماكة البطانة الرحمية أكبر في مجموعة البروتوكول المشترك ولكن من دون أهمية إحصائية، وهو ما يجعل السيدة تتجاوز أحد مشاكل استخدام الكلوميدين سيترات، وهو ما سجله Peeraer ورفاقه (2015).

لم تسجل الدراسة اختلاطات للعلاج (متلازمة فرط الاستثارة المبيضية)، ولكن سجل تأثير جانبي للدواء متمثل بزيادة نمو شعر الوجه بسبب الكلوميدين سيترات (3 حالات في عينة الدراسة كاملة). بينما سجلت الدراسات السابقة تأثيرات تبلغ تقريباً 20% (د.وليد جديد. 2013)، و 15% (د.سوسن السعدي. 2010).

إن التكلفة المادية كانت أكبر في البروتوكول المشترك وقد عبرت 9% من السيدات في البروتوكول المشترك عن الانزعاج من التكلفة.

سجلت هذه الدراسة الفائدة الإضافية المحققة من البروتوكول المشترك في زيادة معدلات الإباضة ، والتي لم تكن لها أهمية ولكن كانت أهميته في تحقيق الظروف الأفضل للحمل "ازدياد عدد البيوض"، بالإضافة لزيادة سماكة البطانة الرحمية، وهو ما توصلت إليه أبحاث سابقة ( Hillier SG. 2013; Teramoto S et al., 2007).

إن استخدام البروتوكول المشترك له أهميته لدى السيدات اللاتي لم يستفدن ببروتوكول الكلوميدين سيترات لوحده.

# التوصيات

- ✓ ضرورة إشراك السيدة في اتخاذ قرار البروتوكول العلاجي لها حسب ظروفها.
- ✓ استخدام البروتوكول المشترك لتحريض الإباضة لدى السيدات مع لإباضة مزمدة.

# الملاحق

# الملحق الأول

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التوليد وأمراض النساء

موافقة على الدخول في دراسة الدكتوراة أسماء سيد رمضان بعنوان:  
المقارنة بين معدلات الإباضة بعد التحريض بالكلوميفين سيترات لوحده أو مشتركاً  
بمنميات القند البشرية الإيائية (HMG )

- بعد الاطلاع على تفاصيل الدراسة، وبعد أن تم شرح مبرراتها والفوائد المتوقعة منها، والإجابة على كل أسئلتي واستفساراتي حول الموضوع، فإنني أوافق على المشاركة في الدراسة وفق الطريقة المقررة من قبل الطبيب.
- أدرك أن طريقة الدراسة لا تسبب لي أضراراً، ولا تؤثر عكسياً على حالتي الصحية.
- أدرك أن البيانات المعطاة من قبلي تتمتع بالسرية التامة، وأنه لن يتم استخدام اسمي أو ما يدل على هويتي بأي شكل كان.
- أدرك وأوافق على أن الدراسة قد تتطلب إجراء الاتصال لمتابعة الحالة عند الضرورة.

اسم السيدة وتوقيعها

# الملحق الثاني

## استمارة الدراسة

رقم: \_\_\_\_\_ المجموعة: \_\_\_\_\_

تاريخ:

اسم السيدة: \_\_\_\_\_ العمر: \_\_\_\_\_ تاريخ الزواج: \_\_\_\_\_

عدد الولادات السابقة: \_\_\_\_\_ نمط الولادات السابقة: \_\_\_\_\_ تاريخ آخر حمل: \_\_\_\_\_

انتظام الدورة: \_\_\_\_\_ مدة الدورة: \_\_\_\_\_

مظاهر سريرية:

تحليل سائل منوي للزوج:

صورة رحم ظلية:

تحاليل هرمونية:

تاريخ آخر دورة طمثية:

الزيارة الأولى (يوم 2 من بدء الدورة): الإيكو:

| اليوم التاسع | اليوم الحادي عشر | اليوم الثالث عشر | بعد 48 ساعة من حقنة HCG | بعد 72 ساعة من حقنة HCG |                   |               |
|--------------|------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|---------------|
|              |                  |                  |                         |                         | عدد الجريبات      | المبيض الأيمن |
|              |                  |                  |                         |                         | قياس الجريبات     |               |
|              |                  |                  |                         |                         | عدد الجريبات      | المبيض الأيسر |
|              |                  |                  |                         |                         | قياس الجريبات     |               |
|              |                  |                  |                         |                         | ثخانة بطانة الرحم |               |

