الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جـــامعة دمشق- كلية الطب البشري

قسم التوليد وأمراض النساء

تأثيرات تثقيب المبيض عن طريق تنظير البطن على العامل المضاد لمولر لدى السيدات العقيمات مع مبيض متعدد الكيسات

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في التوليد وأمراض النساء

إعداد طالب الدراسات العليا

فادي الحلاق

بإشراف

الدكتور: هيثم عباسي

الأستاذ المساعد في قسم التوليد وأمراض النساء

في كلية الطب البشري – جامعة دمشق

رئاسة القسم

الأستاذ الدكتور محمد نذير ياسمينة

العام الدراسي

1445هـ_2024م

شكر وتقدير

أتقدّم بخالص الشكر والعرفان لكلّ من أشعل شمعة في دروب عملنا وإلى من وقف على المنابر

وأعطى حصيلة فكره لينير عقولنا

فوجب علينا شكرهم و نحن نخطو خطواتنا الأولى في غمار الحياة

الشكر **لأعضاء الهيئة التدريسية** في قسم التوليد و أمراض النساء.

الشكر المخصوص **للأستاذ الدكتور هيثم عباسي** لتفضله بالإشراف على إنجاز هذا البحث العلمي.

الشكر **للأستاذ الدكتور جميل طالب** الّذي تفضّل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث، وقدّم نصائحه وملاحظاته بكامل المحبّة والدعم، ولم يبخل بمساعدة أو معلومة، لك مني كل الشكر و الإحترام و التقدير.

الشكر **للأستاذ الدكتور مروان زيات**، الّذي تفضّل مشكوراً بالمشاركة في لجنة الحكم على هذا البحث، وقدّم نصائحه وملاحظاته بكامل المحبّة والدعم، ولم يبخل بمساعدة أو معلومة، لك مني كل الشكر و الإحترام و التقدير.

الشكر للعاملين في الجهاز الطبي و الكادر التمريضي و الجهاز الفنّي والإداري في هيئة المشفى.

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

أ. إنّ كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها، نصاً أو مضموناً، خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونيّة أو غيرها).

ب. أنّه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة مقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أيّة جامعة أخرى أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

د. فادي الحلاق

شهادة المشرف

نشهد بأنّ العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قام به المُرشَّح **فادي الحلاق** تحت إشراف الأستاذ الدكتور **هيثم عباسي** جامعة دمشق– كلية الطب البشري – قسم التوليد وأمراض النساء، وأيّة مراجع أخرى بُحِثَت في هذه الرسالة مُوثّقة في النص.

المشرف

الأستاذ الدكتور هيثم عباسي

فهرس المحتويات Table of Conten:

قائمة الأشكال 11

قائمة الجداول 12

قائمة المخططات البيانية 13

قائمة الإختصارات 14

الملخص 16

الإطار العام للبحث: 1

المقدمة: 1

2-المشكلة البحثية:..... 2

3-التساؤلات البحثية: 3

4-هدف البحث: 3

5- أهمية البحث:..... 3

6- محدوديات البحث: 4

7- مناهج البحث وأدواته:..... 4

8-الدراسات المرجعية: 5

1- دراسة El-Sayed:..... 5

2- دراسة Hossan: 5

3- دراسة Amer: 6

4- دراسة Masroor: 6

9- مكونات البحث: 6

10- قائمة المراجع الأولية: 8

الدراسة النظرية 13

العقم 14

1.1.1 آلية العقم Etiology of infertility: 14

1.1.2 انتشار العقم عالمياً: 15

1.1.5 العقم الأنثوي Female Infertility: 16

1.1.6 تقييم العقم الأنثوي Evaluation of Female Infertility: 16

1.1.7 عوامل الخطورة للإصابة بالعقم 17

من العوامل المكتسبة: 17

من الاضطرابات الوراثية: 18

1.1.8 تشخيص العقم: 18

الفحص البدني 18

الطرق التحري عن الإباضة 18

1.1.9 العلاج: 19

علاجات العقم عند النساء 19

الهرمون المضاد لموللر Anti Mollarian Hormone 20

1.2.1 مقدمة: 20

1.2.2 مستويات مصل AMH في عموم السكان 21

1.2.3 استخدام مستويات AMH في الدم في التنبّؤ سن انقطاع الطمث 23

1.2.4 استخدام مستويات AMH في التنبّؤ بالاستجابة لتحريض المبيض المتحكم فيه . 25

متلازمة المبيض متعدد الكيسات 28

1.3.1 مقدمة تشريحية Anatomy: 28

1.3.2 القشرة الخارجية Outer cortex: 30

1.3.3 اللب المركزي Central medulla: 31

1.3.4 الشبكة المبيضية Rete ovarii (النقير Hilum): 31

1.3.5 تطور الجريبات خلال الدورة الطمثية: 32

1.3.6 التبدلات الهرمونية خلال الدورة الطثية: 32

1.3.7 نماذج من متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS): 34

1.3.8 أسباب متلازمة المبيض متعدد الكيسات: 35

1.3.9 الآلية المرضية: 36

1.3.10 الأعراض والمظاهر السريرية والمخبرية لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات: 37

1. الشعرانية 37

2. اضطرابات الإباضة 38

3. البدانة..... 38

4. الشواك الأسود 39

5. مظاهر المتلازمة الاستقلابية 39

6. مظهر المبيض متعدد الكيسات (أحد المبيضين أو كلاهما) 39

7. مستويات الهرمون الملوتن LH والنسبة LH/FSH 39

1.3.11 التشخيص: 40

1.3.12 التشخيص التفريقي:..... 41
1.3.13 التقييم المخبري:..... 42
1.3.14 علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات:..... 43
1. التحكم بالطمث غير المنتظم 43
2. معالجة الشعرانية 43
3. معالجة ضعف الخصوبة 44
4. الإخصاب في المختبر In Vitro Fertilization..... 46
1.3.15 تحريض الإباضة 46
1.3.16 أدوية أخرى..... 47
الجراحة التنظيرية وتثقيب المبيضين 48
1.4.1 مقدمة:..... 48
1.4.2 الطريقة: 49
1.4.3 المخاطر: 50
1.4.4 الميزات:..... 50
الدراسة العملية 51
2.1 مكان الدراسة: 52
2.2 المدة الزمنية:..... 52
2.3 حجم العينة المدروسة:..... 52
2.4 مجموعة الدراسة: 52
2.5 تصميم الدراسة:..... 52

2.6 معايير الدراسة: 52
2.6.1 معايير القبول: 52
2.6.2 معايير الاستبعاد: 53
2.7 أدوات البحث: 53
2.8 خطوات العمل بالبحث: 53
2.9 الإحصاء الوصفي: 55
2.10 الإحصاء الاستدلالي: 55
2.11 نتائج البحث: 56
2.11.1 توزع المريضات حسب العمر: 56
2.11.2 توزع المريضات حسب قيمة مشعر BMI: 58
2.11.3 توزع المريضات حسب سن البلوغ: 60
2.11.4 توزع المريضات حسب مدة العقم: 61
2.11.5 توزع المريضات حسب صفات الدورة الطمثية: 62
2.11.6 توزع المريضات حسب قيم AMH قبل وبعد التثقيب: 63
2.11.7 معدل حدوث الإباضة بعد التثقيب: 65
2.11.8 دقة قياس مستوى الهرمون المضاد لمولر في حدوث الإباضة بعد التثقيب: 66
2.12 مقارنة مع الدراسات العالمية: 68
لمحة عن الدراسات العالمية: 68
1- دراسة El-Sayed: 68
2- دراسة Hossan: 69

3- دراسة Amer: 70

4- دراسة Masroor: 70

2.13 مناقشة النتائج: 73

2.14 الإستنتاجات: 75

2.15 صعوبات البحث: 75

2.16 التوصيات: 76

المراجع 77

الملاحق 95

Abstract 96

قائمة الأشكال

الشكل (1): يظهر الرحم والملحقات من منظر علوي يبدو من خلاله توضع المبيضان بالنسبة للرحم وأحشاء البطن. 29

الشكل (2): منظر خلفي للرحم والملحقات يظهر توضع المبيضان مع المجاورات..... 29

الشكل(3):منظر أمامي للرحم والملحقات يظهر ارتباط المبيض بالرحم وبعض الجريبات الموجودة ضمنه.30

الشكل (4): مظهر تطور الجريبات داخل المبيض. 33

الشكل (5): التغيرات في مستويات الهرمونات خلال الدورة الطمثية. 34

الشكل (6): تصنيف Ferriman–Gallwey لتحديد درجة الشعرانية. 38

قائمة الجداول

الجدول (1): معايير تشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات. 41

الجدول (2): توزع المرضى حسب متوسط سن البلوغ. 60

الجدول (3): توزع المرضى حسب متوسط مدة العقم. 61

الجدول (4): توزع مريضات العينة حسب صفات الدورة الطمثية..... 63

الجدول (5): يظهر قيم AMH قبل وبعد إجراء تثقيب المبيض عند مجموعتي الدراسة..... 64

الجدول (6): معدل حدوث الإباضة بعد التثقيب عند مجموعتي العينة..... 66

الجدول (7): يظهر نتائج اختبار ROC لقياس قيم AMH بين المجموعتين. 67

الجدول (8): مقارنة المعلومات الديموغرافية بين دراستنا الحالية والدراسات العالمية. 71

الجدول (9):مقارنة توزع المرضى حسب المتغيرات الوصفية بين دراستنا الحالية والدراسات العالمية.71

الجدول (10): مقارنة قيم AMH وتغيراته قبل وبعد التثقيب في الدراسات العالمية..... 72

الجدول (11): مقارنة معدل حدوث الإباضة بين مجموعتي الدراسة مع الدراسات العالمية..... 73

قائمة المخططات البيانية

المخطط البياني (1): يظهر توزع مرضى المجموعة الأولى حسب العمر. 57

المخطط البياني (2): يظهر توزع مرضى المجموعة الثانية حسب العمر. 57

المخطط البياني (3): يظهر توزع مرضى المجموعة الأولى حسب مشعر BMI. 59

المخطط البياني (4): يظهر توزع مرضى المجموعة الثانية حسب مشعر BMI. 59

المخطط البياني (5): توزع المرضى حسب متوسط سن البلوغ. 61

المخطط البياني (6): توزع المرضى حسب متوسط مدة العقم. 62

المخطط البياني (7): توزع المريضات حسب صفات الدورة الطمثية. 62

المخطط البياني (8): يظهر مقارنة متوسط قيم AMH قبل وبعد إجراء تثقيب المبيض عند مجموعتي الدراسة. 65

المخطط البياني (9): معدل حدوث الإباضة بعد التثقيب عند مجموعتي العينة. 66

المخطط البياني (10): مخطط ROC لقياس قيم AMH بين المجموعتين 68

قائمة الإختصارات

الاختصار	الشرح
NICs	الأزواج العقيمين الطبيعيين Normal Infertile Couples
AMH	الهرمون المضاد لموللر Anti Mullerian Hormone
AFC	عدد الجريبات الغاريّة Antral Follicle Count
FSH	الهرمون المنبه للجريب Follicle Stimulating Hormone
FMP	فترة آخر دورة طمثية Final Menstrual Period
FOR	احتياطي المبيض الوظيفي Functional Ovarian Reserve
HSG	تصوير الرحم الظليل Hysterosalpingogram
ASRM	الجمعية الأمريكية للطب التناسلي American Society for Reproductive Medicine
PID	الداء الحوضي الالتهابي Pelvic Inflamatory Disease
LH	الهرمون الملوتن Luteinizing Hormone
HCG	موجّهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية Human Chorionic (Gonadotropin)
GnRH	الهرمون المطلق لموجّهة الغدد التناسلية Gonadotropin-releasing Hormone
PCOS	متلازمة المبيض متعدد الكيسات Poly-Cystic Ovarian Syndrome

IGF-1R	عامل النمو الشبيه بالأنسولين-1 Insulin like growth factor-1
ESHRE	الجمعية الأوروبية للتكاثر البشري وعلم الأجنة European Society of Human Reproductive and Embryology
NCCAH	فرط تصنع قشر الكظر الخلقي غير الكلاسيكي Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia
NIH	المعاهد الوطنية للصحة National Institutes of Health
DHEA-S	سلفات ديهيدرو إيبي أندروستيرون Dehydro-Epiandrosterone- Sulfate
FDA	إدارة الأغذية والأدوية Food and Drug Administration
SHBG	الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسيّة Sex Hormone-Binding Globulin
LOD	تثقيب المبيض بالمنظار Laparoscopic Ovarian Drilling
IVF	الإخصاب في المختبر In Vitro Fertilization
CC	سترات الكلوميفين Clomiphene Citrate
OHSS	متلازمة فرط استثارة المبيض Ovarian Hyperstimulation Syndrome
ROC	اختبار منحنى تشغيل المستقبل receiver operating characteristic analysis
AUC	المنطقة تحت المنحنى Area Under Curve
PPV	القيمة التنبّؤية الإيجابية Positive Predective Value
NPV	القيمة التنبّؤية السلبية Negative Predictive Value

الملخص

خلفية البحث: إنّ معدلات حدوث الحمل والولادة مشابهة في حالات تثقيب المبيضين للتحريض بمشابهات الأقناد (الغونادوتروبين) ولكن ما يميّز تثقيب المبيضين عن طريق التنظير هو حدوث إباضة لبويضة واحدة وقلّة الحاجة للمراقبة المشدّدة الّتي نحتاجها عند استخدام الغونادوتروبينات وقلّة التكاليف. يمكن استخدام المستويات المصلية لل AMH كمنبئ للضرار الممكن حصوله بمخزون المبيض نتيجة التثقيب بالتنظير عبر البطن.

هدف البحث: دراسة تأثير تثقيب المبيضين عن طريق التنظير على مخزون المبيض عن طريق دراسة تغيرات التراكيز المصليّة للعامل المضاد لمولر قبل وبعد الإجراء، المقارنة بين تأثير تثقيب المبيضين أحادي وثنائي الجانب.

مواد البحث وطرائقه: بعد أخذ الموافقات اللازمة اختيرت السيدات للدخول بالدراسة حسب معايير الإدخال ووزعنَّ على مجموعتين بشكل عشوائي بحيث: المجموعة الأولى: أُجري ثقبين في أحد المبيضين دون إجراء أي ثقب في المبيض الآخر، المجموعة الثانية: أُجري ثقبين في كل مبيض، أُجريت تحت التخدير العام 3 ثقوب ضمن البطن وعند الوصول للحوض وعزل الرحم والملحقات حُقنت زرقة الميتلين عبر العنق وذلك لتحرّي نفوذيّة البوقين تحت الرؤية المباشرة، بعد ذلك أُجري ثقبين في أحد المبيضين أو ثقبين في كل مبيض بواسطة التخثير الكهربائي الحراري (الكترود وحيد القطب) بقوة 40 واط ومدة كل ثقب 4 ثواني. تُوبعت المريضة بعد الإجراء بشكل دوري حيث تم تحرّي الدورات الطمثية وانتظامها، تحرّي الإباضة عن طريق الأمواج فوق الصوتية عبر المهبل، معايرة AMH، وحدوث الحمل، وأُجري قياس لمستوى AMH قبل الإجراء وبعد الإجراء بأسبوع وثم بعد مرور 3 أشهر على الإجراء حيث تم قياسه في اليوم الثالث من الدورة الطمثية.

النتائج: شملت العينة 32 سيدة، مع متوسط حسابي للأعمار 29.5 سنة، وتراوحت القيم لمشعر كتلة الجسم بين 20.5–33.2 كغ/م^2، كانت قيمة AMH قبل إجراء التثقيب بين 5.8–6.5 نانوغرام/مل، وبعد إجراء التثقيب بأسبوع أصبحت القيمة في المجموعة الأولى 4.5–5 نانوغرام/مل، وفي المجموعة الثانية 3.9–4.2

نانوغرام/مل، لتصبح القيمة بعد 3 أشهر من إجراء التثقيب في المجموعتين الأولى والثانية (4.9–5.5 نانوغرام/مل) (4–4.3 نانوغرام/مل)، على التوالي. لوحظ حدوث الإباضة عند 21 مريضةً(66%) من مريضات العينة، 13 مريضة (81.2%) منهنَّ من المجموعة الثانية، و8 مريضات (50%) من المجموعة الأولى. عند تطبيق اختبار منحنى تشغيل المستقبل receiver operating characteristic analysie (ROC)، **في المجموعة الأولى:** القيمة الأعلى حساسية ونوعية (حساسية 74%، ونوعية 31%)، والقيمة التنبّؤية الإيجابية 72.3%، والدقّة التشخيصية 82%، **وفي المجموعة الثانية:** القيمة الأعلى حساسية ونوعية (حساسية 81%، ونوعية 35%)، والقيمة التنبّؤية الإيجابية 83%، والدقّة التشخيصية 87.5%.

الإستنتاجات: تبيّن أنَّ قياس مستوى AMH قبل وبعد التثقيب له أهمية كبيرة في معرفة نتائج التثقيب وتوقع حدوث الإباضة. يتفوق تثقيب كلا المبيضين على تثقيب مبيض واحد من حيث معدل حدوث الإباضة.

الكلمات المفتاحية: العقم، الهرمون المضاد لموللر، المبيض متعدد الكيسات، تثقيب المبيض عبر التنظير.

الإطار العام للبحث:

المقدمة:

يُشخَّص العقم الأنثوي عند فشل حدوث الحمل بعد 12 شهر من الجماع المنتظم. [1] تتضمن أشيع أسباب العقم كل من المبيض متعدد الكيسات، فرط برولاكتين الدم، اللاإباضة المزمنة و فشل تصنّع المبيضين. حوالي 25–30 % من السيّدات العقيمات لديهنّ اضطراب بالإباضة ولذلك يوجد متطلبات متزايدة للوصول لإستراتيجيات علاج مختلفة لهذه الحالات. [2] يعتبر المبيض متعدد الكيسات أشيع سبب للعقم المتعلق بالإباضة حيث تشكل على الأقل 75% من حالات العقم بسبب اللاإباضة وهي أشيع اضطراب غدي صماوي حيث يؤثر على 5–10% من السيّدات في سن النشاط التناسلي. [3–4] متلازمة المبيض متعدد الكيسات هي مجموعة من الأعراض المتعلّقة بعدم توازن الهرمونات الّتي يمكن ان تؤثر على الفتيات في سن الإنجاب. [5] على مدار 25 عام الماضية كانت معايير التشخيص المقبولة دوليا والّتي تم تطويرها للبالغين بناءاً على مجموعة من الأعراض غير المفسرة من فرط الأندروجين، اللاإباضة والمبيض متعدد الكيسات والّتي اشتملت جميعها بمعايير روتردام. [6–7–8] تشخيص المبيض متعدد الكيسات صدوياً بمشاهدة مبيض واحد على الأقل يحوي ١٢ جريب أو أكثر يقيس كل جريب ٢–٩مم بالقطر بغضّ النظر عن موقعه أو حجم المبيض بالكامل أكثر من ١٠مل مكعب بالأيكو المهبلي. [9] إنّ سيترات الكلومفين هو معدل إنتقائي لمستقبلات الإستروجين وهو يستخدم في تنبيه وحثّ الإباضة. [9] معدل حدوث إباضة عند استخدام سيترات الكلومفين 70–80% ولكن معدل حدوث الحمل هو 20–40%. [10] تم إثبات حدوث مقاومة على سيترات الكلومفين وذلك عند فشل الإباضة بعد الوصول للجرعة الأعظميّة منه 150–ملغايوم وذلك لمدّة 5 أيام متتابعة تبدأ من اليوم الثالث للدورة. [11] يتعلق مخزون المبيض بكل من حجم وعدد ونوعيّة الخلايا البيضية ضمن الجريبات. [12] إنّ قياس المستويات المصلية لكل من E2،FSH بالطور الجريبي مفيد في تقييم مخزون المبيض. [13] يُعتبر قياس عدد الجريبات

الغارية واحد من أفضل العوامل الّتي تحدّد مخزون المبيض والّذي يتم تقييمه عن طريق الأمواج فوق الصوتية عبر المهبل بالطور الجريبي. [14]

في السنوات الأخيرة أصبح قياس المستويات المصلية ل AMH واحدة من أفضل وأسهل الواسمات لتقييم مخزون المبيض. [15] الهرمون المضاد لمولر (AMH) هو عبارة عن غليكوبروتين جزيئي وهو أحد أفراد عائلة عوامل النمو. [16] يُفرز الهرمون المضاد لمولر عند السيدات من قبل الخلايا الحبيبيّة للجريبات الأولية وقبل الغارية والغارية الصغيرة (4–6 ملم). [16] ينقص إفرازه بشكل تدريجي بالمراحل التالية من تطور الجريب ويصبح غير قابل للقياس عملياً بالجريبات الأكبر من 8 ملم. [16] يتعلق تركيز AMH بعدد الجريبات الصغيرة وبالتالي بمخزون المبيض، ينقص تركيز AMH تدريجياً مع تقدم العمر وذلك لنضوب عدد الجريبات مع تقدم العمر. [17] أظهرت دراسات سابقة عند سيّدات مصابات بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات بأنّ لديهن زيادة بتراكيز AMH 2–3 مرات وذلك يتوافق مع زيادة بعدد الجريبات الصغيرة (2–5ملم) بمقدار 2–3 مرات. [18]

2-المشكلة البحثية:

- تم تطوير تثقيب المبيضين عن طريق تنظير البطن منذ ثمانينيات القرن الماضي واعتبر كخيار آمن وناجح لتحريض الإباضة في حالات المبيض المتعدد الكيسات المعندة على سيترات الكلومفين. [19]
- سريرياً، إنّ معدلات حدوث الحمل والولادة مشابهة في حالات تثقيب المبيضين للتحريض بمشابهات الأقناد (الغونادوتروبين) ولكن ما يُميّز تثقيب المبيضين عن طريق التنظير هو حدوث إباضة لبويضة واحدة وقلّة الحاجة للمراقبة المشدّدة الّتي نحتاجها عند استخدام الغونادوتروبينات وقلّة التكاليف. [19]
- وكذلك خطورة حدوث متلازمة فرط استثارة المبيض وحدوث الحمل المتعدد محدودة عند تثقيب المبيضين عن طريق التنظير. [20]
- إنّ لتثقيب المبيضين عن طريق التنظير العديد من الإختلاطات مثل تشكل الإلتصاقات بسبب التماس المباشر بين المبيض المُثقَّب والأمعاء المحيطة أو بسبب النزف بعد التثقيب. [21]

- بالإضافة لذلك يوجد خطورة عالية عند استخدام المُخثِّر بسبب الأثر الحراري أو لشكله المخروطي. [22]
- يمكن للتأثير الحراري الناتج عن تثقيب المبيضين أن يؤذي النسيج المبيضي ويؤدي لنقص عدد الجريبات البدئيِّة والغاريَّة وبالتالي نقص مخزون المبيض. [22]
- يمكن استخدام المستويات المصلية لل AMH كمنبِّئ للضرار الممكن حصوله بمخزون المبيض نتيجة التثقيب بالتنظير عبر البطن. [22]

3-التساؤلات البحثية:

1. كيف يؤثر تثقيب المبيض عن طريق تنظير البطن على مخزون المبيض عند السيِّدات العقيمات مع مبيض متعدد الكيسات؟
2. أيّهما يعطي نتائج أفضل وأقل ضرراً على مخزون المبيض تثقيب أحد المبيضين أم كليهما؟

4-هدف البحث:

1. دراسة تأثير تثقيب المبيضين عن طريق التنظير على مخزون المبيض عن طريق دراسة تغيرات التراكيز المصليَّة للعامل المضاد لمولر قبل وبعد الإجراء.
2. المقارنة بين تأثير تثقيب المبيضين أحادي وثنائي الجانب.