نتائج التحريض: لا جريب ناضج-أباضة لجريب وحيد- أباضة لجريبين \_ 3 بيوض \_ 4 بيوض \_

:OHSS

ملاحظات:

# قائمة المراجع

## المراجع العربية:

- رنا شباط. (2007) " مشاركة الكلوميد مع الميتفورمين في تحريض الإباضة لدى مريضات PCO"، رسالة ماجستير بإشراف أ.د. عزام أبوطوق، كلية الطب البشري، جامعة دمشق.
- سوسن السعدي. (2010) "اختلالات تحريض الإباضة في الإخصاب المساعد في مشفى التوليد الجامعي"، رسالة ماجستير بإشراف أ.د. عماد الدين التتوخي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق.
- وليد جديد. (2013) "بروتوكولات تحريض الإباضة لدى مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات- دراسة مقارنة"، رسالة ماجستير بإشراف أ.د. وائل نصار، كلية الطب البشري، جامعة دمشق.

## المراجع الأجنبية:

- Abdelazim IA, Makhlouf HH. (2013) Sequential clomiphene citrate/ hMG versus hMG for ovulation induction in clomiphene citrate-resistant women. Arch Gynecol Obstet. 287(3):591-7.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2009) Polycystic Ovary Syndrome. Practice Bulletin No. 97. ObstetGynecol; 114:936–49
- Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van der Veen F. (2004) Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. BMJ; 328:192.
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB.(2006) A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update. 12(6):685-718.
- Casper RF. (2007) Letrozole versus clomiphene citrate: which is better for ovulation induction?. FertilSteril 2007.
- Cheng J, Lv J, Li CY, Xue Y, Huang Z, Zheng W. (2010) Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome. J Int Med Res. 38(4):1250-1258.
- Christin-Maitre S, Hugues JN. (2003) A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. Recombinant FSH Study Group. Hum Reprod; 18: 1626–1631.
- Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. (2008) Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS. Consensus Workshop Group. Hum Reprod; 23:462–477.

- Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. (2008) Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*;111:959–968.
- Elnashar A, Abdelmageed E, Fayed M, Sharaf M. (2006) Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective placebo-controlled study. *Hum Reprod*; 21:1805–1808.
- Farquhar C, Lilford R, Marjoribanks J, Vanderkerchove P. (2007) Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD001122.
- George, SS, George, K, Irwin, C, et al. (2003) Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod*; 18:299
- Hillier SG. IVF endocrinology: the Edwards era. *MoleHR*. 2013; 19(12): 799–808.
- Kocak, M, Caliskan, E, Simsir, C, Haberal, A. (2002) Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*; 77:101.
- Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. (2007) Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network*. *N Engl J Med*;356:551–66.
- Oride A, Kanasaki H, Miyazaki K. (2015) Comparison of human menopausal gonadotropin stimulation with and without clomiphene for in-vitro fertilisation in poor-responders. *J ObstetGynaecol*. 35(2):163-7.
- Peeraer K, Debrock S, De Loecker P, Tomassetti C, Laenen A, et al. (2015) Low-dose human menopausal gonadotrophin versus clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 30(5):1079-1088.
- Teramoto S, Kato O. (2007) Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. *Reprod Biomed Online*; 15:134–148.
- Tripathy S, Mohapatra S, Muthulakshmi M, Chandrasekhar A. (2013) Induction of Ovulation with Clomiphene Citrate Versus Clomiphene with

- Bromocriptine in PCOS Patients with Normal Prolactin: A Comparative Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, Vol-7(11): 2541-3.
- Torrente SL, Rice VM. (2007) An overview of female infertility. In Vivian Lewis. *Reproductive endocrinology and infertility*. Landes Bioscience, Austin, Texas U.S.A. p 144-152
- Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ. (2009) Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*;91:514–21

النهاية<sup>EH</sup>