5- أهمية البحث:

1. إنّ القيمة المتنبِّؤية للهرمون المضاد لمولر (AMH) لدى السيِّدات الّواتي يخضعن لتثقيب المبيض عن طريق تنظير البطن لم تستقص بشكل كاف مسبقاً.
2. وجد أنّ AMH يتعلق بمدى استجابة المبيض لتحريض الإباضة عند استخدام سيترات الكلومفين وكذلك تنبيه المبيض بFSH للمعالجة في حالات IVF. [23]

3. ولذلك يعتقد أنّ المستويات المصلية للهرمون المضاد لمولر يمكن أن تكون ذو فائدة متنبّؤية جيدة للإستجابة على تثقيب المبيضين عن طريق تنظير البطن وكذلك في تحرّي مخزون المبيضين ومدى تأذّي المبيضين بعد العمل الجراحي.

6- محدوديّات البحث:

1. الحاجة لمعايرة تركيز الهرمون المضاد لمولر عدّة مرات.
2. جمع العيّنة المطلوبة يحتاج الكثير من التقصي والإختبارات.

7- مناهج البحث وأدواته:

بعد أخذ الموافقات الرسمية اللازمة للبدء بإجراء البحث أُجريت دراسة تجريبية سريرية معشاة مضبوطة مستقبلية Prospective Randomized شملت (32) مريضة من السيدات المراجعات العيادة النسائية وعيادة العقم بشكوى عقم بدئي، حيث قسم مرضى العينة إلى مجموعتين **المجموعة الأولى:** أُجري ثقبين في أحد المبيضين دون إجراء أي ثقب في المبيض الآخر، **المجموعة الثانية:** أُجري ثقبين في كل مبيض. مع معايرة AMH قبل الإجراء وبعده بأسبوع وبعد مرور 3 أشهر على الإجراء حيث تمّ قياسه في اليوم الثالث من الدورة الطمثية. ثم جُمعت البيانات وحُلّلت إحصائياً، ونوقشت النتائج وقورنت بالدراسات العالمية، ووضعت الإستنتاجات والتوصيات المناسبة.

8-الدراسات المرجعية:

1- دراسة El-Sayed:

Unilateral Versus Bilateral Laparoscopic Ovarian Drilling Using Thermal Dose Adjusted According to Ovarian Volume in CCResistant PCOS, A Randomized Study

أُجريت هذه الدراسة في الهند، بين عامي 2015 و2017، شملت العينة 100 مريضة من المريضات المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات، توصّل الباحث إلى أنَّ تثقيب المبيضين كان له نتائج أفضل على معدل حدوث الإباضة من تثقيب مبيض واحد.

2- دراسة Hossan:

Unilateral versus Bilateral Laparoscopic Ovarian Drilling in Clomiphene Citrate Resistant Polycystic Ovarian Syndrome in Minia Governate: Randomized Clinical Trial

أُجريت هذه الدراسة في مصر عام 2020، وجد الباحث في هذه الدراسة أنَّ تثقيب المبيض عبر تنظير البطن طريقة فعّالة عند المرضى المصابين بمتلازمة المبيض متعدِّد الكيسات المعنّد على الكلومفين سيترات، كما وجد أنَّ التثقيب أحادي الجانب له فعالية التثقيب ثنائي المبيض نفسها من حيث عودة الدورات الطمثية لطبيعتها، والإباضة ومعدل الحمل.

3- دراسة Amer:

The value of measuring anti-Mu¨ llerian hormone in women with anovulatory polycystic ovary syndrome undergoing laparoscopic ovarian diathermy.

شملت هذه الدراسة البريطانية 47 مريضة يعانين من عقم ناجم عن PCOS، توصل الباحث في هذه الدراسة إلى أن قيمة AMH قبل التثقيب يمكن أن اعتبارها قيمة متنبّؤية جيدة لاستجابة المبيض على التثقيب والعلاج الدوائي.

4- دراسة Masroor:

Anti- mullerian hormone levels before and after ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: has this an effect on fertility?

أُجريت هذه الدراسة في إيران في عام 2020، وقد توصل الباحث في هذه الدراسة إلى أن قيمة AMH قبل العمل الجراحي يمكن أن تُعتبر أداة مفيدة في توقع نتائج التثقيب عبر البطن.

9- مكونات البحث:

- **الباب الأول:** القسم النظري ويتكون من أربع فصول:
  - **الفصل الأول (العقم):** يُعنى بتعريف العقم والوبائيات وتقييمه وعوامل الخطورة المسؤولة عنه وعن طرق تشخيصه وعلاجه.
  - **الفصل الثاني:** ذُكر فيه الهرمون المضاد لموللر AMH.
  - **الفصل الثالث:** وفيه عُرضت متلازمة المبيض متعدد الكيسات مع مقدمة تشريحية والتبدلات الهرمونية والآلية الإمراضية والأسباب والتظاهرات السريريّة وطرق التقييم والتشخيص والعلاج.
  - **الفصل الرابع:** ذُكرت فيه الجراحة التنظيرية وتثقيب المبيضين.

❖ **الباب الثاني:** القسم العملي من الدراسة ويتألف من:

- مواد البحث وطرائقه والأدوات والمنهج العلمي المعتمد في إجراء الدراسة.
- عرض النتائج ومناقشتها ومقارنتها بالدراسات العالمية.
- الإستنتاجات وصعوبات البحث والتوصيات.

أخيراً تُعرض المراجع الّتي استند إليها البحث والملاحق والملخص باللّغة الإنكليزية.

10- قائمة المراجع الأولية:

1-Gao R, Guo B, Bai J, Wu Y, Wu K. Acupuncture and clomiphene citrate for anovulatory infertility: a systematic review and meta-analysis. Acupunct Med. 2020 Feb;38[1]:25-36. DOI: 10.1136/acupmed-2017-011629.

2-Chang C-F, Zhang S-J, Huang Q-F, Zhang C-H. The role of acupuncture-moxibustion in ovulation induction based on the Chinese medicine and acupuncture-moxibustion databank. Jour of Acup Tu Sci 2016; 14: 450–456. DOI: 10.1007/s11726-016-0965-8.

3-Costello MF, Misso ML, Wong J, Hart R, Rombauts L, Melder A, Norman RJ, Teede HJ. The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2012 Aug;52[4]:400-3. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2012. 01448.x.

4-Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular anti-Mullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. Fertil Steril 2006;85:592–6.

5-Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2745.

6-Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935; 29:181.

7-Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935; 29:181.

8-Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach.. In: Polycystic ovary syndrome, Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G,Eds (Eds), Blackwell Scientific Publications, Cambridge 1992. p.377.

9-Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004; 81: 19-25.

10- Zahiri Sorouri Z, Sharami SH, Tahersima Z, Salamat F. Comparison between Unilateral and Bilateral Ovarian Drilling in Clomiphene Citrate Resistance Polycystic Ovary Syndrome Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy. Int J Fertil Steril. 2015 Apr-Jun;9[1]:9-16. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4202.

11- Dasari P. Laparoscopic ovarian drilling for infertile PCOS women who are resistant to oral ovulation-inducing drugs. Fertil Sci Res. 2015; 2:15-18. DOI: 10.4103/2394-4285.180488.

12- Ott J, Kurz C, Nouri K, Wirth S, Vytiska-Binstorfer E, Huber JC, Mayerhofer K. Pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome comparing the effects of laparoscopic ovarian drilling and clomiphene citrate

stimulation in women pre-treated with metformin: a retrospective study. Reprod Biol Endocrinol. 2010 May 13; 8:45. DOI: 10.1186/1477-7827-8-45.

13- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2008;23(3):462-77.

14- Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007;3:CD001122.

15- Api M. Could transvaginal, ultrasound-guided ovarian interstitial laser treatment replace laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene citrate? Fertil Steril 2009;92:2039-40.

16- Pimentel AM, Kobayashi D, Kliemann LM, Franjdlich R, Capp E, Corleta HV. Transvaginal ultrasound ovarian diathermy: sheep as an experimental model. J Ovarian Res 2012;5(1):1-4, 13.

17- Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP. Anti-Mu¨llerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. Mol Hum Reprod 2004;10:77-83.

18- Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum Mu¨llerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. Fertil Steril 2000;73:859-861.

19- Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. Elevated serum level of anti-Mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5957-5962.

20- Abu Hashim H, Al-Inany H, De Vos M, Tournaye H. Three decades after Gjönnaess's laparoscopic ovarian drilling for treatment of PCOS; what do we know? An evidence-based approach. Arch Gynecol Obstet. 2013 Aug;288 [2]:409-22. DOI: 10.1007/s00404-013-2808-x].

21- Nasr AA, El-Naser A, Abd El-Gaber A, Abd El-Sattar M, Abd El Mgeed A, Abolfotouh MM. A modified technique of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovary syndrome using harmonic scalpel. J Diabetes Metab. 2012; 6:8-11. DOI: 10.4172/2155-6156.S6-008.

22- Mitra S, Nayak PK, Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. J Nat Sci Biol Med. 2015 Jan-Jun;6[1]:40-8. DOI: 10.4103/0976-9668.149076.

23- El-Halawaty S, Rizk A, Kamal M, Aboulhassan M, Al-Sawah H, Noah O, Al-Inany H. Clinical significance of serum concentration of anti-Mu¨llerian hormone in

obese women with polycystic ovary syndrome. Reprod Biomed Online 2007;15:495–499.

الدراسة النظرية

العقم

العقم: هو حالة شائعة ذات تداعيات نفسية اقتصادية، ديموغرافية وطبية هامة. ويعرف العقم حسب منظمة الصحة العالمية أنه فشل الزوجين خلال سن النشاط التناسلي بالحصول على الحمل خلال 12 شهر من الجماع المنتظم غير المحمي. (1)

ومن المصطلحات الّتي يجب توضيحها فيما يخص العقم:

العقم: بالمعنى الواسع هو عدم القدرة على الإنجاب.

الخصوبة fertility: هي القدرة على الإنجاب.

نقص الخصوبة infertility: هي فشل حدوث الإلقاح بعد 12 شهراً من جماع منتظم وغير محمي عند نساء تحت 35 سنة، وبعد 6 أشهر من جماع منتظم غير محمي عند نساء فوق 35 سنة (2).

وهو يقسم إلى نوعين (3):

- **بدئي:** سيدة لم تكن حاملاً ولم تستطع الحمل بعد عام واحد من الجماع المنتظم مع عدم استخدام وسائل منع الحمل.
- **ثانوي:** سيدة كان لديها حمل سابق واحد على الأقل سواء تمام حمل أو مخاض باكر سواء حي أو إملاص أو إسقاط أو حتى حمل هاجر، ثم تطوّر لديها عقم.

1.1.1 آلية العقم Etiology of infertility:

يتطلب التكاثر تفاعل وسلامة الجهاز التناسلي الأنثوي والذكري. وهذا يشمل:

- إنتاج وتحرير بويضة أنثوية سليمة.
- إنتاج كمية كافية من الحيوانات المنوية السليمة.
- وجود طريق سليم لانتقال النطاف للمجل (الجزء الّذي يحدث فيه الإلقاح من قناة فالوب).

- الإنتقال اللاحق للمضغة إلى جوف الرحم والإنقسامات الّتي تطرأ عليها ثم الإنغراس ضمن البطانة والتعشيش.(4)

يحدث العقم لأسباب ذكرية وأنثوية. تشكل كل من الأسباب الذكرية والأنثوية 35% من أسباب العقم، وجود أسباب ذكرية وأنثوية مجتمعة يحدث في حوالي 20% من حالات العقم. في الحالات المتبقية 10% تكون آلية العقم غير معروفة. عند عدم وجود آلية معروفة لحدوث العقم يصنّف العقم تحت مسمى العقم غير المُفسّر أو الأزواج العقيمين الطبيعيين normal infertile couples (NICs) حيث يستخدم هذا المصطلح عندما تكون نتائج وموجودات الفحوصات المستخدمة في استقصاء العقم طبيعية والسبب الفعلي لحدوث العقم عند هؤلاء الأزواج غير محدد. قد يكون هناك خلل في التفاعل بين النطفة والبويضة وفشل الإلقاح، سوء نوعيّة الجنين المتشكّل، أو فشل الإنغراس. في المستقبل قد يتم تحديد وجود طفرة معينة أو غياب جين معين كسبب للعقم عند هذه المجموعة من الأزواج. هناك عوامل أخرى لها علاقة بنظام الحياة الصحية. ترتبط بتزايد خطر حدوث العقم تشمل أسباب بيئية أو مهنية، الآثار السمية المتعلقة بالتدخين والماريجوانا أو أدوية أخرى، التمارين الرياضية الشديدة أو العنيفة، الحمية غير المناسبة لكسب أو خسارة الوزن السريعة، العمر المتقدّم. (4)

1.1.2 انتشار العقم عالمياً:

يقدر أنَّ 15٪ من الأزواج سيواجهون صعوبة في الإنجاب حسب دراسة أُجريت في مستشفيات جامعة كاليفورنيا في لوس أنجلوسUCLA HEALTH في عام 2020، على الصعيد العالمي يعاني 48.5 مليون زوج من العقم. حيث تم الإبلاغ حوالي 9٪ من الرجال و10٪ من النساء الّذين تتراوح أعمارهم بين 15 و44 عاماً عن مشاكل العقم في الولايات المتحدة.

إنَّ 9 من بين 10 دول هي ذات أعلى معدل خصوبة إجمالي تقع في إفريقيا تليها أفغانستان، بينما يوجد في جنوب أوروبا وأوروبا الشرقية وشرق آسيا أدنى معدلات الخصوبة في العالم بمتوسط 1.5 طفل لكل امرأة، كما تتمتّع السويد بأحد أعلى معدلات الخصوبة في أوروبا، وكان لنساء سكان هاواي الأصليين وجزر المحيط الهادئ

أعلى معدل للخصوبة في الولايات المتحدة في عام 2018، يليهم الأمريكيون من أصل إسباني والأمريكيون السود، بينما كان لدى الأمريكيين البيض والأسيويين أدنى معدلات الخصوبة في عام 2018.

يمكن أن تُعزى 30% من حالات العقم للإناث فقط، و30% يمكن أن تُعزى إلى الذكور فقط، 30% يمكن أن تُعزى إلى مزيج من كلا الشريكين و10% من الحالات يكون سببها غير معروف. (5)

1.1.5 العقم الأنثوي Female Infertility:

يمكن تصنيف أسباب أو عوامل العقم عند النساء بشكل أساسي فيما يتعلق بما إذا كانت مكتسبة أو وراثية، أو بدقّة حسب الموقع.

ومن أشيع الأسباب الأنثوية للعقم:

اضطرابات الإباضة (25%) _ إندومتريوز (15%) _ التصاقات حوضية (12%) – إنسداد بوقي (11%) – شذوذات البوقين الأخرى (11%) _ فرط بروﻻكتين الدم (7%).

ومع تقدم عمر الأنثى، هناك زيادة في نسبة حدوث العقم المرتبط بالعمر، نتيجة تراجع محتوى المبيضين من الجريبات الغارية وبالتالي تراجع الخصوبة. إضافة إلى ذلك، فإنَّ العوامل الّتي قد تقلل الخصوبة مثل الأورام الليفية، وأمراض البوق، الإندومتريوز تزداد أيضاً مع تقدّم العمر. كما يؤثّر إنخفاض وتيرة الجماع مع زيادة تقدّم العمر على معدّل الخصوبة (6).

1.1.6 تقييم العقم الأنثوي Evaluation of Female Infertility:

- تأكيد وجود وظائف إباضية طبيعيّة لدى النساء، مع وجود دورات طمثية منتظمة حوالي أربع أسابيع مع وجود أعراض ما قبل الطمث غالباً تشير إلى وجود إباضة.
  - يمكن معايرة بروجسترون منتصف الطور اللوتئيني (قبل أسبوع من موعد الطمث التالي) بشكل نموذجي في اليوم 21 من دورة طمثية مدتها 28 يوم، حيث أنّ المستويات > 3 نانوغرام مل دليل على حدوث إباضة (7)

- معايرة الإستراديول في اليوم الحادي عشر من الدورة طمثية. (7)
- خزعة باطن الرحم: تبيين وجود تغيرات إفرازية ضمن البطانة، وتعتبر إجراء مكلف وغاز كإجراء روتيني.(7)
- المراقبة اليومية لحدوث الإباضة: يتم بواسطة الإيكوغرافي حيث يراقب تطور الجريب ثم اختفاؤه (حيث يعتبر هذا الإجراء الأدق لإثبات الإباضة) (8).
- قياس الحرارة القاعدية: هي الطريقة الأقل تكلفة لتحديد الإباضة، على الرغم من أن تفسير الجداول يمكن أن يكون صعباً ويخضع لتباين واسع (9).

- تقييم قصور المبيضي الباكر بمعايرة FSH أو الإستراديول في اليوم الثالث للدورة، اختبار التحدي بالكلومفين سيترات، معايرة anti mullerian hormone AMH أو قياس عدد الجريبات الغاريّة AFC. (10)
- إجراء الإستقصاءات اللازمة لنفي انسداد البوقين وتقييم الجوف الرحمي ومنها: صورة الرحم الظليلة Hysterosalpingogram (HSG)، تصوير الرحم والبوقين المتباين بواسطة الإيكو hysterosapingo–contrast sonography والّذي يساعد بتقييم الرحم والبوقين، كما أنّ تنظير البطن مع حقن صبغة الميثلين قد يكون مناسب أكثر لتقييم نفوذيّة البوقين.(10)

1.1.7 عوامل الخطورة للإصابة بالعقم

على الرغم من أنَّ عوامل العقم عند النساء يمكن تصنيفها على أنّها مكتسبة أو وراثية، وإنَّ وجود أي عامل خطر واحد للعقم عند الإناث (مثل التدخين) لا يسبب بالضرورة العقم، وحتى لو كانت المرأة تعاني من العقم بالتأكيد فليس هناك دليل مؤكد.(11)

من العوامل المكتسبة:

وفقا للجمعية الأمريكية للطب التناسلي (ASRM)، يمكن أن يؤثّر العمر والتدخين والأمراض المنقولة جنسيا وزيادة الوزن أو نقص الوزن على الخصوبة.

بالمعنى الواسع، تشمل العوامل المكتسبة عمليا أي عامل لا يعتمد على طفرة جينية، بما في ذلك أي تعرض داخل الرحم للسموم أثناء نمو الجنين، والّتي قد تظهر على أنّها عقم بعد سنوات عديدة كشخص بالغ.(11)

من الاضطرابات الوراثية

العديد من النساء غير قادرات على الحمل وولادة طفل سليم بسبب عوامل وراثية. في بعض الأحيان يكون هذا بسبب شذوذ الكروموسوم الموروث، في أوقات أخرى يكون ذلك بسبب عيب في جين واحد.

يتم إدخال الاضطرابات والأمراض الوراثية عندما يتم تغيير تسلسل الحمض النووي الطبيعي جزئياً أو كلياً، بسبب طفرة في جين واحد أو عدّة جينات. بالإضافة إلى ذلك، إذا واجهت النساء مشاكل في الحمل بسبب انقطاع الطمث المبكر أو بطانة الرحم الهاجرة أو عوامل أخرى، فقد تكون في خطر متزايد من نفس المشاكل.(11)

1.1.8 تشخيص العقم:

الفحص البدني

يتم فحص منطقة الحوض للتحقق من وجود عدوى أو كتل، والّتي يمكن أن تكون علامة على الأورام الليفية أو أورام المبيض أو بطانة الرحم الهاجرة أو داء حوضي التهابي (PID). ومن الإختبارات التشخيصية – بالإضافة إلى الفحص البدني– يتكون التقييم التشخيصي الأولي من: (12)

- تحليل السائل المنوي للكشف عن العقم عند الذكور.
- توثيق وظيفة الإباضة الطبيعية.

طرق التحرّي عن الإباضة

- الموجات فوق الصوتية اليومية لمتابعة تطور الجريب واختفاءه (الطريقة الأكثر دقّة لتوثيق الإباضة).
- معايرة هرمون البروجسترون في الدم.
- معايرة الهرمون الملوتن في البول.

- معايرة بريغناندیول 3–جلوكورونيد في البول.
- قياس درجة حرارة الجسم القاعدية (حيث ترتفع نصف درجة سيليسيوس مع بداية الطور البروجستروني التالي للإباضة).
- تحرّي مخاط عنق الرحم (ايجابية اختبار التسرخس وايجابية اختبار تخّوط المخاط spinnbarkit دليل على بداية الطور البروجستروني التالي للإباضة).
- مسحة الخلايا الهبلية (تظهر وجود خلايا متوسّطة دليل على سيطرت الطور البروجستروني التالي للإباضة) .
- خزعة باطن الرحم قبل بدء الدورة التالية (تظهر بطانة إفرازية بالطور البروجستروني التالي للإباضة).(13)

1.1.9 العلاج:

علاجات العقم عند النساء

تشمل **علاجات العقم عند النساء** ما يلي:

تعديل نمط الحياة: إن زيادة الوزن أو فقدانه، والتوقف عن التدخين أو تعاطي المخدّرات، وتحسين الظروف الصحية الأخرى إذ أنّه يمكن أن يحسّن من فرص الحمل. (14)

الأدوية: تعمل أدوية الخصوبة على تحريض المبيضين لإنتاج المزيد من البويضات، مما يزيد من فرص الحمل.

الجراحة: يمكن لجراحة فتح قناة فالوب المسدودة وإزالة الأورام الحميدة أو الأورام الليفية أو الأنسجة الندبية.

مقدمو الرعاية الصحية أعطوا اقتراحات حول كيفية تحسين احتمالات الحمل، تشمل هذه الأشياء:

المراقبة المنزلية للإباضة من خلال درجة حرارة الجسم الأساسية وملاحظة تبدلات لزوجة مخاط عنق الرحم.

الهرمون المضاد لموللر Anti Mollarian Hormone

1.2.1 مقدمة:

ينتمي الهرمون المضاد لمولر (AMH) إلى عائلة عوامل النمو المحوّلة بيتا، واشتق اسمه من دوره أثناء التمايز بين الجنسين فعند الذكور يكون مسؤولاً عن تراجع قنوات مولر. يُعرف AMH كمؤشر مصلي لوظيفة المبيض، ويمكن من خلال تقييم مستوياته تقدير إحتياطي المبيض وتحرّي متلازمة المبيض المتعدد الكيسات، يُعبّر عن AMH في المبيض بواسطة الخلايا الحبيبيّة من الجريبات النامية من المرحلة الأوليّة حتى المرحلة الغاريّة الصغيرة. (15) يختفي تأثير AMH بعد الإنتقاء المعتمد على الهرمون المُنبّه للجريب FSH، على الرغم من وجود بعض التأثيرات في الخلايا الركاميّة لجريبات ما قبل الإباضة. أيضاً، يختفي تأثير AMH في الجريبات الرتقيّة والأجسام الصفراء. يزداد التعبير عن AMH في الجريبات الّتي يصل حجمها إلى 8 مم، ويغيب في الجريبات الّتي يزيد حجمها عن 8 مم. يتطابق نمط التعبير بشكل إيجابي مع تركيزات AMH في السائل الجريبي، مما يظهر أعلى المستويات في الجريبات الّتي تصل حتى 8 مم وانخفاض حاد بعد ذلك. (15) نظراً لأنّه يتم التعبير عن AMH من خلال نمو الجريبات قبل الإنتقاء المعتمد على FSH وقد ثبت أنّه يمكن اكتشافه في الدورة الدموية، فقد أُتخذت تغيرات قيم AMH في المصل كمشعر لوظيفة المبيض، ولا سيما في تقييم الجانب الكمّي لإحتياطي المبيض. (16) بالتعريف يتكون إحتياطي المبيض من نوعيّة وكميّة الجريبات الأوليّة، والّتي تنخفض مع تقدم العمر (16). يعكس عدد الجريبات المتنامية المشتقّة من مجموعة الجريبات الأوليّة عدد هذه الجريبات.

أظهرت الدراسات الأوليّة، الّتي أُجريت منذ ما يقرب من عقدين من الزمن، أن مستويات AMH في الدم ترتبط بقوة مع عدد الجريبات المتنامية وأنّ كلاهما ينخفض مع تقدم العمر (17). بناءً على هذه الدراسات الأولية، أُعتبرت قيم AMH المصلية مشعر غير مباشر لإحتياطي المبيض، على الرغم من المعرفة المحدودة بالعوامل الّتي تُنظّم تعبير AMH في المبيض وعدم وجود مقاييس موحدة للهرمون المضاد لموللر AMH. نظراً لأنّ

AMH المصل ليس سوى علامة غير مباشرة، فقد أدّى ذلك إلى ارتباك أو حتى سوء تفسير لمصطلح احتياطي المبيض. للتمييز بشكل واضح بين تجمع الجريبات البدئيّة الكامنة وتجمّع الجريبات المتنامية، تم اقتراح مصطلح احتياطي المبيض الوظيفي functional ovarian reserve (FOR). (18) يشكل FOR مجموعة من الجريبات الّتي يبلغ قطرها 2 إلى 5 مم والّتي من المُقرّر أن يتم اختيار جريب واحد منها بواسطة FSH والإباضة (18–19). تُعرف هذه المجموعة من الجريبات المتنامية باسم الجريبات المُنتجة لـ AMH، وبالتالي فإنّ مستويات AMH في المصل تعكس بشكل مباشر FOR. في التطبيق السريري لقيم AMH في المصل لتقييم إحتياطي المبيض، يكون استخدام مصطلح FOR أكثر دقّة. تتّضح أهميّة التمييز بين إحتياطي المبيض وFOR في تفسير مستويات AMH من خلال دراسات الفئران والدراسات البشرية القليلة الّتي حُدّد فيها عدد الجريبات البدئيّة. (20–21–22–23–24) تشير هذه الدراسات إلى أنّ مستويات AMH في جميع الأعمار تعكس FOR، وفقط في الأعمار الإنجابية الأكبر سناً، قد تعكس مستويات AMH أيضاً إحتياطي المبيض.

1.2.2 مستويات مصل AMH في عموم السكان

ترتبط مستويات AMH في الدم بشكل سلبي مع تقدّم العمر لدى النساء البالغات. ومع ذلك، أظهرت الدراسات الّتي تهدف إلى تطوير البيانات المعياريّة لـ AMH أيضاً أنّ هذا الإرتباط يعتمد على الفئة العمريّة الّتي تم تحليلها. منذ الولادة ومع التقدم بالعمر، ترتفع مستويات هرمون AMH إلى حد الإستقرار عند عمر 25 عاماً تقريباً (25–26). ترتبط مستويات هرمون AMH بشكل إيجابي مع العمر حتى عمر 16 عاماً تقريباً. قد يعكس هذا الإرتباط الإيجابي زيادة معدل تجنيد الجريب البدئي الّذي لوحظ منذ الولادة وحتى سن 14 عاماً تقريباً (27). تبدأ مستويات هرمون AMH في الإنخفاض بدءاً من سن 25 عاماً، إلى مستويات غير قابلة للقياس عند الضهي، يمكن ملاحظة وجود علاقة سلبية بين مستويات هرمون AMH والعمر بدءاً من عمر 25 سنة (25–26). يبدو هذا النمط عبر الأعمار ثابتاً بين الأعراق المختلفة (28–29–30). ومع ذلك، تُشير الدراسات إلى

أنّه في أي عمر معين، هناك تباين كبير في مستويات AMH في المصل (28–31–32). وهكذا، على غرار ما لوحظ بالنسبة لعدد الجريبات الغاريّة AFC، يوجد تباين كبير بين الأفراد لمستويات AMH (33–34). قد يساهم العرق في اختلاف قيم AMH ويجب أخذه في عين الإعتبار عند تفسير القيم. على الرغم من أن مستويات الذروة لمولر عند عمر 25 عاماً كانت أعلى لدى النساء الصينيّات مقارنة بالنساء الأوروبيّات، إلا أنّ الإنخفاض المرتبط بالعمر لدى النساء الصينيّات كان أكبر مما أدى إلى انخفاض مستويات AMH بنسبة 28% و80% عند سن 30 و45 عاماً، على التوالي (35). بالإضافة إلى ذلك، يبدو أن النساء الأمريكيّات من أصل أفريقي لديهنّ مستويات منخفضة من هرمون AMH في الدم مقارنة بالنساء البيض ولكن مع إنخفاض أبطأ مع التقدم بالعمر (36–37). تقاس مستويات AMH في المصل عموماً خلال المرحلة الجرابيّة المبكرة، على غرار العلامات الهرمونية الأخرى لوظيفة المبيض، مثل FSH، والإستراديول، والإنهيبين B، في حين أشارت الدراسات الأوليّة إلى أن مستويات AMH تكون مستقرّة نسبياً خلال الدورة الشهرية (38)، تشير الأبحاث الحديثة إلى أنّ مستويات AMH تظهر تبايناً كبيراً داخل الدورة يصل إلى 20.7٪ (39–40–41). على الرغم من أنّ عدد الأفراد القليل الّذين أُدخلوا في هذه الدراسات يمثل محدداً هاماً في هذه الدراسات، إلا أنّه لم يكن هناك نمط واضح عبر الدورة الشهرية، كما هو واضح بالنسبة لـ FSH أو الإستراديول. بدلاً من ذلك، يعكس التباين في مستويات AMH التباين في AFC أثناء الدورة الشهرية وفقاً لدراسة أجراها .Overbeek et al في النساء اللواتي لديهنّ دورات منتظمة (42). في هذه الدراسة، تبيّن أيضاً أنّ النساء ذوات مستويات AMH القاعدية الأعلى، ومعظمهن من النساء الأصغر سناً، كان لديهنّ تباين أعلى نسبياً في مستويات AMH عبر الدورة الشهرية (42). علاوة على ذلك، لاحظت الدراسات أنّ التباين بين الدورات في قيم AMH يمكن أن يتراوح من 28% إلى 163%، اعتماداً على اختبار AMH المُستخدم (41–42–43). يشير هذا الإختلاف داخل الفرد إلى أنّ قياس AMH واحد قد يؤدّي إلى تقييم غير دقيق لـ FOR، والّذي قد يكون له عواقب سريريّة عند استخدام قيمة AMH في بروتوكول تحريض المبيض.

1.2.3 استخدام مستويات AMH المصلية للتنبّؤ بسن انقطاع الطمث

ارتفع في العالم الغربي العمر الّذي تقرر فيه المرأة إنجاب طفلها الأول، وبالتالي ارتفع أيضاً خطر الإصابة بالعقم المرتبط بالعمر (44). نظراً للإرتباط القوي بين الإنخفاض المرتبط بالعمر في عدد الجريبات البدائية، وعدد الجريبات المتنامية، ومستويات AMH في المصل، فقد بحثت العديد من الدراسات فيما إذا كان AMH في المصل يمكن أن يُساعد في التنبّؤ بعمر انقطاع الطمث. لخص تحليل التلوي الّذي أجراه Depmann et al، (45) والّذي تم فيه إعادة تحليل مستويات AMH من 6 دراسات، إلى أنّ قيم AMH المصلية يمكنها التنبّؤ بوقت انقطاع الطمث. علاوة على ذلك، يبدو أن دقّة AMH في المصل محدودة على المستوى الفردي، حيث تمّ الإبلاغ عن نتائج متضاربة في التنبّؤ ببداية انقطاع الطمث لدى النساء في أواخر سن الإنجاب.

في دراسة حديثة على أساس السكان، والّتي كانت غالبيّة النساء يعانين من زيادة الوزن أو السُمنة، تبيّن أنّ النساء اللاتي تتراوح أعمارهنّ بين 45 إلى 49 عاماً ولديهنّ مستويات غير قابلة للقياس من هرمون AMH كان لديهنّ احتمالية بنسبة 60٪ للدخول في سن الضهي خلال 5 سنوات (46). علاوة على ذلك، أدّى اختبار AMH إلى تحسين التنبّؤ ببداية انقطاع الطمث مقارنةً بالعمر وحده (46). توصّل الباحثون في دراسة حديثة متعدّدة الأعراق، والّتي شملت 1537 امرأة في مرحلة ما حول سن الضهي أو ما قبل الضهي الباكر ومع المتابعة حتى 12 شهراً من انقطاع الطمث (دراسة SWAN)، لتحليل التنبّؤ بفترة آخر دورة طمثية final menstrual period (FMP) من خلال مستويات AMH، وعلى الرغم من أنّه تم تقييم AMH بشكل تسلسلي في مجموعة فرعية صغيرة من هذه المجموعة، أُستخدمت عينات متعددة من النساء بشكل مستقل في النماذج الإحصائية للتنبّؤ بفترة الطمث النهائية. بالإشتراك مع العمر ومشعر كتلة الجسم، كان لدى AMH قيمة تنبّؤية أفضل بفترة الطمث النهائية مقارنة بـ FSH. في النساء الأصغر من 48 عاماً، كانت قيمة AMH <10 بيكوغرام/مل لها قيمة تنبّؤية إيجابية بنسبة 51% للتنبّؤ بالوصول إلى FMP خلال 12 شهراً، والّتي زادت إلى 78% عند الوصول إلى FMP خلال 36 شهراً. في النساء بعمر ≤51 سنة، كانت هذه القيم 79% و97%

على التوالي. الأهم من ذلك، أن تمديد فترة التنبّؤ بـ FMP خلال 12 شهراً إلى 36 شهراً أدّى إلى انخفاض حساسية AMH بشكل ملحوظ. في المقابل، في النساء اللاتي تقل أعمارهن عن 45 عاماً، كان لدى AMH 10> بيكوغرام/مل حساسية منخفضة وقيمة تنبّؤية إيجابية منخفضة في التنبّؤ ب FMP. (47) وهكذا، تشير هاتان الدراستان الأخيرتان إلى أنّه عند النساء في أواخر سن الإنجاب، قد يساعد تقييم AMH في التنبّؤ بعمر انقطاع الطمث. ومع ذلك، يمكن القول بأن التنبّؤ بسن انقطاع الطمث في سن أصغر هو أكثر أهمية من الناحية السريرية بالنسبة للمرأة، كما هو الحال مع التنبّؤ بقصور المبيض المبكر، أي الضهي قبل سن 40 عاماً. (48)

تعتمد معظم نماذج التنبّؤ على قياس مفرد لقيمة AMH وتفترض نمط انخفاض مماثل في كل امرأة. تشير الدراسات الحديثة الّتي تحلل قياسات AMH الطوليّة إلى أنّ AMH قد لا تنخفض قيمته وفق مسار موحد. أظهر تحليل دراسة أترابية سكانية في مدينة Doetinchem مع البيانات المتاحة من 5 زيارات خلال فترة متابعة مدتها 20 عاماً، انخفاضاً يعتمد على العمر في مستويات هرمون AMH، والّذي تباين بشكل كبير بالنسبة للنساء. علاوة على ذلك، تبيّن أنّ معدّل الإنخفاض يتغير مع تقدم العمر، ويتسارع بعد سن 40 عاماً (49). ومنه فقد أُقترح أن استخدام أنماط إنخفاض AMH عند المرأة قد يحسن التنبّؤ بعمر انقطاع الطمث. ومع ذلك، أظهرت إعادة تحليل بيانات 2432 امرأة من دراسة Doetichem الأترابية أنّ معدل انخفاض AMH وحده، أو بالإشتراك مع العمر، كان له قيمة إضافية قليلة (50). في المقابل، أظهرت دراسة إيرانية قامت بتحليل البيانات الطولية لـ 959 امرأة خلال متابعة لمدة 14 عاماً، منهن 55% وصلن إلى سن اليأس، أنّ القياسات التسلسلية لـ AMH حسنت التنبّؤ بعمر انقطاع الطمث (51).

في مجموعة فرعية أصغر من هذه المجموعة (266 أنثى) مع متابعة أقصر (متوسط 6.5 سنوات مع فواصل زمنية مدتها 3 سنوات)، أكّد الباحثون مسبقاً أنّ معدّل انخفاض AMH كان محدداً لكل امرأة (52). الأهم من ذلك، أظهر الباحثون أيضاً أنّ معدل الإنخفاض كان يعتمد على العمر، مما يثير التساؤل حول أي فاصل عمري وكم مرّة يجب قياس هرمون AMH للتنبّؤ بدقّة سن انقطاع الطمث.

على الرغم من أنّ دراسة Ramezani Tehrani وآخرين (51) لم تحلل على وجه التحديد التنبّؤ بانقطاع الطمث المبكر، إلا أنّ المؤلفين أظهروا أنّ القيمة المضافة التنبّؤية لمعدل انخفاض هرمون AMH كانت متّسقة عند تحليل النساء الأصغر سناً أو الأكبر من 40 عاماً. استناداً إلى نموذجهم، فأنّ النساء اللاتي لديهنّ قيمة AMH تبلغ 0.1 نانوغرام / مل في سن 30 عاماً لديهن متوسط عمر متوقع لانقطاع الطمث يبلغ 43.18 (46.33–37.56) عاماً مع معدل انخفاض AMH يقدر 5%، بينما تُوقّع عند 33.63 (36.08–29.25) سنة معدل انخفاض بمقدار 95% (51). كما هو الحال مع سن انقطاع الطمث، في النماذج الإحصائية لدي Kat وآخرين (50)، فإن معدل انخفاض AMH لم يحسن التنبّؤ بانقطاع الطمث الباكر.

في الواقع، عند النساء الأصغر من 30 عاماً، قد تقلل مستويات هرمون AMH من خطر انقطاع الطمث المبكر (50). في حين يبدو أنّ هذه النتيجة تتعارض مع الدراسات الّتي تمت مناقشتها أعلاه، إلا أنّه عند التحقق من صحتها، قد يكون لها عواقب سريرية، حيث أنّ النساء في هذه الفئة العمرية على وجه الخصوص قد يفكرن ما إذا كان يجب تأخير الإنجاب أم لا. (51)

استناداً إلى الدراسات الحالية، فإنّ القيمة AMH المصل التنبّؤية لعمر انقطاع الطمث لا تزال مثيرة للجدل. قامت غالبية هذه الدراسات بتحليل فئات عمرية مختلفة، ومدّة المتابعة، وقياسات AMH، مما يجعل المقارنة المباشرة للدراسات صعبة. كما لم يتم تحليل التأثير المحتمل للعرق على معدلات انخفاض AMH بمزيد من التفصيل. وبالتالي، هناك حاجة إلى دراسات التحقق من الصحة الّتي تتضمن متغيرات إضافية لتحديد عتبات AMH محددة في التنبّؤ بالعمر عند انقطاع الطمث. (52)

1.2.4 استخدام مستويات AMH في التنبّؤ بالإستجابة لتحريض المبيض المُتحكم فيه

أظهرت الدراسات السابقة أنّ مستويات AMH قد تساعد في التنبّؤ باستجابة المبيض لبروتوكولات فرط تحفيز المبيض COH. ترتبط مستويات AMH المنخفضة بإستجابة منخفضة، والّتي تعرف على أنّها استرجاع أقل من 5 بويضات أو توقّف الدورة. حالياً، يتم استخدام طريقتين مختلفتين لتحريض المبيض على نطاق واسع:

ناهض الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية أو مضاد الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية بالإشتراك مع هرمون FSH المأشوب (53). في الآونة الأخيرة، تمت إضافة قياس AMH في الدم إلى قائمة العوامل، والّتي تشمل العمر، ومشعر كتلة الجسم، ومدّة الخصوبة، وFSH القاعدي، وAFC، تسمى الخوارزميات الّتي تتضمن قياس FSH وAFC وAMH باختبارات احتياطي المبيض ORTs.

يعد الحساب الدقيق والموثوق للجرعة الواحدة أمراً مهماً نظراً لأنّ التحريض الزائد أو الناقص قد يؤدي إلى فشل الإجراء. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تؤدي الإستجابة المفرطة إلى الإصابة بمتلازمة فرط استثارة المبيض، وهي حالة قد تهدّد الحياة. ومع ذلك، فمن غير الواضح ما إذا كان استخدام هذه الخصائص السريرية يحسن بشكل كبير التنبّؤ باستجابة المبيض والنتائج السريرية. أجرى Broer وآخرون تحليلين تلويين لتحرّي القيمة الإضافية لإختبارات احتياطي المبيض على خصائص المرضى من حيث العمر ومشعر كتلة الجسم ومدّة الخصوبة (54–55). من بين خصائص المريضات الست الّتي قيست، كان لقيم AMH وAFC أعلى دقة في التنبّؤ باستجابة المبيض المفرطة، والّتي تُعرف بأنّها إنتاج أكثر من 15 بويضة، وفي التنبّؤ بضعف استجابة المبيض. أظهر اختبار منحنى تشغيل المستقبل ROC للتنبّؤ بالإستجابة المفرطة مساحة تحت المنحنى AUC تبلغ 0.81 (95٪ CI، 0.76–0.87) لـ AMH و0.79 (95٪ CI، 0.74–0.84) لـ AFC، على التوالي. أدّى الجمع بين هذين الإختبارين إلى تحسين النموذج قليلاً AUC (0.85)، في التنبّؤ بإستجابة المبيض الضعيفة، تم العثور على نتائج قابلة للمقارنة مع مساحة تحت المنحني تبلغ 0.78 (95% CI، 0.72–0.84) و0.76 (95% CI، 0.70–0.82)، على التوالي (55). بناءً على هذه الدراسات، يعد AMH وAFC أفضل المعايير للتنبّؤ بإستجابات المبيض الضعيفة والمفرطة ل COH. يبقى السؤال ما إذا كان العلاج الفردي بناءً على هذه المعايير يؤدي أيضاً إلى تحسين النتائج السريرية. بناءً على الدراسات الّتي أجراها Broer وآخرون، أظهر كل من AMH وAFC قيمة تنبّؤية منخفضة جداً لمعدل الحمل بعد الإخصاب في المختبر، مع مساحة تحت المنحنى تبلغ 0.50 و0.55 فقط على التوالي (54–55). قام تحليل تلوي أحدث بتقصّي هذه النتيجة من خلال إعادة تقييم 20 تجربة معشاة مضبوطة (56).

بالإتفاق مع الدراسات الّتي أجراها Broer وآخرون (54–55)، خلص المؤلّفون إلى أن تغيير جرعة الأدوية المُحفِّزة بناءً على تقييم إختبارات إحتياطي المبيض للفرد، بما في ذلك AMH، لا يزيد بشكل كبير من فرص الحمل وولادة جنين حي.

قام Friss Petersen وآخرون (57) بدراسة تأثير AMH وحده في خوارزمية فردية لجرعة FSH على استرجاع البويضات المعدّة (5–14 بويضةً) والنتائج السريرية للمرضى الّذين يخضعون للإخصاب في المختبر. أظهرت مقارنة جرعة هرمون FSH المعتمدة على AMH مع الجرعة القياسية أنّ النسب المئوية للإستجابات غير المرادة (<5 بويضات أو > 15 بويضة) كانت متشابهة كذلك الأمر بالنسبة للنتائج السريرية من حيث معدلات الحمل والولادات الحية. وبالتالي، على الرغم من أن AMH يعد مؤشراً جيداً لاستجابة المبيض لـ COH، إلا أنّه لا يحسن معدل الحمل ومعدل المواليد الأحياء. ومع ذلك، هناك ملاحظة مهمة وهي أنّه في النساء المتوقع أن يكون لديهن فرط استجابة، أدى العلاج الفردي بالإعتماد على إختبارات مخزون المبيض إلى انخفاض طفيف في فرصة الإصابة بمتلازمة فرط استثارة المبيض مع أرجحية احتمالية OR تبلغ 0.58 (95٪ CI، 0.34–1.00) بناءً على 4 دراسات (56). لا يزال استخلاص الإستنتاجات بناءً على هذه النتائج معقداً نظراً لأنّ غالبيّة هذه الدراسات استخدمت قيم حدية مختلفة لـ ORTs واستخدمت قياسات AMH مختلفة. ولذلك، فإنّ التطبيق السريري لمستويات AMH في ملائمة الجرعة المعتمدة على ORT لا يزال بحاجة إلى إثبات.

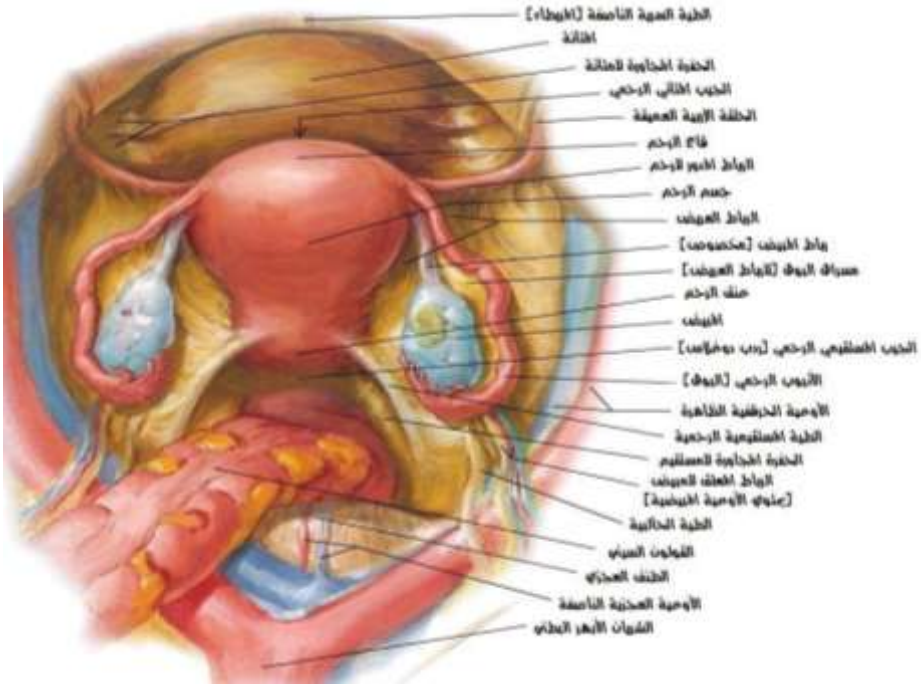
متلازمة المبيض متعدد الكيسات

1.3.1 مقدمة تشريحية Anatomy:

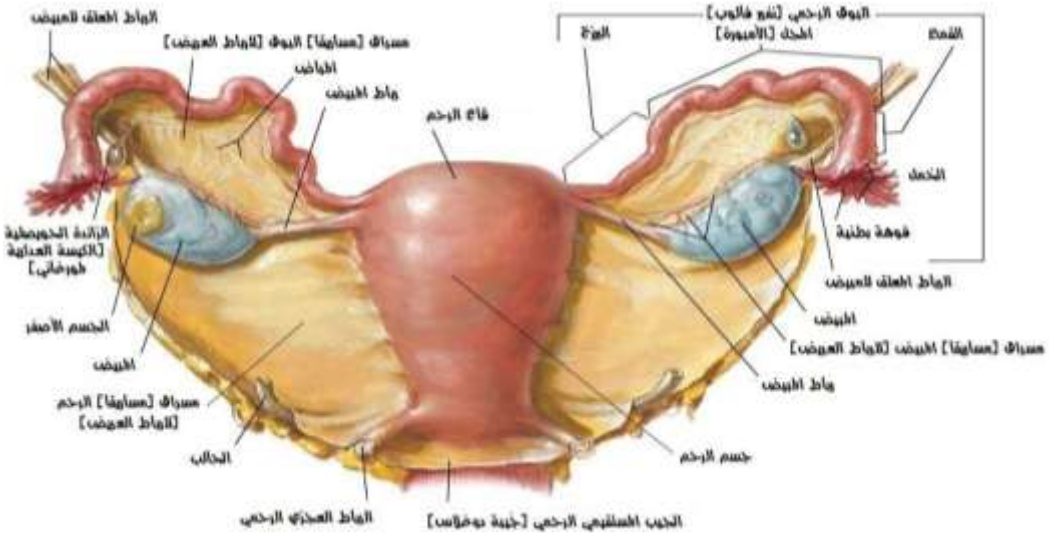
المبيضان هما الأعضاء التناسلية الحوضية الأنثوية الّتي تضم البويضات، كما أنّها مسؤولة أيضاً عن إنتاج الهرمونات الجنسيّة.

يتصل كل مبيض على طول حافته الأمامية (السرية) بالوجه الخلفي للرباط العريض بواسطة ثنية صفاقية مضاعفة تسمى مسراق المبيض، ويتصل في القطب الأنسي بالقرن الرحمي ذو الجهة المماثلة بواسطة الرباط المبيضي أو (الرحمي–المبيضي)، ويتصل في الوجه العلوي لقطبه الوحشي بجدار الحوض الوحشي بواسطة الرباط القمعي الحوضي أو الرباط المعلّق.

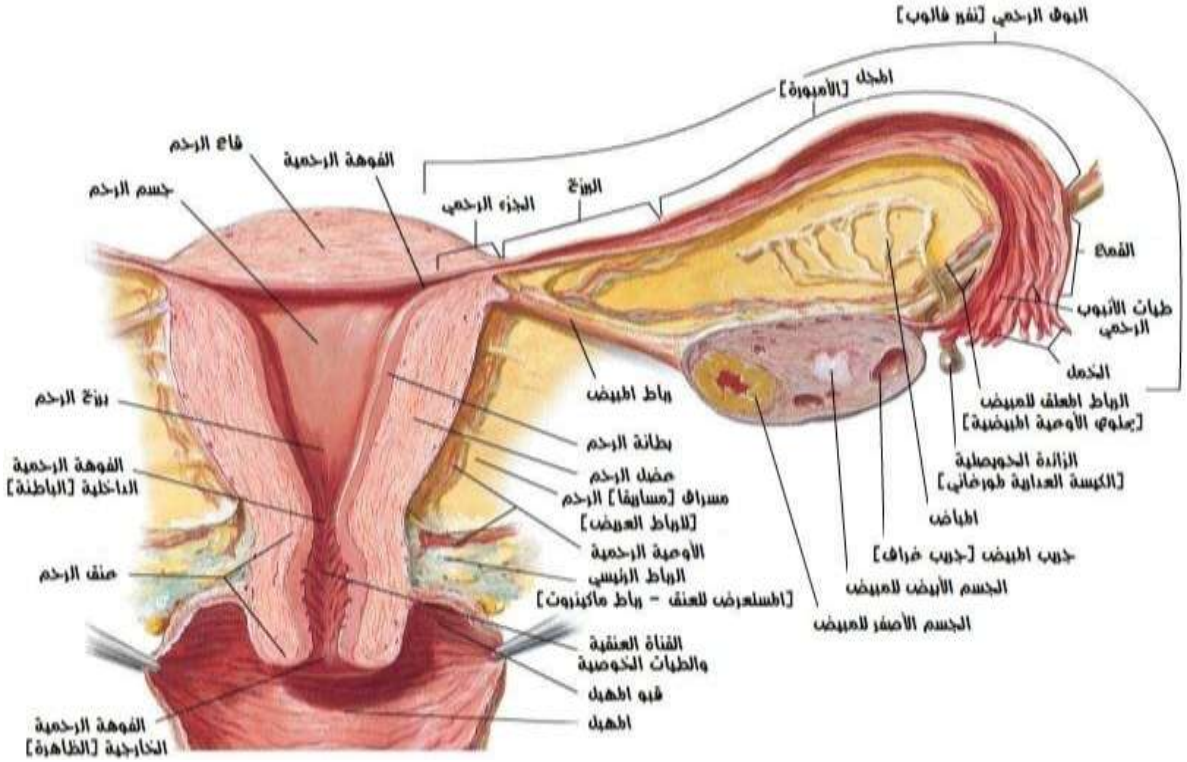
للمبيض شكل بيضوي ولون أبيض ويتراوح حجمه بين 2.5–5 سم طولاً و0.7–1.5 سم عرضاً و1.5–3 سم سماكةً وذلك خلال سن الإنجاب (58). ويتكون المبيض من ثلاثة أجزاء رئيسية هي القشرة الخارجية outer cortex واللب المركزي central medulla والشبكة المبيضية rete ovarii (النقير Hilum).



الشكل (1): يظهر الرحم والملحقات من منظر علوي يبدو من خلاله توضع المبيضان بالنسبة للرحم وأحشاء البطن.



الشكل (2): منظر خلفي للرحم والملحقات يظهر توضع المبيضان مع المجاورات.



الشكل (3): منظر أمامي للرحم والملحقات يظهر ارتباط المبيض بالرحم وبعض الجريبات الموجودة ضمنه.

1.3.2 القشرة الخارجية Outer cortex:

يُسمّى الجزء الخارجي من القشرة بالغلالة البيضاء (Tunica Albuginea) يعلوها طَبقة مفردة من الخلايا الظهارية مكعّبة الشكل (الظهارة المنتشة). أما الجزء الداخلي من القشرة والّذي هو جزء لا يتجزأ من النسيج السدوي (اللحمة) stroma فيحوي الخلايا البيضية المحيطية، ضمن تجمعات تدعى الجريبات. يتكون النسيج السدوي من النسيج الضام والخلايا الخلالية، والّتي لها القدرة على الإستجابة للهرمون الملوتن (LH) Luteinizing hormone، أو على موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (HCG) Human Chorionic Gonadotropin بإنتاج الأندروجين (59).

1.3.3 اللب المركزي Central medulla:

يتميز اللب المركزي بغناه بالأوعية الدموية الّتي تتوزع بين ألياف النسيج الضام (59).

1.3.4 الشبكة المبيضية Rete ovarii (النقير Hilum):

هي نقطة تعلق المبيض مع مسراق المبيض، تحوي على الأعصاب والأوعية الدموية والخلايا النقيرية hilus cells، والّتي تملك القدرة على أن تصبح فعّالة في إنتاج الستيروئيدات (59).

قبل البلوغ Prepubertal: يكون المبيض عند الفتيات قبل البلوغ عبارة عن بنية مصطبغة، متطاولة ومسطّحة تتوضع فوق الحوض الحقيقي. في بعض الأحيان يكون له مظهر مفصص مع حواف غير منتظمة.

يقيس تقريبا 1.3 x0.5x 0.3 سم ويزن أقل من 0.3 غرام (60-61-62).

خلال فترة الطفولة والمراهقة يتضخم المبيض ويزيد وزنه 30 ضعفاً ويتغير شكله، وهكذا في وقت البلوغ يأخذ حجمه ووزنه وشكله ويتوضع ضمن الحوض الحقيقي.

عند البالغات Adults: يكون المبيض البالغ بيضوي مع أبعاد تقريباً 3 إلى 5 سم x 1.5 إلى 3 سم x 0.6 إلى 1.5 سم يزن من 5 إلى 8 غرامات، يتنوع حجم المبيض ووزنه بشكل ملحوظ وذلك اعتماداً على محتواه من مشتقات الأجربة. له مظهر خارجي وردي إلى أبيض، والّذي يكون عادة أملس في فترة النشاط التناسلي الباكرة، ولكن بعد ذلك يزيد التفافه والتوائه.

بعد سن اليأس Postmenopausal: بعد سن اليأس ينكمش المبيض نموذجياً ويصل تقريباً لنصف الحجم الّذي كان عليه خلال فترة النشاط التناسلي (63). يختلف حجمه باختلاف أعداد خلايا اللحمة المبيضية والأجسام البيضاء غير الممتصة (64).

معظم المبايض بعد سن اليأس لها مظهر خارجي منكمش وذو تلافيف، بينما القليل منها يكون أملس ومتماثل الشكل، مع قوام صلب.

1.3.5 تطور الجريبات خلال الدورة الطمثية:

تتألف الدورة الطمثية الطبيعية من ثلاثة أطوار هي الطور الجريبي والإباضة والطور اللوتيئيني. تحدث الإباضة شهرياً نتيجة تضافر التأثيرات الهرمونية الوطائية المبيضية.

خلال الطور الجريبي تحدث سلسلة منظمة من الأحداث تضمن نمو أحد الجريبات الأولية إلى مرحلة الجريب الناضج (جريب دوغراف)، حيث تتكاثر خلاياها المحبِّبة وتنمو الخلية البيضية الموجودة بداخلها كما يتمايز السدى ليشكل طَبقتي القراب الغائر theca interna والقراب الظاهر theca externa لهذه الجريبات، ويتجمع بين الخلايا المحبِّبة للجريب سائل يدعى السائل الجريبي، الّذي يتألف من رشاحة البلازما وعوامل تفرزها الخلايا المحببة ويدفع هذا السائل بالخلية البيضية إلى أحد جوانب الجريب. وعند الإباضة ينفجر جريب دوغراف لتخرج منه الخلية البيضية ويبدأ الطور الأصفري، حيث يزداد حجم الخلايا المحببة ويتراكم بداخلها صباغ أصفر اللون، كما تتشكل الخلايا اللوتينية القرابية theca lutein cells من القراب الغائر والسدى، فيتشكل الجسم الأصفر الّذي يقوم بإفراز الإستروجين والبروجستيرون وفي حال حدوث الحمل يستمر هذا الإفراز حتى الشهر الثالث، لتتابع بعدها المشيمة هذه المهمة. أمّا إذا لم يحدث حمل فسوف تتناقص الهرمونات المفرزة من الجسم الأصفر ويضمر متحولاً إلى ندبة ميِّتة تدعى الجسم الأبيض وعندها يحدث الطمث (59).

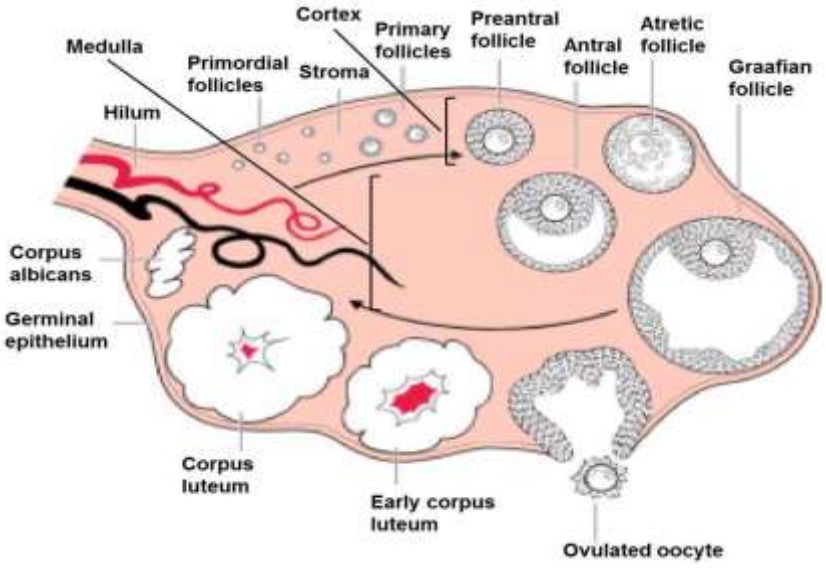
1.3.6 التبدلات الهرمونية خلال الدورة الطمثية:

يفرز الوطاء الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH) بشكل نبضي إلى الدوران بتواتر ومدى محددين حيث يحفِّز الـ GnRH اصطناع وإفراز موجهات الغدد التناسلية وهي الهرمون المنبِّه للجريب (FSH) والهرمون الملوتن (LH) من النخامية الأمامية (65).

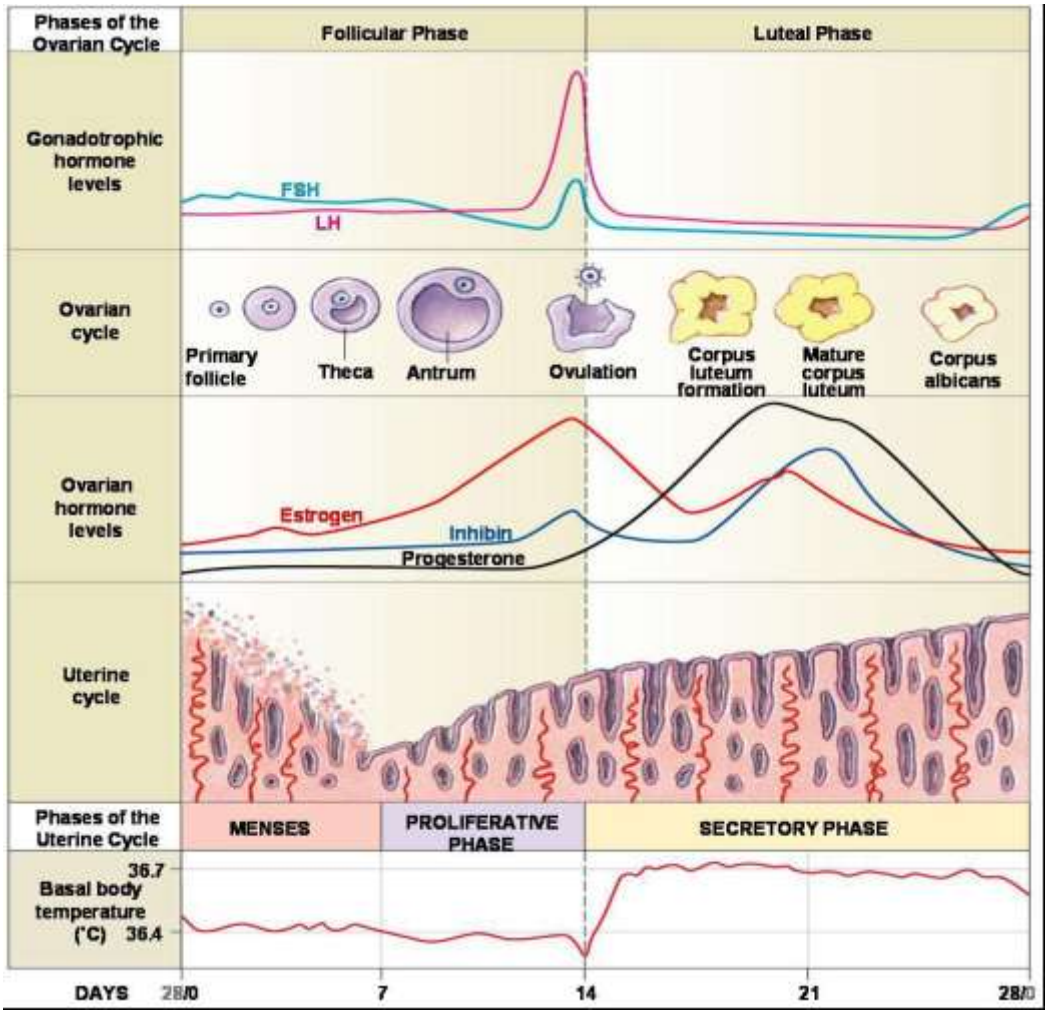
تبدأ الدورة الطمثية عندما تنخفض مستويات الإستروجين نتيجة تراجع الجسم الأصفر من الدورة السابقة، وهذا ينبه الوطاء لإفراز هرمون GnRH بتواتر نبضي بطيء والّذي بدوره يُنبِّه الغدة النخامية لإفراز هرمون FSH. والّذي ويكون مسؤولاً عن نمو الجريبات وتنبيه الخلايا الحبيبية لإفراز الإستروجين وذلك حتى اليوم الثاني عشر

من الدورة الطمثية. وعندما يبلغ الإستروجين ذروته يُنبِّه الوطاء لتحرير GnRH بتواتر نبضي سريع، مما يُنبّه الغدة النخامية لتحرير دفقة من الهرمون الملوتن LH، تكون هذه الدفقة مسؤولة عن تمزق جريب دوغراف وحدوث الإباضة (66).

يتحول الجريب الممزق إلى ما يعرف بالجسم الأصفر الّذي يعيد تحرير الإستروجين، كما يقوم بزيادة تراكيز البروجستيرون الّذي سيكون مسؤولاً عن الحفاظ على بطانة الرحم وذلك استعداداً للحمل. أمّا إذا لم يحدث حمل فسوف يتراجع الجسم الأصفر بعد 12 يوماً من الإباضة وبالتالي تنخفض مستويات البروجسترون فتنسلخ البطانة تدريجياً ويحدث الطمث كما ينخفض الإستروجين مما ينبه الوطاء لإفراز GnRH لبدء الدورة الطمثية التالية (59).



الشكل (4): يظهر تطور الجريبات داخل المبيض.



الشكل (5): التغيرات في مستويات الهرمونات خلال الدورة الطمثية.

1.3.7 نماذج من متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS):

بشكل عام، هناك أربع أنماط ظاهرية مختلفة لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات:

النمط الظاهري A: (والّذي يعرف باسم متلازمة المبيض متعدد الكيسات الكاملة أو "الكلاسيكية") يشمل فرط الأندروجين السريري أو المخبري، واضطرابات بالإباضة، والشكل متعدد الكيسات للمبيض صدوياً.

النمط الظاهري B: والّذي يشمل فرط الأندروجين السريري أو المخبري واضطرابات بالإباضة.

النمط الظاهري C: والّذي يعرف أيضاً باسم "متلازمة المبيض متعدد الكيسات مع حدوث إباضة" أو PCOs الإباضي يشمل فرط الأندروجين السريري أو المخبري والشكل متعدد الكيسات للمبيض صدوياً.

النمط الظاهري D: المعروف أيضاً باسم "متلازمة المبيض متعدد الكيسات غير مفرط الذكورة يشمل اضطرابات بالإباضة والشكل متعدد الكيسات للمبيض صدوياً.

تشمل معايير المعاهد الوطنية للصحة فقط الأنماط الظاهرية A وB، وتشمل معايير جمعية فرط الأندروجين (AE–PCOS) الأنماط الظاهرية A وB وC، وتشمل معايير روتردام جميع الأنماط الظاهرية.

تم التأكيد على هذه المعايير، مع تعديلات طفيفة، من خلال دليل دولي حديث قائم على الأدلة لتقييم وعلاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات. (67)

1.3.8 أسباب متلازمة المبيض متعدد الكيسات:

أنّ السبب الأساسي لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات غير معروف. ولكن من المتوقع أن يكون لها أساس جيني، حيث سُجل تجمع لهذه المتلازمة ضمن العائلات. ولقد أصبح تحديد الجينات المرتبطة بالـ PCOS مجالاً بحثياً رئيسياً نظراً للفوائد المحتملة لها في كل من تشخيص ومعالجة هذه المتلازمة. (65)

من الحالات المرتبطة بزيادة انتشار متلازمة المبيض متعدّد الكيسات:

- العقم اللا إباضي.
- السَّمنة و/أو مقاومة الأنسولين، على الرغم من أن تأثير السمنة يبدو قليل نسبياً.
- الداء السكري نمط 1، نمط 2، أو السكري الحملي.
- البلوغ الكظري المبكر.
- أقارب الدّرجة الأولى المصابين بمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات.
- مجموعات عرقية معينة (على سبيل المثال، الأمريكيون المكسيكيون، الأستراليون الأصليون)، عند مقارنتها بالنساء البيض في الولايات المتحدة الأمريكية أو الأمريكيات من أصل إفريقي. (68)

من الجدير بالذكر أنّ حمض الفالبرويك يحفّز الإنتاج الحيوي للأندروجين في الخلايا الصندوقية في المبيض. (69)

1.3.9 الآلية المرضية:

تعتبر متلازمة المبيض متعدد الكيسات سمة معقدة تنشأ من تداخل عدّة عوامل بيئية ووراثية، تتظاهر بشكل مبدئي عند وصول الحاثات القنديّة إلى مستواها الحقيقي عند البلوغ. (70)

يمكن تصور الآلية المرضية وفقاً لفرضية ندسون (فرضية الضربتين) حيث ينشأ الاضطراب باعتباره استعداداً خلقياً (الضربة الأولى) والّتي تتظاهر عند وجود عامل مُحرّض (الضربة الثانية).

قد تكون العوامل الخلقية وراثية أو مكتسبة (على سبيل المثال أندروجينات الأم أو اضطرابات التغذية الّتي تؤثر على الجنين)، وعادةً ما يكون العامل المُحرّض بعد الولادة هو فرط أنسولين الدم بسبب المقاومة على الأنسولين والّذي يكون خلقي أو مكتسب بعد الولادة بسبب السّمنة البسيطة.

تحاكي هذه التفاعلات المعقدة نمطاً وراثياً سالماً مع تظاهر متغيّر.

يتراوح معدل انتشار متلازمة PCOs بين أمهات وأخوات النساء المصابات بالمتلازمة بين 20 إلى 40%، وهي نسبة أعلى بكثير من تلك الّتي لوحظت عند عامة السكان، مما يدعم بقوة الأساس الوراثي لهذه المتلازمة. (71)

تشمل الأهداف الجينية المحتملة الجينات الّتي تنظم إفراز الغدد التناسلية، وتكوين الجريبات في المبيض، وإفراز الأنسولين، وتنظيم الوزن والطاقة، والإصطناع الحيوي للأندروجين.

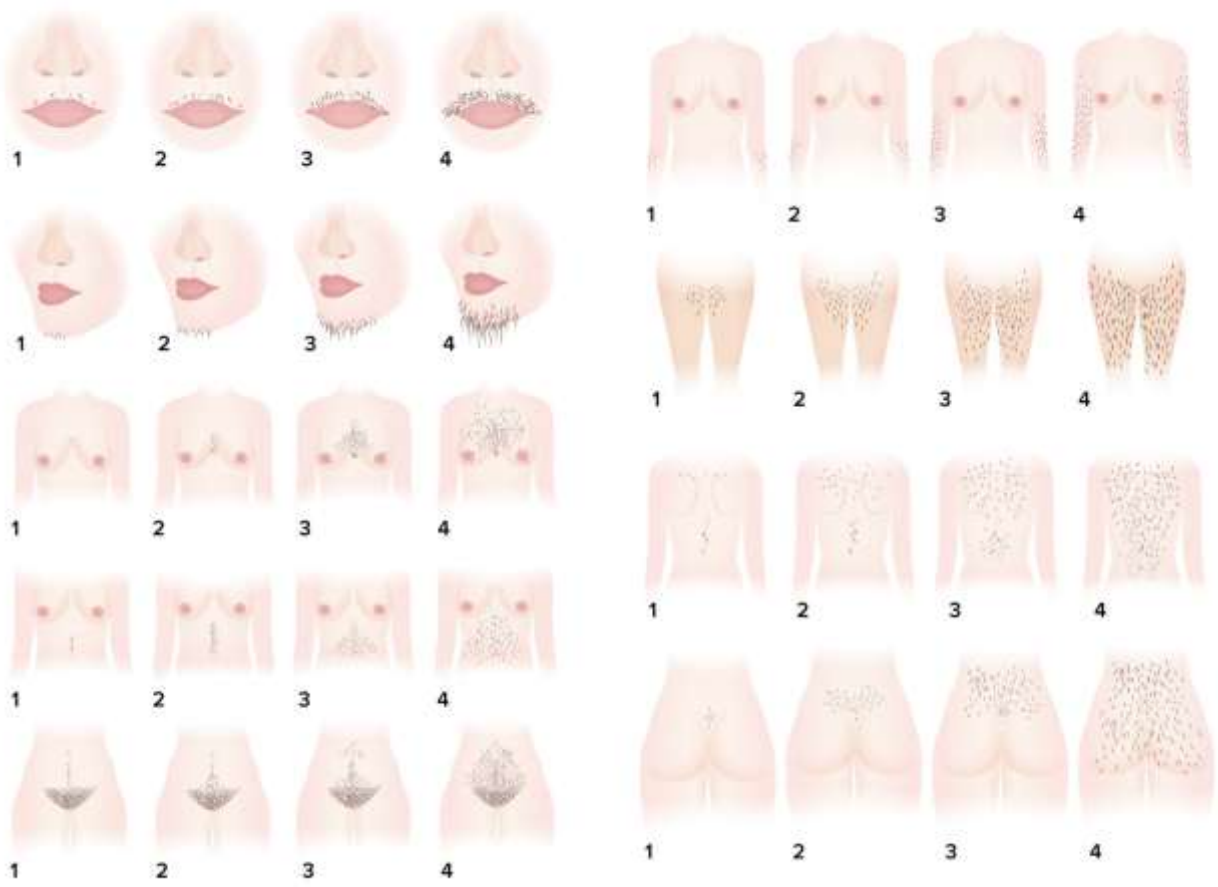
الصفات الوراثية: تشمل السّمات الوراثية الّتي تشكل عوامل خطر للإصابة ب PCOs: PCOs لدى الأمهات، الشكل متعدد الكيسات للمبيض PCOM، فرط الأندروجين في الدم، والمتلازمة الإستقلابية.

البيئة داخل الرحم: يشكل فرط الأندروجين قبل الولادة (من مصدر والدي – فرط تصنّع قشر الكظر الخلقي) وفرط أو نقص التغذية داخل الرحم عوامل خطر للإصابة بال PCOs.

1.3.10 الأعراض والمظاهر السَّريرية والمخبرية لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات:

1. الشعرانيّة

وتعرّف سريرياً بأنّها زيادة غير طبيعية في نمو الأشعار الإنتهائية لدى الأنثى بحيث تأخذ النموذج الذكري، من أهم التصنيفات السريرية للشعرانية تصنيف Firreman – Gallawy المُعدّل الّذي نُشر عام 1961 وفيه تحرّى الشعرانية في تسع مناطق أعلى الشفتين والذقن والصدر وأعلى وأسفل البطن وأعلى وأسفل الظهر وفي العضدين والفخذين، وتتدرج شدّة الشعرانية ما بين 1 و4 حيث تُعطى المريضة درجة واحد (أشعار انتهائية خفيفة) إلى أربعة (شعر مماثل لشعر الرجل)، وفي حال عدم وجود أشعار انتهائية في المنطقة المفحوصة تعطى المنطقة الدرجة صفر، سريرياً يمكن تمييز الأشعار الإنتهائية عن الزغبية بطولها (أكبر من نصف سم) واصطباغها أيضاً. ليكون للشعرانية قيمة سريرية وفقاً لهذا التصنيف ينبغي أن تحصل المريضة على أكثر من عدد معين من النقاط تبعاً للعرق، حيث يكون عدد النقاط المُشخّص للشعرانية عند أغلب الأعراق ≤ 6–8 نقطة، ويستثنى من ذلك الآسيويات (الصينيات والكوريات واليابانيات والأمريكيات من أصل هندي) حيث يكفي أن يحققن 2–3 نقاط للتشخيص. (72)



الشكل (2): تصنيف Ferriman–Gallwey لتحديد درجة الشعرانية.

2. اضطرابات الإباضة

تتظاهر هذه الإضطرابات سريرياً لدى ثلثي مريضات هذه المتلازمة بعدة أشكال وهي: إنقطاع الطمث البدئي، تباعد الطموث (الفاصل بين طمثين متتاليين أكثر من 35 يوماً)، إنقطاع الطمث الثانوي (غياب الطمث لأكثر من ستة أشهر)، نزوف طمثية، تقارب طموث (الفترة بين طمثين متتاليين أقل من 21 يوماً). (73–74)

3. البدانة

وهي موجودة عند حوالي نصف المريضات فقط، مع الأخذ بعين الإعتبار أنّ المريضات المصابات بالمبيض متعدد الكيسات ممن لديهنَّ وزن طبيعي تزيد نسبة من الشحوم عندهن 50% عن الحد الطبيعي. (75)

4. الشواك الأسود

يتجلّى بظهور علامات داكنة أو تسمّك في الجلد خلف العنق وحول الإبط أو تحت طيّات البطن عند النساء البدينات، ويُعزى إلى المقاومة على الأنسولين حيث تسبب المستويات المرتفعة من الأنسولين تنبيهاً لمستقبلات عامل النمو الشبيه بالأنسولين-1 Insulin like growth factor-1 receptor (IGF-1R) في البشرة مما يؤدّي إلى هذه التبدلات الجلدية. (76)

5. مظاهر المتلازمة الاستقلابية

وهي نتيجة لتآزر عدّة عوامل وهي المقاومة على الأنسولين والبدانة، تتظاهر سريرياً ببدانة جذعيّة، تعاني المريضة من ارتفاع توتر شرياني، وداء سكري، فضلاً عن ارتفاع المستويات المصلية للكولسترول والشحوم الثلاثية، علماً أنّ وجود ثلاثة أو أكثر من هذه العوامل تقترح خطراً مرتفعاً للاضطرابات القلبية الوعائية. (77)

6. مظهر المبيض متعدد الكيسات (أحد المبيضين أو كلاهما)

وهو وجود 12 جريباً أو أكثر في كل مبيض يقيس كل منها من 2 إلى 9 ملم و/أو زيادة في حجم المبيض بحيث يكون أكثر من 10 مل حسب الحجم وفق القاعدة التالية: (0.5 × الطول × العرض × السماكة)، مما يعطي مظهر عقد اللؤلؤ و/أو زيادة في حجم المبيض. (78)

7. مستويات الهرمون الملوتن LH والنسبة LH/FSH

تكون مستويات الهرمون الملوتن مرتفعة بشكل ملحوظ عند مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات مقارنة بالحالات الطبيعية، وذلك بسبب ازدياد مدى وتواتر نبضات LH مع بقاء مستويات FSH ضمن الحدود الطبيعية أو إنخفاضها قليلاً، وبالتالي إرتفاع النسبة LH/FSH، (79) إلا أنَّ الدراسات اختلفت في تقييم هذا الإرتفاع ونسبة إنتشاره من جهة، والقيمة الحديّة المعتمدة من جهة أخرى، فبعض الدراسات أُعتبرت أنّ الإرتفاع يعني أنّ تتجاوز النسبة القيمة 2/1، وبعضها الآخر اعتمد القيمة 1 كقيمة حديّة، لكن ليس لهذه النسبة دور في تشخيص المتلازمة. (80-81)

1.3.11 التشخيص:

يُستخدم معظم الخبراء معايير روتردام لتشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات (82). أوصت الجمعية الأوروبية للتكاثر البشري وعلم الأجنة (ESHRE) والجمعية الأمريكية للطب التناسلي (ASRM) بضرورة توافر 2 من الميزات الثلاثة التالية لإجراء التشخيص: (83)

1- قلّة و/ أو انعدام الإباضة تتجلى في شكل قلّة الطمث أو إنقطاع الطمث.

2- العلامات السريرية و/ أو المخبرية لفرط الأندروجين.

3- الشكل متعدد الكيسات للمبيض (على النحو المحدد بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية).

يجب أيضاً إستبعاد الحالات الأخرى الّتي قد تسبب اضطراباً في الدورة الطمثية أو فرط الأندروجين (مثل فرط تصنّع قشر الكظر الخلقي غير الكلاسيكي (NCCAH)، وفرط برولاكتين الدم، والأورام المفرزة للأندروجين).

تشمل المعايير المقترحة الأخرى: المعاهد الوطنية للصحة لعام 1990 NIH (معايير المعاهد الوطنية للصحة)، والّتي تسمح بالتشخيص السريري دون استخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية، وتتطلب معايير NIH وجود طمث غير منتظم بينما لا تتطلب المعايير الأخرى ذلك. (84)

في عام 2009، نشرت جمعية الـ PCOS وفرط الأندروجين (AE-PCOS) معاييرها الّتي تتضمن اعتبار متلازمة المبيض متعدد الكيسات اضطراباً في زيادة الأندروجين (الجدول (2) (85).

يؤدي استخدام أنظمة التصنيف المتعددة إلى حدوث ارتباك للأطباء والمرضى. لخّص تقرير موجز من ورشة عمل المنهجية القائمة على الأدلة للمعاهد الوطنية للصحة بشأن متلازمة المبيض متعدد الكيسات في كانون الثاني 2012 إلا أنه ينبغي اعتماد معايير روتردام في الوقت الحالي لأنّها الأكثر شمولاً (86).

معايير NIH (كل المعايير مطلوبة)	معايير روتردام (معيارين من ثلاثة)	معايير جمعية فرط الأندروجين (كل المعايير مطلوبة)
قلّة أو انعدام الإباضة	قلّة أو انعدام الإباضة	العلامات السريرية و/أو المخبرية لفرط الأندروجين
العلامات السريرية و/أو المخبرية لفرط الأندروجين	العلامات السريرية و/أو المخبرية لفرط الأندروجين	قلّة أو انعدام الإباضة و/أو الشكل متعدد الكيسات باستخدام الأمواج فوق الصوتية
استبعاد الأسباب الأخرى لاضطراب الإباضة وفرط الأندروجين	الشكل متعدد الكيسات باستخدام الأمواج فوق الصوتية	استبعاد الأسباب الأخرى لاضطراب الإباضة وفرط الأندروجين

الجدول (1): معايير تشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

1.3.12 التشخيص التفريقي:

1. فرط تنسّج القراب المبيضي Ovarian hyperthecosis (87).
2. فرط تنسّج الكظر الخلقي Congenital adrenal hyperplasia (CAH) (87).
3. متلازمة كوشينغ Cushing's syndrome (87).
4. الأورام المُفرزة للأندروجين Androgen producing neoplasms (87).

1.3.13 التقييم المخبري:

يجب أن يدعم التقييم المخبري الدليل على وجود متلازمة المبيض متعدد الكيسات وأن ينفي الاضطرابات الأخرى المذكورة سابقاً، حيث يجب أن تخضع كل مريضة للإختبارات التالية:

- إختبار الحمل.
- TSH (لنفي قصور الغدة الدرقية).
- البرولاكتين (لنفي فرط برولاكتين الدم).
- 17- هيدروكسي بروجستيرون (لنفي فرط تنسج الكظر الخلقي ذو البداية المتأخرة والمسبَّب بعوز إنزيم 21- هيدروكسيلاز) فإذا كانت قيمته < 200 نانو غرام/دل (< 6 نانومول/ل) خلال الطور الجريبي فهذا ينفي فرط تنسّج الكظر.
- التستوستيرون الكلي (لنفي الورم المبيضي وفرط تنسّج القراب) فإذا كانت قيمته ≤ 200 نانو غرام دل (≤6.9 نانومول/ل) فهذا يدل على وجود ورم مبيضي أو كظري.
- معايرة AMH.
- نسبة LH/FSH إذ تنقلب القيمة لتصبح 2/1.
- سلفات ديهيدرو إيبي أندروستيرون: Dehydro- epiandrosterone- (DHEA-S) sulfate (لنفي الورم الكظري)، فإذا كانت قيمته ≤800 مكغ/مل فهذا دليل على وجود ورم كظري.

إذا كان هنالك اشتباه بمتلازمة كوشينغ، تُقاس مستويات الكورتيزول الحر في بول 24 ساعة، فإذا كانت القيمة أكبر من ثلاثة أضعاف الحد السوي فهذا يؤكّد التشخيص. (87-88)

1.3.14 علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات:

1. التحكم بالطمث غير المنتظم

مانعات الحمل الفموية

تعد مانعات الحمل الفموية المشتركة الّتي تحوي على بروجستيرون من الجيل الرابع ومضاد أندروجيني (مثل دورسبارينون أو سيبروتيرون أسيتات)، الخط العلاجي الأول لعدم انتظام الطمث، حيث أنّها تثبط إطلاق موجهة الغدد التناسلية والّتي تؤدي إلى إنقاص في إنتاج الأندروجين المبيضي. أيضاً تزيد محتوى الإستروجين من مستويات الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية SHBG. أمّا محتوى البروجستيرون فإنّه يناهض تأثير الإستروجين في تكاثر بطانة الرحم فينقص خطر فرط تنسج بطانة الرحم العائد للإستروجين (65).

تبديل نمط الحياة/ إنقاص الوزن

يعد تبديل نمط الحياة الّذي يعتمد على اتّباع نظام غذائي وممارسة التمارين الرياضية ذو أهمية قصوى في معالجة مريضات الـ PCOS البدينات. (65) حيث يؤدّي فقدان نسبة قليلة حوالي (5%) من وزن الجسم إلى تحسين مستويات الهرمونات وتنظيم الطمث واستعادة دورات الإباضة الطبيعية (89).

الأدوية الّتي تزيد الحساسية للأنسولين

على الرغم من أنّ استخدام الأدوية الّتي تزيد من حساسية الأنسولين إلا أنّه لم تجر الموافقة عليها من قبل إدارة الأغذية والأدوية (Food and Drug Administration (FDA، فلقد تبيّن أنّها مفيدة لكل من عملية الإستقلاب وللجهاز التناسلي (65). ومن هذه الأدوية: الميتفورمين Metformin (90).

2. معالجة الشعرانيّة

مانعات الحمل الفموية المشتركة

إنّ مانعات الحمل الفموية المشتركة فعالة في خفض إنتاج الأندروجين المبيضي. ويؤدّي الإستروجين الموجود في هذه الحبوب إلى زيادة مستويات الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية (Sex Hormone-Binding

Globulin (SHBG) والّتي تؤدّي إلى ربط كميات أكبر من التستوستيرون الحر، وبالتالي يصبح غير متوفر بيولوجياً لبصيلات الشعر (65).

مناهضات مستقبلات الأندروجين

على الرغم من أنّ هذه العوامل فعالة في علاج الشعرانيّة، إلا أنّ لها العديد من الآثار الجانبية، مثل النزيف الرحمي والإختطار النظري للخنوثة الكاذبة لدى الأجنة الذكور، وذلك عند استخدامها في مرحلة مبكرة من الحمل. لذا فأنّ هذه الأدوية تستخدم عادةً بالتزامن مع مانعات الحمل الفموية. (65)

مثبطات 5 الفاريدوكتاز

يمكن إنقاص تحول التستوستيرون إلى ديهيدروتستوستيرون بشكل فعال باستخدام الفيناستراید finasteride وهو مثبط 5- ألفاريدوكتاز. ولقد أظهرت معظم الدراسات أنّ الفيناستراید فعال بشكل متواضع في علاج الشعرانية. (65)

إيفورنيتين هيدروكلوراید

3. معالجة ضعف الخصوبة

سيترات الكلوميفين

تستخدم سترات الكلوميفين كخط أوّل في تحريض الإباضة منذ أكثر من 40 عاماً (90). وهي تعمل انتقائياً على مستقبلات الإستروجين، فتُحفّز إنتاج وإفراز الـ FSH داخلي المنشأ عن طريق إيقاف التغذية الرّجعية للإستروجين لكل من الوطاء والغدّة النخامية. حوالي 60-85% من المريضات سوف تحصل لديهنّ إباضة باستخدام سيترات الكلوميفين (91). ويمكن أن يعطى الميتفورمين بالإضافة إلى سيترات الكلوميفين لدى النساء المقاومات للكلوميفين اللاتي أكبر سناً واللاتي لديهنّ بدانة حشوية (92).

موجهات الغدد التناسلية

تعد موجهات الغدد التناسلية الخط العلاجي الثاني لدى مريضات الـ PCOS اللواتي يعانين من اللاإباضة، حيث تستخدم عندما تفشل مريضات الـ PCOS في الإباضة أو الحمل باستخدام أدوية تحريض الإباضة الفموية. يعد الـ FSH البشري المأشوب هو المستحضر الأساسي منها، ويمكن أن يستخدم من قبل المريضة نفسها كونه يُعطى تحت الجلد.

ويتطلّب العلاج بموجهات الغدد التناسلية مراقبة المريضات مخبرياً وبالتصوير فائق الصدى. أمّا سلبيّات هذه المعالجة فهي ارتفاع تكاليفها ومخاطر الحمل المتعدد ومتلازمة فرط استثارة المبيض (90).

تثقيب المبيض

يستخدم تثقيب المبيض بالمنظار Laparoscopic ovarian drilling (LOD) إمّا الكي أو الليزر لخلق عدة ثقوب في المبيض، فحوالي 80% من مريضات الـ PCOS يصبح لديهنّ إباضة بعد تثقيب المبيض، ولكن تأثيراته في تشكيل التصاقات بعد العمل الجراحي لا تزال مصدر قلق. ويُستخدم تثقيب المبيض بالمنظار لدى مريضات الـ PCOS المقاومات للكلوميفين، وخاصة عندما تكون هنالك استطبابات أخرى لتنظير البطن (90).

مثبطات الأروماتاز

تمنع مثبطات الأروماتاز تحول التستوستيرون والأندروستنديون إلى استراديول وإيسترون، على الترتيب. وبالتالي فهي تثبّط التلقيم الراجع السلبي للإستروجين estrogen–negative feedback على المحور الوطائي النخامي، وهذا يؤدّي إلى زيادة إفراز موجهات الغدد التناسلية والّتي تؤدّي بدورها إلى نمو الجريبات وتطورها (93).

4. الإخصاب في المختبر In Vitro Fertilization

الإخصاب في المختبر in Vitro Fertilization (IVF) هو الخيار العلاجي لمريضات الـ PCOS اللاتي فشل الحمل لديهنّ باستخدام موجهات الغدد التناسلية أو في حال كانت هنالك استطبابات أُخرى لعملية الإخصاب في المختبر (90).

1.3.15 تحريض الإباضة

يُفضل استخدام ليتروزول كخط أول للعلاج على عقار كلوميفين سترات، بغض النّظر عن مشعر كتلة جسم للمريضة. إنّ هذا الدواء لم يوافق عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لتحريض الإباضة وهناك بديل متاح له وهو (عقار كلوميفين سيترات).

- كانت **سترات الكلوميفين Clomiphene citrate** هي عقار الخط الأول لهذه الفئة من السكان لسنوات عديدة، مع استخدام الميتفورمين كبديل.

ومع ذلك، يبدو أنّ كلاً من عقار كلوميفين وميتفورمين أقل فعالية لمعدّلات المواليد الأحياء من الليتروزول (94).

- **ميتفورمين:** دواء له تأثير رئيسي هو تقليل إنتاج الجلوكوز في الكبد وبالتّالي خفض تراكيز الأنسولين في الدم.

تم استخدام الميتفورمين لتعزيز الإباضة إمّا بمفرده أو بالإشتراك مع عقار كلوميفين، ولكن يبدو أنّ العلاج الأحادي كلوميفين أو ليتروزول يتفوّق على العلاج الأحادي بالميتفورمين في معدلات المواليد الأحياء. (82)

- **العلاج بالحاثات القندية** – طريقة أُخرى لحث الإباضة وهي إعطاء موجهة الغدد التناسلية من مصدر خارجي. (95)

وجدت دراسة أُجريت على 225 امرأة مصابة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات عولجن على مدى 10 سنوات في مركز واحد أنّ معدّلات الإباضة والحمل 72% و45% على التوالي، بعد إعطاء جرعة منخفضة من الحاثات القندية (96).

النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات واللواتي يعانين من العقم والمعالجات بالحاثات القندية معرضات بشكل كبير للإصابة بمتلازمة فرط استثارة المبيض (OHSS).

تعد أنظمة الحاثات القندية الخارجية معقدة ومكلفة وتنفذ بشكل أفضل من قبل الأطباء ذوي الخبرة، كما يوصي معظم الأطباء بتقييم نفوذية قناة فالوب قبل الشروع في هذا العلاج الغازي نسبياً(96).

1.3.16 أدوية أخرى

على الرغم من أنّ النساء المصابات ب PCOS ليس من المحتمل أن يكون لديهنّ نقص في الهرمون المطلق للحاثات القندية (GnRH)، فإنّ إعطاء GnRH بشكل نبضي فعّال بشكل معتدل في تحريض الإباضة، متوفر حاليا في أوروبا، وليس في الولايات المتحدة. في إحدى الدراسات الّتي أُجريت على 41 مريضة خضعن ل 114 دورة تحريض إباضة، 56% من النساء حدثت لديهن إباضة، و40% منهن حدث لديهن حمل (97).

ارتبطت الدورات الإباضية بانخفاض مشعر كتلة الجسم والأنسولين الصيامي، وارتفاع التراكيز المصلية للهرمون المنبه للجريب (FSH).

وبالتالي، إعطاء GnRH بشكل نبضي قد يكون خياراً معقولاً، خاصة للنساء النّحيفات المصابات ب PCOS.(97)

الجراحة التنظيرية وتثقيب المبيضين

1.4.1 مقدمة:

استخدم تثقيب المبيض لأول مرة في علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات في عام 1984 وتطوّرت لتصبح جراحة آمنة وفعّالة (98)

تثقيب المبيض المعروف أيضاً بالإنفاذ الحراري للمبيض عن طريق التنظير هو تقنية جراحية لتثقيب الأغشية المحيطة بالمبيض بأشعة الليزر أو باستخدام إبرة جراحية عن طريق تنظير البطن (99)، يختلف عن استئصال إسفين المبيض لأنّ الإستئصال ينطوي على قطع الأنسجة بينما تثقيب المبيض يعتبر إجراء باضع خفيف (100)

تثقيب المبيض مفضل على الإستئصال الإسفيني بسبب الإلتصاقات الّتي يمكن أن تؤثر على النتائج بعد الجراحة (101)، وهو خيار علاجي لإنقاص كميّة الأنسجة المنتجة للأندروجين عند مريضات PCOS (102)

تثقيب المبيض عن طريق التنظير LOD يمكن أن يحسن فعاليّة العلاج بمحرضات الإباضة وينقص خطر الحمول المتعددة أكثر منه عند العلاج بموجهات القند (103)

تم تقييم عدّة عوامل قبل الجراحة في سبيل التنبّؤ بالمرضى الأكثر قابليةً لاستعادة الوظيفة الإباضية وحدوث الحمل التّالي لتثقيب المبيض وسجل إرتفاع قيم الهرمون الملوتن (LH) والهرمون المضاد لموللر (AMH) والأندروجين وانخفاض مشعر كتلة الجسم قبل الجراحة عند المستجيبين مقارنةً مع غير المستجيبين.

فيما يخص معدلات الحمل كانت هناك نسبة النجاح أعلى عند النساء الأصغر عمراً مع مشعر كتلة جسم طبيعي وفترة عقم أقل من 3 سنوات.

فعاليّة العلاج الجراحي مشابهة للعلاج ب CC والحاثات القندية لتحريض الإباضة عند مريضات ال PCOS ولكن هناك خطر أقل لحدوث حمل متعدد بغض النظر فيما إذا كان التثقيب لأحد أو كلا المبيضين (104)

إذا لم يحدث حمل لدى المريضة بعد 6 أشهر من استقرار الوظيفة الإباضية بعد تثقيب المبيضين يمكن إعادة العلاج الدوائي أو اللّجوء إلى تقنيات الإخصاب في المختبر. (99)

بعد تدمير اللّحمة المبيضية والجريبات يحدث انخفاض في مستوى أندروجينات الدم وفي مستوى الإستروجين كذلك (98)، أيضاً يحدث انخفاض في مستوى الهرمون الملوتن بالإضافة إلى انخفاض دوري في مستوى الإنهيبين B. (99)

تنص النظريّة الأكثر منطقية على أنّ انخفاض تركيز هذه الهرمونات يؤدي إلى ارتفاع في إفراز الهرمون المنبّه للجريب FSH ومستوى الجلوبيولين الرابط للهرمونات الجنسية مما يؤدي إلى تفعيل النضج الجريبي وحدوث الإباضة. (99)

عوامل النمو الإلتهابية مثل عامل النمو الشبيه بالأنسولين–1 تفرز نتيجة للأذية الحاصلة وتساند تأثير ال FSH عبر زيادة الجريان الدموي. (61)

1.4.2 الطريقة:

الطريقة الأكثر شيوعاً هي باستخدام إبرة أو خطاف أحادي القطب (105)، يمكن استخدام أدوات أخرى مثل الأقطاب الكهربائية ثنائية القطب أو ليزر الأرغون أو ليزر CO2. (106)

عادة ما يُحدث الكي الكهربائي بقدرة 100 واط بداية لعبور قشرة المبيض ثم يتم إجراء التخثير الكهربائي عند 40 واط ولكن تتراوح المعدلات من 30 إلى 400 واط. (99)

تُجرى الثقوب في قشرة المبيض بعمق 4–10 ملم وعرض 3 ملم. (98)

يرتبط عدد الثقوب بالقدرة اللاحقة على الحمل، حسب حالة قشرة المبيض عند كل مريضة حتى تحقق الفائدة المرجوّة. (107)

يجرى التثقيب عبر تنظير البطن (99)

1.4.3 المخاطر:

ينطوي تثقيب المبيضين على بعض المخاطر:

- تشكل الإلتصاقات الحوضية، النزف، الصمّة الغازية، استرواح الصدر، القصور المبيضي الباكر. (100-105-107)
- هناك خطر لحدوث حوادث كهربائية باستخدام التيّار أحادي القطب. (99)
- إصابة الأوعية الكبيرة اختلاط نادر والأكثر شيوعاً إصابة الأوعية الصغيرة في جدار البطن الأمامي عند إدخال إبرة فيرس Veress والمبزل (تروكار). (108)

1.4.4 الميّزات:

يتميز تثقيب المبيض بمعدلات أقل من متلازمة فرط استثارة المبيض والحمل المتعدد. (103-109) وتشمل مزايا هذا الإجراء أيضاً استخدامه كعلاج مفرد، على عكس العديد من التجارب لتحريض الإباضة. (100) وتشمل الفوائد الأخرى لهذه التقنية قلّة التكلفة. (105)

الدراسة العملية

2.1 مكان الدراسة:

مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي في دمشق – كلية الطب البشري – جامعة دمشق.

2.2 المدة الزمنية:

لمدة عام كامل بدءاً من تاريخ موافقة مجلس جامعة دمشق على مخطط البحث بتاريخ 2022/11/23.

2.3 حجم العينة المدروسة:

شملت العينة 32 سيدة من السيدات المراجعات عيادة العقم حسب معايير الإدخال والإستبعاد.

2.4 مجموعة الدراسة:

السيدات المراجعات العيادة النسائية وعيادة العقم بشكوى عقم بدئي.

2.5 تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية سريرية معشاة مضبوطة مستقبلية **Prospective Randomized**.

2.6 معايير الدراسة:

2.6.1 معايير القبول:

1. موافقة المريضة.
2. عقم بدئي بسبب اللاإباضة عند مرضى مبيض متعدد الكيسات.
3. العمر بين 20–40 سنة.
4. BMI بين 20–30 كلغ/م^2.
5. لا يوجد قصة عقم ذكري (السائل المنوي طبيعي).

2.6.2 معايير الإستبعاد:

1- الحمل.

2- وجود أسباب أخرى للعقم (انسداد البوقين، الأورام الليفية، الإندومتريوز، الأمراض الجهازية الغدية والقلبية والكبدية والكلوية).

3- جراحة سابقة على المبيضين.

4- السيدات بمبيض واحد.

2.7 أدوات البحث:

اعتمد في جمع البيانات على بيانات المريضة الموجودة ضمن استمارة الدراسة والّتي تمّ الحصول عليها من السيدة أو من ملفها الطبي.

2.8 خطوات العمل بالبحث:

بعد أخذ موافقة مجلس قسم التوليد وأمراض النساء ومجلس كلية الطّب البشري وجامعة دمشق على إجراء الدّراسة وأخذ موافقة الهيئة العامة لإدارة مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق على استعمال موارد الهيئة بما يخدم الخطّة البحثيّة أُجري ما يلي:

- تصميم استمارة الدراسة وعرضها على المريضة وأخذ موافقتها على المشاركة في الدراسة.
- اختيرت السيدات للدخول بالدراسة وذلك حسب معايير الإدخال ووزعنَّ على مجموعتين بشكل عشوائي بحيث المريضة الأولى تدخل في المجموعة الأولى والمريضة الثانية تدخل في المجموعة الثانية وهكذا...

بحيث:

- **المجموعة الأولى:** أُجري ثقبين في أحد المبيضين دون إجراء أي ثقب في المبيض الآخر.
- **المجموعة الثانية:** أُجري ثقبين في كل مبيض.

- في البداية أُخذت قصة سريرية مفصّلة من الزوجين
- نُفي العقم الذكري وذلك بإجراء تحليل سائل منوي عند الرجل.
- وأُجريت جميع التحاليل والإستقصاءات الضرورية ونُفيت الأسباب الأخرى للعقم حيث أُجري تعداد عام وصيغة وزمرة دموية، بول وراسب، سكر صيامي، بولة وكرياتينن وخمائر كبد، FSH، LH، تستوستيرون و AMH وصورة ظليلة للرحم والبوقين.
- أُجريت تحت التخدير العام 3 ثقوب ضمن البطن وعند الوصول للحوض عُزل الرحم والملحقات وُحقنت زرقة الميتلين عبر العنق وذلك لتحري نفوذية البوقين تحت الرؤية المباشرة.
- استقصي الحوض والأعضاء الحوضية لنفي الآفات الأخرى الّتي قد تسبب عقم مثل الإندومتريوز والأورام الليفية والإلتصاقات.
- بعد ذلك أُجري ثقبين في أحد المبيضين أو ثقبين في كل مبيض بواسطة التخثير الكهربائي الحراري (الكترود وحيد القطب).
- عزل المبيض ورفع بعيداً عن الأمعاء وأُجري التثقيب الحراري بإجراء ثقبين كل ثقب لمدة 4 ثوان باستطاعة 40 واط.
- أُجري تبريد للمبيض المثقب بغسله بمحلول رينغر لاكتات.
- نبقي 250 مل من محلول رينغر لاكتات ضمن الحوض بعد العمل الجراحي وذلك لتقليل خطر حدوث الإلتصاقات.
- توبعت المريضة بعد الإجراء بشكل دوري حيث تم تحرّي الدورات الطمثية وانتظامها، تحرّي الإباضة عن طريق الأمواج فوق الصوتية عبر المهبل، معايرة AMH، وحدوث الحمل.
- أُجري قياس لمستوى AMH قبل الإجراء وبعد الإجراء بأسبوع وبعد3 أشهر من الأجراء حيث تم قياسه في اليوم الثالث من الدورة الطمثية.

- بعد الإنتهاء من جمع البيانات أُدخلت إلى قاعدة البيانات وأُجري تحليل للبيانات باستخدام برنامج SPSS Version 26 واستُخلصت النتائج ونوقشت.

2.9 الإحصاء الوصفي:

درس فيه توزّع العينة حسب بعض المتغيرات الوصفية مستعملين الإحصاءات الوصفية والنسب المئوية والتكرارات للمتغيرات الإسمية والمتوسط الحسابي والتباين للمتغيرات الرقمية.

2.10 الإحصاء الإستدلالي:

-ستجمع البيانات على استبانة خاصة لكل مشارك، وستدخل على برنامج **Microsoft Excel 365**، ومن ثمَّ تصدر لإجراء التحليل الإحصائي إلى برنامج **IBM SPSS** النسخة 26.

-بالنسبة للصفات الديموغرافية، سيتم تلخيصها باستخدام المتوسّط والإنحراف المعياري للمتغيّرات المستمرّة، مع تمثيلها بيانياً بوساطة مخطط الأعمدة، أو بنسبة مئوية % للمتغيرات الكيفية، مع عرضها ضمن الجداول التكرارية.

-سيطُبق اختبار **Independent-sample T test** في اختبار العلاقة بين المتغيرات الكميّة، واختبار كاي مربع **Chi square**، في اختبار العلاقة بين المتغيرات الكيفية، لإثبات وجود أو عدم وجود اختلافات هامة إحصائياً، وسيعتمد في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى 0.05، وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

-وهكذا، فمن أجل أي قيمة ل **P-Value** أعلى من 0.05، سيعتبر الفرق المشاهد محض الصدفة، أو بتعبير أدق، غير دالّة إحصائياً، والعكس بالعكس، فإذا كانت قيمة ال **P-Value** أقل من 0.05، لا يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة، بل هو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة (أي أنه دال إحصائياً).

2.11 نتائج البحث:

شملت العينة 40 سيِّدة من السيدات المراجعات عيادة العقم بقصة عقم بدئي استُبعد منهنَّ 4 مريضات كان سبب العقم لديهنَّ غير اللاإباضة و4 مريضات لوجود جراحة سابقة على المبيض، لتشمل العيِّنة المدروسة 32 مريضة.

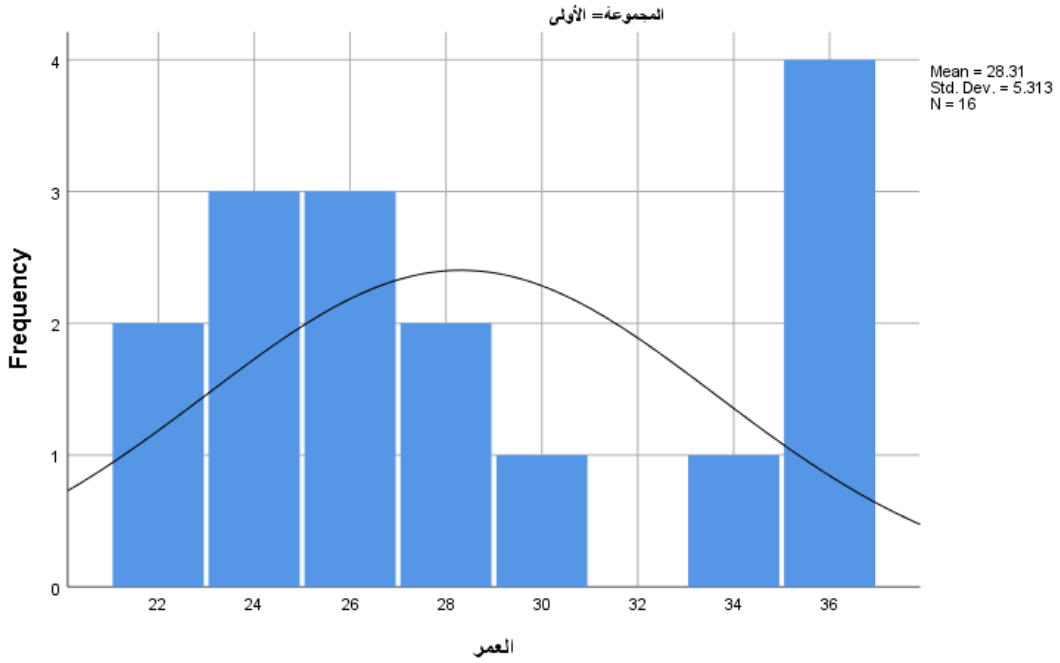
2.11.1 توزع المريضات حسب العمر:

تراوحت أعمار السيدات في مجموعة الدراسة بين 21–37 سنة، حيث بلغ المتوسط الحسابي للأعمار 29.5 سنة.

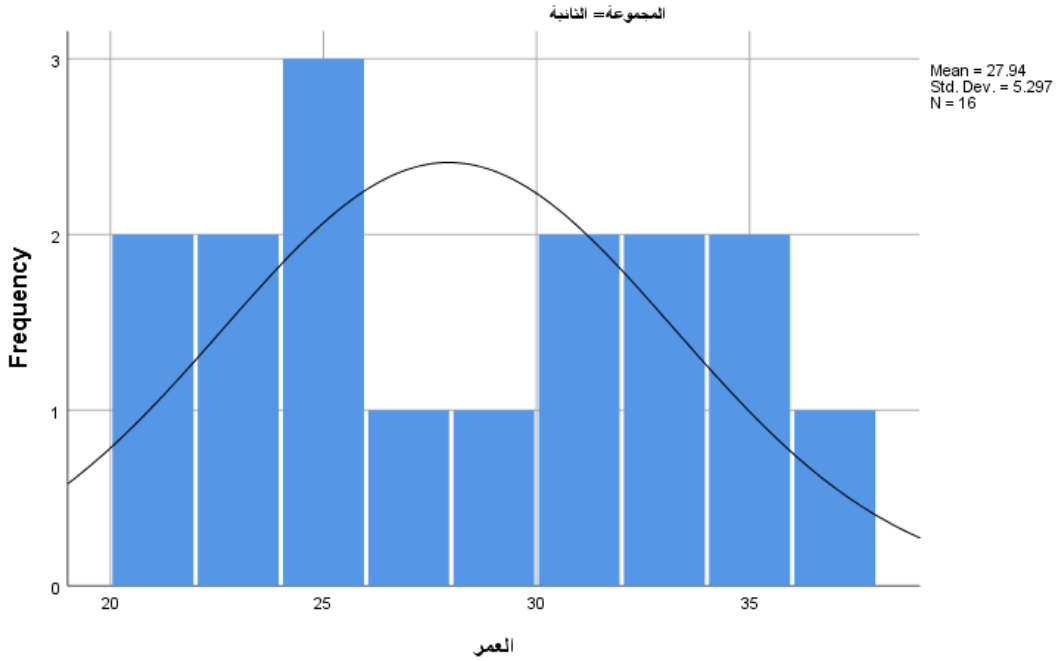
المجموعة الأولى: كان المتوسط الحسابي للأعمار في المجموعة الأولى 28.3 سنة، مع انحراف معياري ± 5.31.

المجموعة الثانية: كان المتوسط الحسابي للأعمار في المجموعة الأولى 27 سنة، مع انحراف معياري ± 5.29.

لدراسة كون العينة متجانسة بالنسبة للتوزّع العمري (كون التوزع يتبع المنحنى الطبيعي)، طبقنا اختبار Kolmogrov–Smirnov، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.26 =p؛ أي قيمة غير دالة إحصائياً، وعليه، فإنَّ التوزع العمري يتبع المنحنى الطبيعي في مجموعتي الدراسة.



المخطط البياني (1): يظهر توزع مرضى المجموعة الأولى حسب العمر.



المخطط البياني (2): يظهر توزع مرضى المجموعة الثانية حسب العمر.

طُبق اختبار Independent-samples t Test، لدراسة وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.12 =p؛ أي قيمة غير دالة إحصائياً، وعليه، نستنتج عدم وجود فرق مهم إحصائياً في التوزع العمري بين مجموعتي الدراسة.

2.11.2 توزع المريضات حسب قيمة مشعر BMI:

أجرينا حساب لمشعر كتلة الجسم بال(كغ/م^2)، حسب متغير كمّي مستمر، وفق المعادلة التالية:

مشعر الكتلة= الوزن/ الطول^2

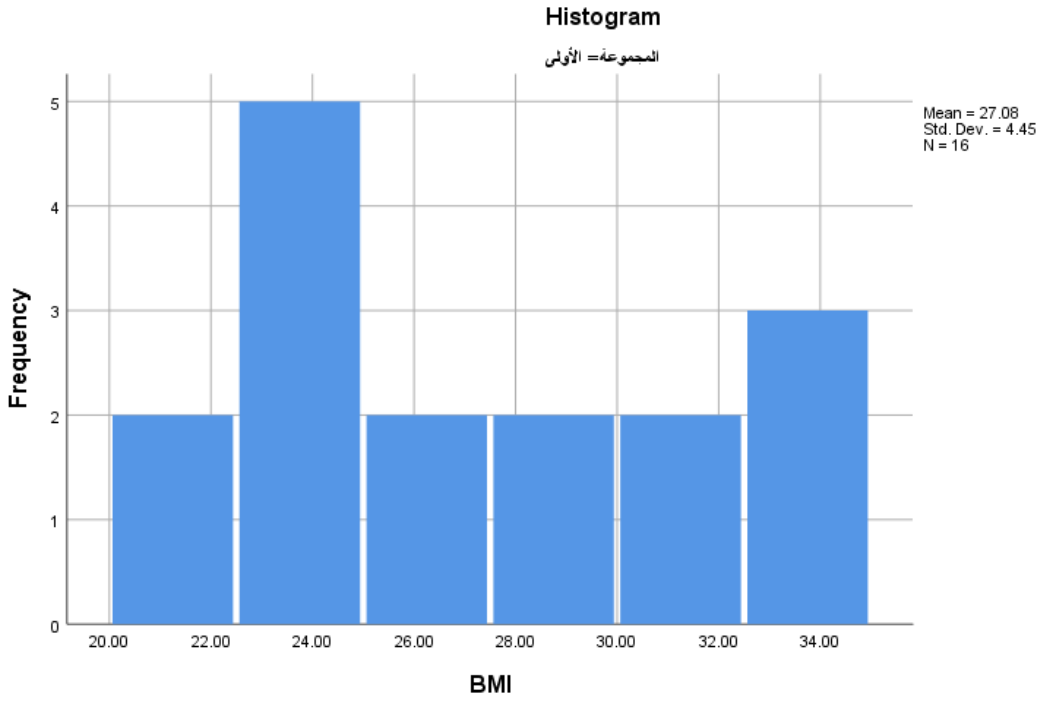
ووجدنا النتائج بالصورة التالية:

تراوحت القيم بين 20.5-33.2 كغ/م^2، وبلغ المتوسط الحسابي 25.05 كغ/م^2.

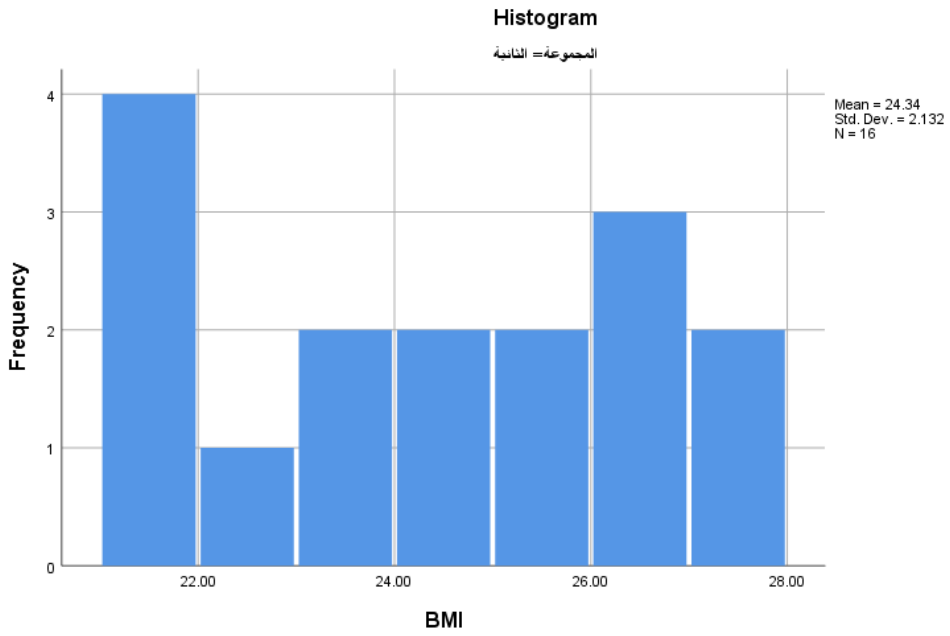
المجموعة الأولى: المتوسط الحسابي 25.85 كغ/م^2، والإنحراف المعياري يساوي ± 4.45.

المجموعة الثانية: المتوسط الحسابي 24.6 كغ/م^2، والإنحراف المعياري يساوي ± 2.13.

لدراسة كون العيّنة متجانسة بالنسبة لمشعر كتلة الجسم، طبقنا اختبار Kolmogrov-Smirnov، ووجدنا أنّ قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.13 =p؛ أي قيمة غير دالّة إحصائياً، وعليه، فإنَّ التوزع يتبع المنحنى الطبيعي في مجموعتي الدراسة.



المخطط البياني (3): يظهر توزع مرضى المجموعة الأولى حسب مشعر BMI.



المخطط البياني (4): يظهر توزع مرضى المجموعة الثانية حسب مشعر BMI.

طُبق اختبار Independent-samples t Test، لدراسة وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.18 =p؛ أي قيمة غير دالّة إحصائياً، وعليه، نستنتج عدم وجود فرق مهم إحصائياً بين مجموعتي الدراسة.

2.11.3 توزع المريضات حسب سن البلوغ:

كان متوسط زمن البلوغ لدى مريضات العينة بعمر 14.3 سنة.

بالمقارنة بين المجموعتين كانت النتائج كما يلي:

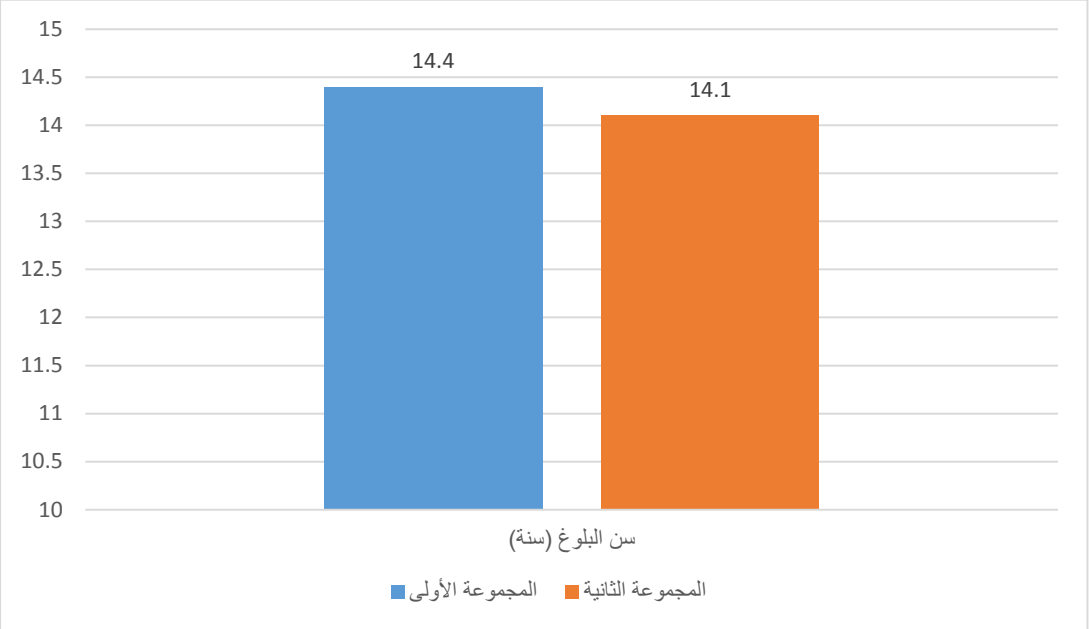
المجموعة الأولى: بلغ المتوسط الحسابي 14.4 سنة، والإنحراف المعياري يساوي ± 1.20.

المجموعة الثانية: بلغ المتوسط الحسابي 14.1 سنة، والإنحراف المعياري يساوي ± 1.00.

كانت قيمة P value=0.83>0.05، ما يدلُّ على عدم وجود أهمية إحصائية بين المجموعتين بالنسبة لمتوسط سن البلوغ عند مرضى العينة.

المجموعة	متوسط سن البلوغ	P value
المجموعة الأولى	14.4 سنة	0.83
المجموعة الثانية	14.1 سنة	

الجدول (2): توزع المرضى حسب متوسط سن البلوغ.



المخطط البياني (5): توزع المرضى حسب متوسط سن البلوغ.

2.11.4 توزع المريضات حسب مدة العقم:

بلغت مدة العقم عند النساء في عينة الدراسة بين 4.2–6 سنوات، مع متوسط حسابي يبلغ 5.1 سنة.

وبالمقارنة بين المجموعتين:

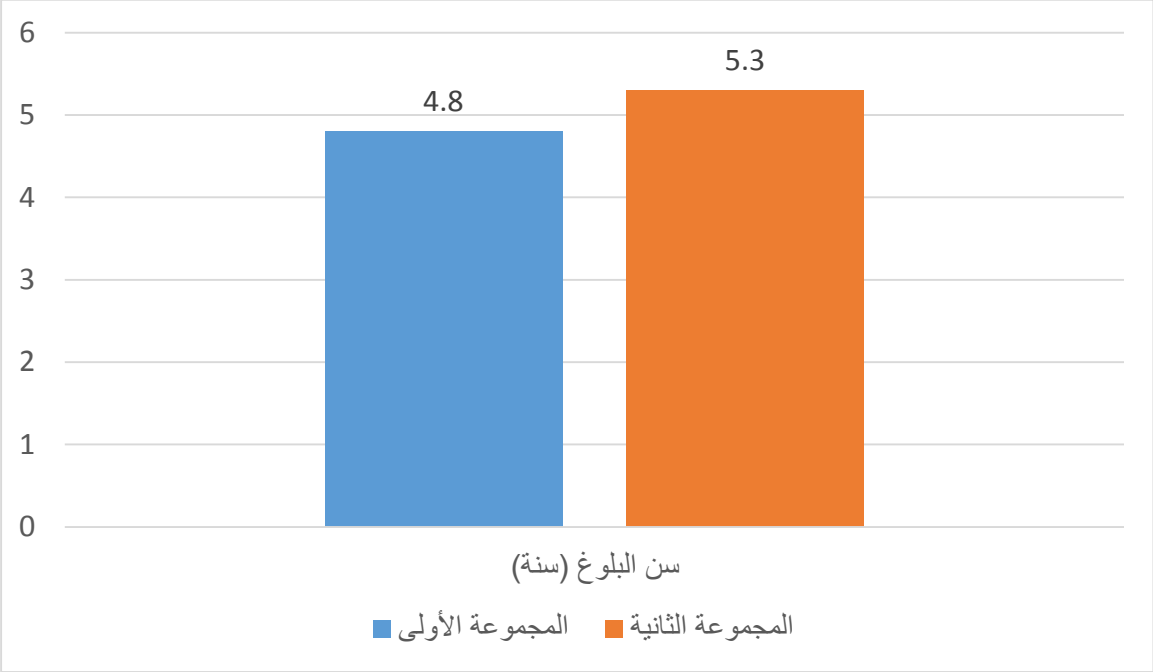
المجموعة الأولى: كان المتوسط الحسابي 4.8 سنة، والإنحراف المعياري يساوي ± 1.12.

المجموعة الثانية: كان المتوسط الحسابي 5.3 سنة، والإنحراف المعياري يساوي ± 1.49.

بلغت قيمة P value=0.66 ما يدلُّ على عدم وجود أهميَّة إحصائية بين المجموعتين بالنسبة لمدة العقم عند مرضى العينة.

المجموعة	متوسط مدة العقم	P value
المجموعة الأولى	4.8 سنة	0.66
المجموعة الثانية	5.3 سنة	

الجدول (3): توزع المرضى حسب متوسط مدة العقم.



المخطط البياني (6): توزع المرضى حسب متوسط مدة العقم.

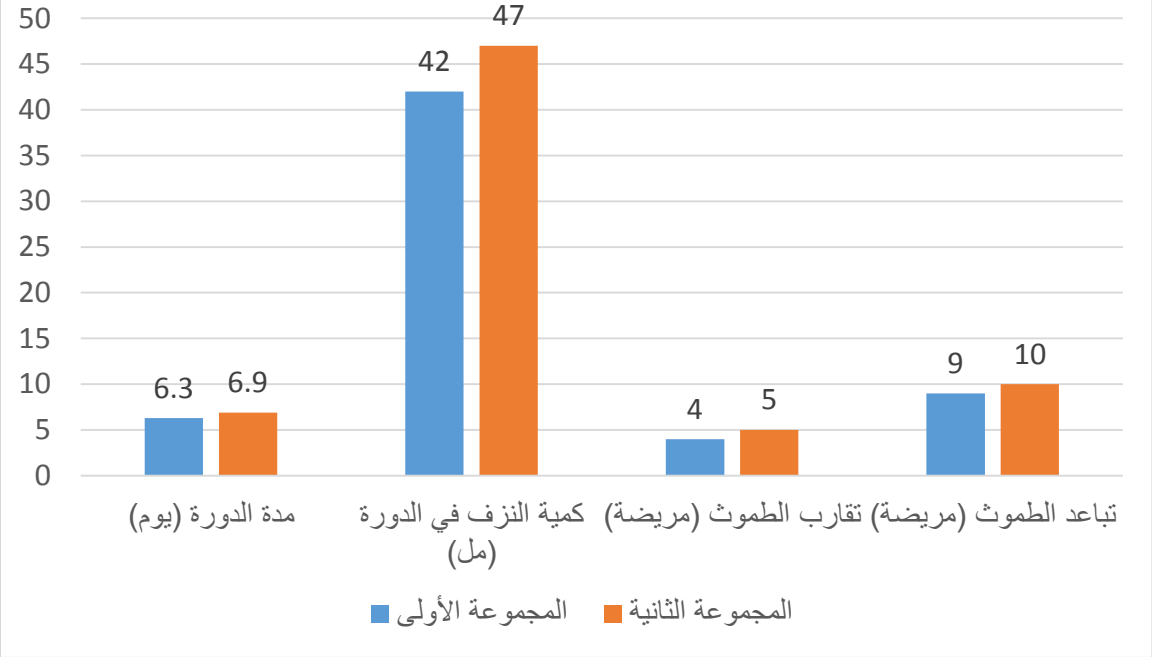
2.11.5 توزع المريضات حسب صفات الدورة الطمثية:

لوحظ أن مدة الدورة الطمثية عند مريضات العينة تراوحت بين بين 4–8 أيام وبلغ المتوسط 6.5 يوماً، وكانت كمية النزف في الدورة الطمثية بين 35–52 مل، ولوحظ أن 9 مريضاتٍ عانينَ من تقارب في الدورة الطمثية، و19 مريضة عانينَ من تباعد في الدورة الطمثية.

ويوضح الجدول التالي مقارنة بين المجموعتين الأولى والثانية من حيث صفات الدورة الطمثية (تم التعبير عن المتغيرات بقيمة المتوسط).

صفة الدورة الطمثية	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	P value
مدّة الدورة	6.3 يوماً	6.9 يوماً	0.57
كميّة النزف في الدورة	42 مل	47 مل	0.931
تقارب الطموث	4 مريضات	5 مريضات	0.07
تباعد الطموث	9 مريضات	10 مريضات	0.051

الجدول (4): توزع مريضات العينة حسب صفات الدورة الطمثية.



المخطط البياني (7): توزع المريضات حسب صفات الدورة الطمثية.

2.11.6 توزع المريضات حسب قيم AMH قبل وبعد التَّثقيب:

أُجري قياس لقيمة AMH قبل إجراء التثقيب حيث تراوحت القيمة بين 5.8–6.5 نانوغرام/مل، وبعد إجراء التثقيب بأسبوع أصبحت القيمة في المجموعة الأولى الّتي أُجري فيها التثقيب في مبيض واحد 4.5–5 نانوغرام/مل، وفي المجموعة الثانية الّتي أُجري فيها التثقيب في المبيضين معاً أصبحت القيمة 3.9–4.2

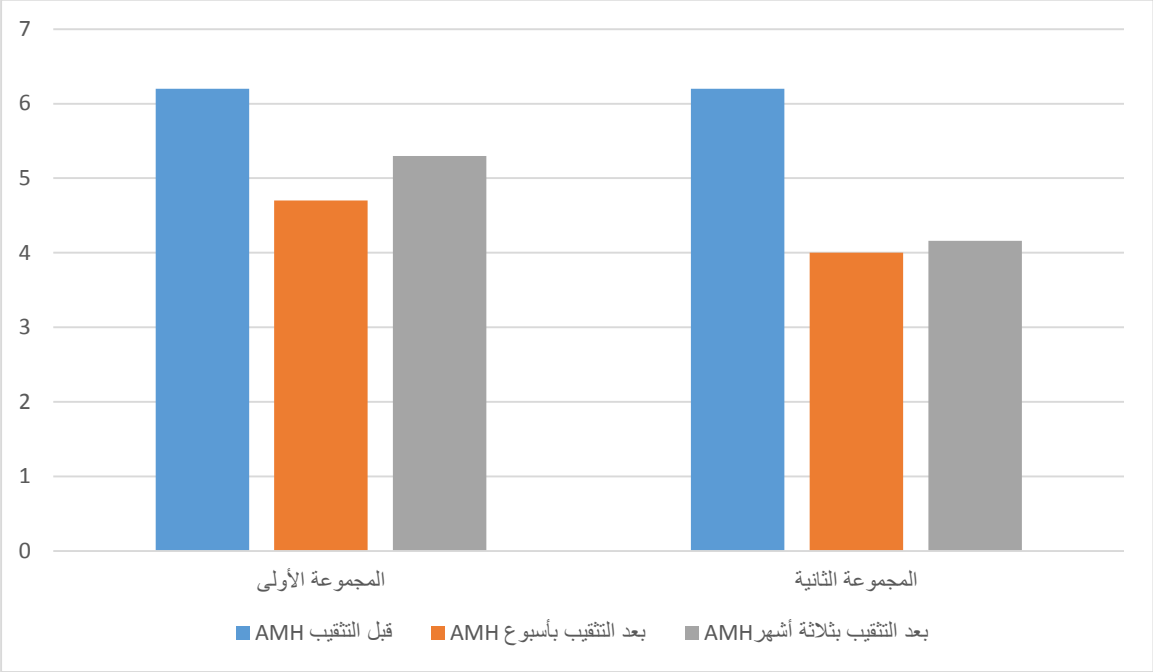
نانوغرام/مل، لتصبح القيمة بعد 3 أشهر من إجراء التثقيب في المجموعتين الأولى والثانية (4.9-5.5 نانوغرام/مل) (4-4.3 نانوغرام/مل)، على التّوالي.

نلاحظ أنَّ قيمة AMH بعد التثقيب بأسبوع أقل منها بعد التثقيب بثلاث أشهر وكليهما أقل من قيمته قبل التثقيب، ما يدل على انخفاض مخزون المبيض من الجريبات الصغيرة، كانت قيمة Pvalue=0.016<0.05 عند المقارنة بين قيمة AMH قبل التثقيب وبعده بأسبوع، ما يعني وجود فرق إحصائي هام، كما كانت قيمة P value= 0.35>0.05 عند المقارنة بين التثقيب بعد أسبوع وبعد ثلاث أشهر، ما يدل على عدم وجود فرق إحصائي هام بينهما.

سجلت قيمة P value= 0.02<0.05 بالمقارنة بين المجموعتين الأولى والثانية ما يشير إلى وجود فرق إحصائي هام بين المجموعتين، إذ نلاحظ أن قيم AMH في المجموعة الأولى كانت أعلى منها في المجموعة الثانية وهذا يدل إمكانية أكبر في حدوث الإباضة والحمل عند مرضى المجموعة الثانية، إذ أنّ القيم فيها كانت أقرب إلى القيم المثاليّة لمستوى AMH، كذلك الأمر بين المجموعتين بعد 3 أشهر حيث كانت قيمة P value= 0.026، أي أنَّ القيمة كانت ذات دلالة إحصائية هامة.

المجموعة	قيمة AMH قبل التثقيب (المتوسط)	قيمة AMH بعد أسبوع (المتوسط)	قيمة AMH بعد 3 أشهر (المتوسط)
المجموعة الأولى	6.5-5.8 نانوغرام/مل (6.2)	5-4.5 نانوغرام/مل (4.7)	5.5-4.9 نانوغرام/مل (5.3)
المجموعة الثانية		4.2-3.9 نانوغرام/مل (4)	4.3-4 نانوغرام/مل (4.16)

الجدول (5): يظهر قيم AMH قبل وبعد إجراء تثقيب المبيض عند مجموعتي الدراسة.



المخطط البياني (8): يظهر مقارنة متوسط قيم AMH قبل وبعد إجراء تثقيب المبيض عند مجموعتي الدراسة.

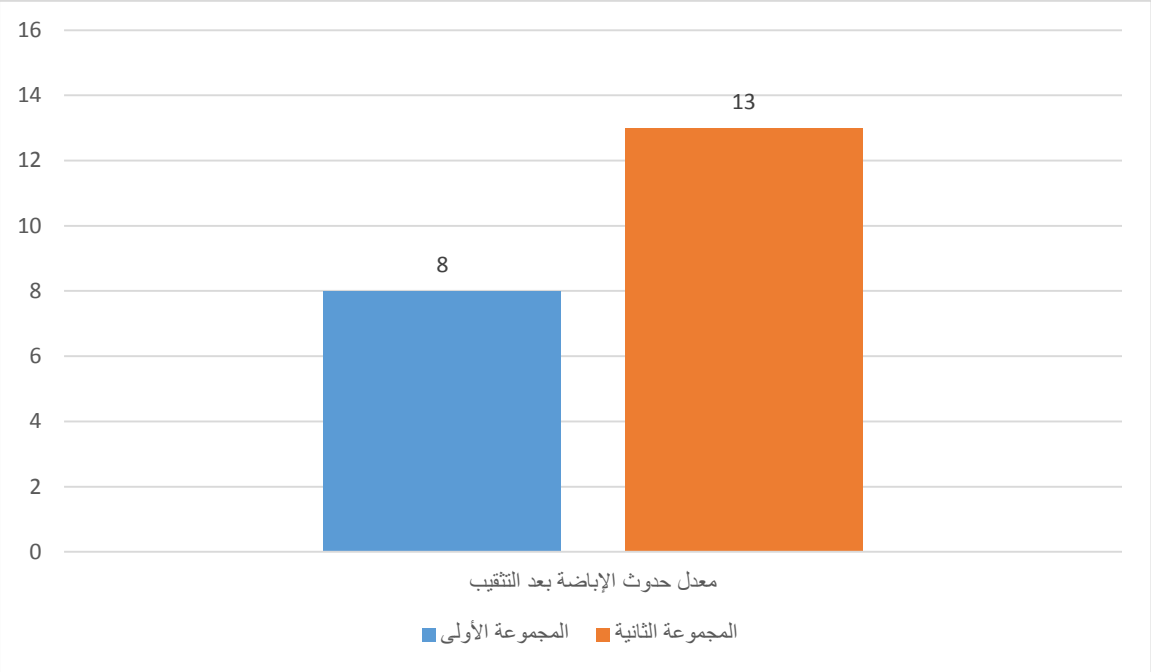
2.11.7 معدل حدوث الإباضة بعد التثقيب:

قُيِّمت المريضات بشكلٍ دوري بعد التثقيب لمراقبة حدوث الإباضة من خلال التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر المهبل، لوحظ حدوث الإباضة عند 21 مريضة (66%) من مريضات العينة، 13 مريضة (81.2%) منهنَّ من المجموعة الثانية، و8 مريضات (50%) من المجموعة الأولى.

كانت قيمة P value=0.037<0.05 بالمقارنة بين المجموعتين من حيث معدل حدوث الإباضة، ما يدل على وجود دلالة إحصائية هامة، حيث أنَّ معدّل الإباضة في مجموعة التثقيب في المبيضين (الثانية) أعلى منها عند المريضات في المجموعة الأولى والّتي أُجري فيها التثقيب في مبيض واحد فقط.

المجموعة	متوسط مدة العقم	P value
المجموعة الأولى	8 مريضة (50%)	0.037
المجموعة الثانية	13 مريضة (81%)	

الجدول (6): معدل حدوث الإباضة بعد التثقيب عند مجموعتي العينة.



المخطط البياني (9): معدّل حدوث الإباضة بعد التثقيب عند مجموعتي العينة.

2.11.8 دقّة قياس مستوى الهرمون المضاد لمولر في حدوث الإباضة بعد التثقيب:

طُبِّق اختبار منحنى تشغيل المستقبل receiver operating characteristic analysis (ROC)، لحساب حساسيّة ونوعيّة قياس مس

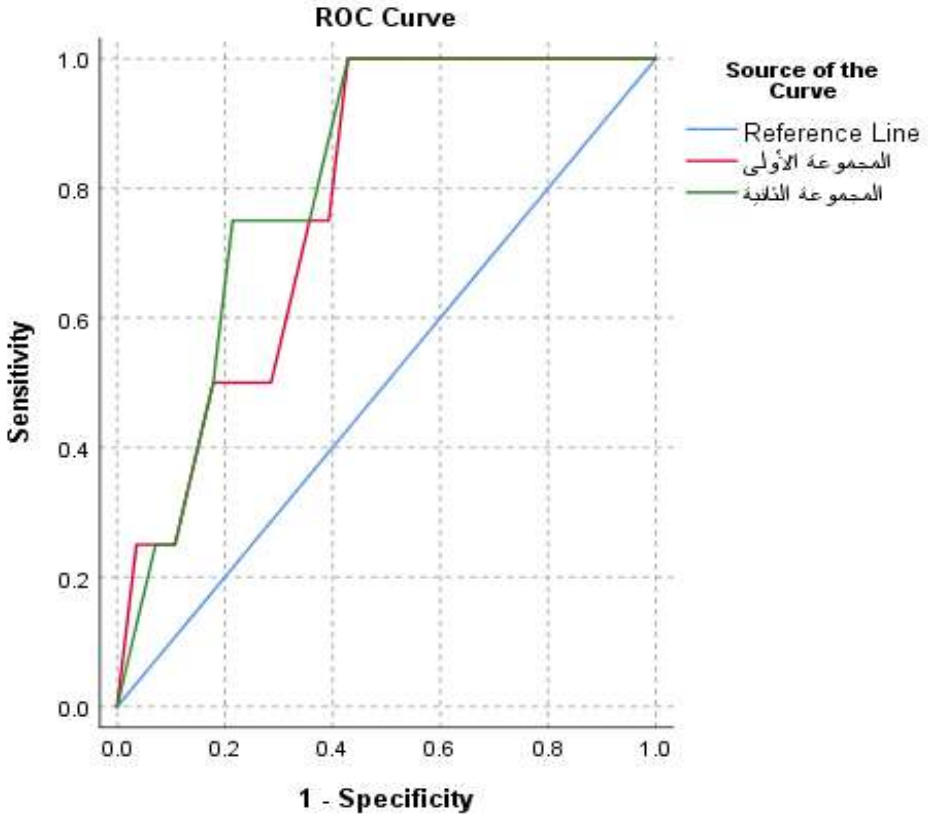
توى العامل المضاد لمولر، ودوره في توقع حدوث الإباضة، بالمقارنة مع المرضى الّذين حدثت لديهم الإباضة على التصوير الصدوي عبر المهبل، وكانت النتائج كالتالي:

بالمقارنة مع التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر المهبل في المجموعة الأولى: وجدنا أنّ مساحة المنطقة تحت المنحنى AUC تساوي 0.70 (قدرة متنبّؤية جيدة)، والقيمة الأعلى حساسية ونوعية (حساسية 74%، ونوعية 31%)، والقيمة التنبّؤية الإيجابية 72.3%، والقيمة التنبّؤية السلبية 35%، والدقّة التشخيصية 82%.

بالمقارنة مع التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر المهبل في المجموعة الثانية: وجدنا أنّ مساحة المنطقة تحت المنحنى AUC تساوي 0.88 (قدرة تنبّؤية عالية)، والقيمة الأعلى حساسية ونوعية (حساسية 81%، ونوعية 35%)، والقيمة التنبّؤية الإيجابية 83%، والقيمة التنبّؤية السلبية 43%، والدقّة التشخيصية 87.5%.

	الحساسية Sensitivity	النوعية Specificity	الدقّة Accuracy	القيمة التنبّؤية الإيجابية PPV	القيمة التنبّؤية السلبية NPV	المنطقة تحت المنحنى AUC
الأمواج فوق الصوتية عبر المهبل في المجموعة الأولى	%74	%31	%82	%72.3	%35	0.70
الأمواج فوق الصوتية عبر المهبل في المجموعة الثانية	%81	%35	%87.5	%83	%43	0.88

الجدول (7): يظهر نتائج اختبار ROC لقياس قيم AMH بين المجموعتين.



المخطط البياني (10): مخطط ROC لقياس قيم AMH بين المجموعتين

2.12 مقارنة مع الدراسات العالمية:

لمحة عن الدراسات العالمية:

1- دراسة El-Sayed:

Unilateral Versus Bilateral Laparoscopic Ovarian Drilling Using Thermal Dose Adjusted According to Ovarian Volume in CCResistant PCOS, A Randomized Study

أُجريت هذه الدراسة في مستشفى Zagazig university hospital في الهند، بين عامي 2015 و2017، شملت العينة 100 مريضة من المريضات المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات، قُسموا إلى مجموعتين:

شملت المجموعة الأولى 50 مريضة خضعنَ لتثقيب أحادي الجانب في المبيض الأيمن عبر تنظير البطن، وتكونت المجموعة الثانية من 50 مريضة خضعنَ لتثقيب مبيض ثنائي الجانب عبر تنظير البطن، وتوبع حدوث الإباضة عند المريضات بعد 6 أشهر من الإجراء.

توصل الباحث إلى أنَّ تثقيب المبيضين كان له نتائج أفضل على معدل حدوث الإباضة من تثقيب مبيض واحد.

2- دراسة Hossan:

Unilateral versus Bilateral Laparoscopic Ovarian Drilling in Clomiphene Citrate Resistant Polycystic Ovarian Syndrome in Minia Governate: Randomized Clinical Trial

أُجريت هذه الدراسة في مصر في مستشفى **Minia Maternity and Children University Hospital** عام 2020، شملت هذه الدراسة 110 مريضة من المريضات اللواتي لديهنَّ عقم ناجم عن متلازمة المبيض متعدد الكيسات، تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين الأولى فيها 55 مريضة خضعنَ لتثقيب مبيض أحادي الجانب عبر تنظير البطن، والمجموعة الثانية 55 مريضة خضعنَ لتثقيب مبيض ثنائي الجانب عبر تنظير البطن، وأُجري قياس لمستوى AMH ثالث أيام الدورة قبل تنظير البطن وبعد 6 أشهر من الإجراء، وتم تحرّي حدوث الإباضة بعد 3 أشهر و6 أشهر من التنظير.

وجد الباحث في هذه الدراسة أنَّ تثقيب المبيض عبر تنظير البطن طريقة فعّالة عند المرضى المصابين PCOS معنّد على الكلومفين سيترات، كما وجد أنَّ التثقيب أحادي الجانب له فعاليّة التثقيب ثنائي المبيض نفسها من حيث عودة الدورات الطمثية لطبيعتها، والإباضة ومعدل الحمل.

3- دراسة Amer:

The value of measuring anti-Mu¨ llerian hormone in women with anovulatory polycystic ovary syndrome undergoing laparoscopic ovarian diathermy.

شملت هذه الدراسة البريطانية 47 مريضة يعانين من عقم ناجم عن PCOS، أُجريت في عام 2009 على المرضى بين عامي 2002 و2006، هدف فيها **Amer** وزملاؤه لتقييم تأثير تثقيب المبيض عبر التنظير على مستوى AMH في الدوران قبل وبعد التثقيب وقام بمقارنة النتائج مع إعطاء الكلومفين سيترات كخط علاجي أول، شملت مجموعة التثقيب 29 مريضة، وقيس مستوى AMH قبل التثقيب وبعده بأسبوع و3 أشهر و6 أشهر.

توصل الباحث في هذه الدراسة إلى أن قيمة AMH قبل التثقيب يمكن اعتبارها قيمة تنبُّؤية جيدة لاستجابة المبيض على التثقيب والعلاج الدوائي.

4- دراسة Masroor:

Anti- mullerian hormone levels before and after ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: has this an effect on fertility?

أُجريت هذه الدراسة في إيران في مستشفى **Akbarabadi hospital** في عام 2020، تألفت العينة من 84 مريضة لديهنّ متلازمة المبيض متعدد الكيسات خضعن لتثقيب مبيض عبر تنظير البطن، وفي هذه الدراسة قورن مستوى AMH قبل وبعد التثقيب بأسبوع واحد.

وقد توصل الباحث في هذه الدراسة إلى أن قيمة AMH قبل العمل الجراحي يمكن أن تعتبر أداة مفيدة في توقع نتائج التثقيب عبر البطن.

الدراسة	حجم العينة	تاريخ الدراسة	البلد
دراستنا الحالية	32 مريضة	2023	سوريا
El-Sayed	100 مريضة	2017-2015	الهند
Hossan	110 مريضة	2020	مصر
Amer	47 مريضة (29 مريضة تثقيب)	2009	بريطانيا
Masroor	84 مريضة	2020	إيران

الجدول (8): مقارنة المعلومات الديموغرافية بين دراستنا الحالية والدراسات العالمية.

المتغير	دراستنا الحالية		El-Sayed		Hossan		Amer	Masroor
	A	B	A	B	A	B	مجموعة التثقيب	مجموعة التثقيب
العمر (سنة)	28.3	27	27.5	28.03	27.7	28.3	28.4	29.1
BMI(كغ/م^2)	25.8	24.6	---	---	28.9	29.4	26.9	26.3
مدة العقم	4.8	5.3	3.04	4.11	4.9	5.5	---	---

الجدول (9): مقارنة توزع المرضى حسب المتغيرات الوصفية بين دراستنا الحالية والدراسات العالمية.

بالمقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية نجد أن متوسط العمر متقارب، أي أن الفئات العمرية الّتي درست هي ذاتها تقريباً، كان مشعر **BMI** أعلى في دراسة **Hossan** ومتقارب مع باقي الدراسات، ومدة العقم عند مرضى العينة في دراستنا ودراسة **El-Sayed** و **Hossan** متقاربة أيضاً.

المتغير	دراستنا الحالية		Hossan		Amer	Masroor
	A	B	A	B	مجموعة التثقيب	
مستوى AMH قبل التثقيب	6.2		8.3	9.1	6.1	8.8
مستوى AMH بعد التثقيب بأسبوع	4.7	4	---	---	4.6	5.7
مستوى AMH بعد بثلاثة أشهر	5.3	4.16	---	---	4.3	---
مستوى AMH بعد بستة أشهر	---	---	7.9	6.8	4.6	---

الجدول (10): مقارنة قيم AMH وتغيراته قبل وبعد التثقيب في الدراسات العالمية.

اكتفى **El-Sayed** في دراسته بذكر عدم وجود أهمية إحصائية للفرق بين قيمتي AMH قبل وبعد التثقيب دون أن يذكر القيمة، اتفقت دراستنا مع النتائج في باقي الدراسات العالمية من حيث انخفاض قيمة AMH قبل وبعد التثقيب بشكل ملحوظ مع أفضلية للمجموعة الثانية الّتي أُجري فيها التثقيب ثنائي الجانب.

الدراسة	معدل حدوث الإباضة في المجموعة الأولى	معدل حدوث الإباضة في المجموعة الثانية
دراستنا الحالية	8 مريضات (%50)	13 مريضة (%81.2)
El-Sayed	26 مريضة (%54)	37 مريضة (%78)
Hossan	20 مريضة (%36.4)	22 مريضة (%40)
Amer	24 مريضة (%83)	

الجدول (11): مقارنة معدل حدوث الإباضة بين مجموعتي الدراسة مع الدراسات العالمية.

اتّفقت دراستنا مع دراسة **El-Sayed** حيث كان معدل حدوث الإباضة في المجموعة الثانية أعلى منه في المجموعة الأولى، كذلك الأمر مع دراسة **Hossan** رغم أنّ الفرق لم يكن كبيراً إلا أنّه أعلى في المجموعة الثانية، وأظهر **Amer** أن حدوث الإباضة في مجموعة التثقيب لديه كان 29/24 ما يدلُّ على أهمية التثقيب في حدوث الإباضة.

2.13 مناقشة النتائج:

شملت العينة 32 سيدة من السيدات المراجعات عيادة العقم بقصة عقم بدئي. تراوح عمر السيدات في مجموعة الدراسة بين 21-37 سنة، حيث بلغ المتوسط الحسابي للأعمار 29.5 سنة، مع عدم وجود فرق مهم إحصائياً في التوزع العمري بين مجموعتي الدراسة.

تراوحت القيم لمشعر كتلة الجسم بين 20.5–33.2 كغ/م^2، وبلغ المتوسط الحسابي 25.05 كغ/م^2، دون وجود فرق مهم إحصائياً في بين مجموعتي الدراسة.

كان متوسط زمن البلوغ لدى مريضات العينة بعمر 14.3 سنة، وبلغت متوسط مدة العقم عند النساء في عينة الدراسة 5.1 سنة.

لوحظ أن متوسط مدة الدورة الطمثية عند مريضات العينة 6.5 يوماً، وكانت كمية النزف في الدورة الطمثية بين 35–52 مل، ولوحظ أن 9 مريضات عانينَ من تقارب في الدورة الطمثية، و19 مريضة عانينَ من تباعد في الدورة الطمثية.

أُجري قياس لقيمة AMH قبل إجراء التثقيب حيث تراوحت القيمة بين 5.8–6.5 نانوغرام/مل، وبعد إجراء التثقيب بأسبوع أصبحت القيمة في المجموعة الأولى الّتي أُجري فيها التثقيب في مبيض واحد 4.5–5 نانوغرام/مل، وفي المجموعة الثانية الّتي أُجري فيها التثقيب في المبيضين معاً أصبحت القيمة 3.9–4.2 نانوغرام/مل، لتصبح القيمة بعد 3 أشهر من إجراء التثقيب في المجموعتين الأولى والثانية (4.9–5.5 نانوغرام/مل) (4–4.3 نانوغرام/مل)، على التوالي.

نلاحظ أنَّ قيمة AMH بعد التثقيب بأسبوع أقل منها بعد التثقيب بثلاث أشهر وكليهما أقل من قيمته قبل التثقيب، ما يدل على انخفاض مخزون المبيض من الجريبات الصغيرة، كان هناك فرق إحصائي هام عند المقارنة بين قيمة AMH قبل التثقيب وبعده بأسبوع، دون وجود فرق إحصائي هام بين التثقيب بعد أسبوع وبعد ثلاث أشهر.

بالمقارنة بين المجموعتين الأولى والثانية كان هناك فرق إحصائي هام، إذ نلاحظ أن قيم AMH في المجموعة الأولى كانت أعلى منها في المجموعة الثانية وهذا يدل إمكانيّة أكبر في حدوث الإباضة والحمل عند مرضى المجموعة الثانية، إذ أنّ القيم فيها كانت أقرب إلى القيم المثالية لمستوى AMH، كذلك الأمر بين المجموعتين بعد 3 أشهر.

لوحظ حدوث الإباضة عند 21 مريضة (66%) من مريضات العينة، 13 مريضة (81.2%) منهنَّ من المجموعة الثانية، و8 مريضاتٍ (50%) من المجموعة الأولى، ويمكن تفسير ذلك بأنَّ التثقيب في المبيضين أدّى إلى زيادة فرصة حدوث الإباضة بالمقارنة مع التثقيب في مبيض واحد.

عند تطبيق اختبار منحنى تشغيل المستقبل receiver operating characteristic analysis (ROC)، لحساب حساسية ونوعية قياس مستوى العامل المضاد لمولر، بالمقارنة مع المرضى الّذين حدثت لديهم الإباضة على التصوير الصدوي عبر المهبل، **في المجموعة الأولى:** القيمة الأعلى حساسية ونوعية (حساسية 74%، ونوعية 31%)، أي أن حساسية اختبار AMH في توقع حدوث الإباضة جيدة، والقيمة التنبّؤية الإيجابية 72.3% (جيدة)، والدقّة التشخيصية 82%، **وفي المجموعة الثانية:** القيمة الأعلى حساسية ونوعية (حساسية 81%، ونوعية 35%)، أي أن حساسية اختبار AMH في توقع حدوث الإباضة ممتازة، والقيمة التنبّؤية الإيجابية 83% (ممتازة) ، والدقّة التشخيصية 87.5%.

إنّ الإختلاف بين المجموعتين يدلُّ على أهمية قياس مستوى AMH قبل وبعد التثقيب في معرفة نتائج التثقيب على حدوث الإباضة من جهة، وعلى أفضلية التثقيب ثنائي الجانب على تثقيب مبيض واحد فقط.

2.14 الاستنتاجات:

1- إنَّ قياس مستوى AMH قبل وبعد التثقيب له أهمية كبيرة في معرفة نتائج التثقيب وتوقع حدوث الإباضة.

2- يتفوق تثقيب كلا المبيضين على تثقيب مبيض واحد من حيث معدل حدوث الإباضة.

2.15 صعوبات البحث:

1- الحاجة لمعايرة تركيز الهرمون المضاد لمولر عدة مرات.

2- العيِّنة صغيرة نسبياً وبحاجة لإجراء دراسة أكبر.

3- الدراسة وحيدة المركز وبالتالي فهي لا تشمل فئات المجتمع كافة.

2.16 التوصيات:

1- إجراء قياس لمستوى AMH قبل وبعد العلاج بتثقيب المبيض.

2- إجراء تثقيب ثنائي الجانب عند المريضات اللواتي من الممكن إجراؤه لديهنّ.

المراجع

1-Vander M and Christine B. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clinical Biochemisttry, 2018; 62:2-10.

2-Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008; 90:S60.

3-Tabong PT, Adongo PB. Infertility and childlessness: a qualitative study of the experiences of infertile couples in North Ghana. BMC Pregnancy Childbirth. 2013;13:72–72

4-Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. Obstet Gynecol. 2019 Jun;133(6):e377-e384.

5-Cleveland Clinic medical professional. (2023, April 19). Infertility: Causes & Treatment. Cleveland Clinic. https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16083-infertility#:~text=Infertility%20is%20a%20condition%20where,sperm%20count%20or%20low%20testosterone

6-American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. Fertil Steril 2014; 101:633

7-Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal

phase: observations on analysis of the normal range. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 288:7.

8-Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. BJOG 2001; 108:822

9-Bauman JE. Basal body temperature: unreliable method of ovulation detection. Fertil Steril 1981; 36:729

10- Practi)Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, et al. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. Am J Obstet Gynecol 1999;181:952-7

11- Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1992;820:1-111.

12- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility. Fertil Steril. 2008 Nov;90(5 Suppl):S1-6.

13- Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. Br Med J (Clin Res Ed). 1984 Jan 07;288(6410):7-9.

14- Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, Hlastala S, Ringham R, Krohn MA. Recovery of ovarian activity Bankowski B. Anatomy of the female pelvis.

In:" The Johns Hopkins manaual of gynecology and obstetrics". Ed: Bankowski B, Amy E, Nicholas C, Harlod E, Edward E. Pub: Lippincott and Wilkins. 2002; 108-114.

15- Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, et al. Which follicles make the most anti-mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. Mol Hum Reprod. 2013;19(8):519-527.

16- te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BC. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. Mol Cell Endocrinol. 1998;145(1-2):67-73.

17- Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-mullerian hormone in women. Hum Reprod Update. 2014;20(3):370-385.

18- Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. Reprod Biol Endocrinol. 2011;9:23.

19- Findlay JK, Hutt KJ, Hickey M, Anderson RA. What is the "ovarian reserve"? Fertil Steril. 2015;103(3):628-630.

20- Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, et al. Serum anti mullerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice. Endocrinology. 2006;147(7):3228-3234.

21- Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primor dial follicle number. Fertil Steril. 2011;95(1):170-175.

22- von Wolff M, Roumet M, Stute P, Liebenthron J. Serum anti-mullerian hormone (AMH) concentration has limited prognostic value for density of primordial and primary follicles, questioning it as an accurate parameter for the ovarian reserve. Maturitas. 2020;134:34-40.

23- Liebenthron J, Reinsberg J, van der Ven K, Saenger N, Kruessel JS, von Wolff M. Serum anti-müllerian hormone concentration and follicle density throughout reproductive life and in different diseases-implications in fertility preservation. Hum Reprod. 2019;34(12):2513-2522.

24- Sermondade N, Sonigo C, Sifer C, et al. Serum antimüllerian hormone is associated with the number of oocytes matured in vitro and with primordial follicle density in candidates for fertility preservation. Fertil Steril. 2019;111(2):357-362.

25- Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-müllerian hormone from concep tion to menopause. PLoS One. 2011;6(7):e22024.

26- Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ran ging from infancy to adulthood. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4650-4655.

27- Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. PLoS One. 2010;5(1):e8772.

28- Du X, Ding T, Zhang H, et al. Age-specific normal reference range for serum anti-müllerian hormone in healthy Chinese Han women: a nationwide population-based study. Reprod Sci. 2016;23(8):1019-1027.

29- Okunola OT, Ajenifuja OK, Loto MO, et al. Age-specific nomo grams for follicle stimulating hormone and anti-mullerian hormone: a pilot study in Ile-Ife, Nigeria. Int J Reprod Biomed (Yazd). 2016;14(12):777-782.

30- Tehrani FR, Mansournia MA, Solaymani-Dodaran M, Azizi F. Age-specific serum anti-müllerian hormone levels: esti mates from a large population-based sample. Climacteric. 2014;17(5):591-597.

31- Nelson SM, Messow MC, McConnachie A, et al. External val idation of nomogram for the decline in serum anti-müllerian hormone in women: a population study of 15 834 infertility patients. Reprod Biomed Online. 2011;23(2):204-206.

32- Nelson SM, Messow MC, Wallace AM, Fleming R, McConnachie A. Nomogram for the decline in serum antimullerian hormone: a population study of 9601 infertility patients. Fertil Steril. 2011;95:736-741.

33- Bozdag G, Calis P, Zengin D, Tanacan A, Karahan S. Age re lated normogram for antral follicle count in general population and comparison with previous studies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;206:120-124.

34- Loy SL, Cheung YB, Fortier MV, et al. Age-related nomo grams for antral follicle count and anti-mullerian hormone for subfertile Chinese women in Singapore. PLoS One. 2017;12(12):e0189830.

35- Nelson SM, Aijun S, Ling Q, et al. Ethnic discordance in serum anti-müllerian hormone in healthy women: a popula tion study from China and Europe. Reprod Biomed Online. 2020;40(3):461-467.

36- Bleil ME, Gregorich SE, Adler NE, Sternfeld B, Rosen MP, Cedars MI. Race/ethnic disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ ethnic groups of healthy, regularly cycling women. Fertil Steril. 2014;101(1):199-207.

37- Schuh-Huerta SM, Johnson NA, Rosen MP, Sternfeld B, Cedars MI, Reijo Pera RA. Genetic variants and environmental factors associated with hormonal markers of ovarian reserve in Caucasian and African American women. Hum Reprod. 2012;27(2):594-608.

38- Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y. Stable serum levels of anti-müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. Hum Reprod. 2007;22(7):1837-1840.

39- Gorkem U, Togrul C. Is there a need to alter the timing of anti müllerian hormone measurement during the menstrual cycle? Geburtshilfe Frauenheilkd. 2019;79(7):731-737.

40- Lambert-Messerlian G, Plante B, Eklund EE, Raker C, Moore RG. Levels of antimullerian hormone in serum during the normal menstrual cycle. Fertil Steril. 2016;105:208-213 e201.

41- Melado L, Lawrenz B, Sibal J, et al. Anti-müllerian hormone during natural cycle presents significant intra and intercycle variations when measured with fully automated assay. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:686.

42- Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. Reprod Biomed Online. 2012;24(6):664-669.

43- Bungum L, Tagevi J, Jokubkiene L, et al. The impact of the biological variability or assay performance on AMH measure ments: a prospective cohort study with AMH tested on three analytical assay-platforms. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:603

44- Balasch J, Gratacós E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. Fetal Diagn Ther. 2011;29(4):263-273.

45- Depmann M, Eijkemans MJC, Broer SL, et al. Does AMH relate to timing of menopause? Results of an individual patient data meta- analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:3593-3600.

46- Kim C, Slaughter JC, Wang ET, et al. Anti-müllerian hormone, follicle stimulating hormone, antral follicle count, and risk of menopause within 5 years. Maturitas. 2017;102:18-25.

47- Finkelstein JS, Lee H, Karlamangla A, et al. Antimullerian hormone and impending menopause in late reproductive age: the study of women's health across the nation. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:1862-1871.

48- Bertone-Johnson ER, Manson JE, Purdue-Smithe AC, et al. Anti-müllerian hormone levels and incidence of early natural menopause in a prospective study. Hum Reprod. 2018;33(6):1175-1182.

49- de Kat AC, van der Schouw YT, Eijkemans MJ, et al. Back to the basics of ovarian aging: a population-based study on longitudinal anti-müllerian hormone decline. BMC Med. 2016;14(1):151.

50- de Kat AC, van der Schouw YT, Eijkemans MJC, Broer SL, Verschuren WMM, Broekmans FJM. Can menopause prediction be improved with multiple AMH measurements? Results from the prospective Doetinchem cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(11):5024-5031.

51- Ramezani Tehrani F, Bidhendi Yarandi R, Solaymani-Dodaran M, Tohidi M, Firouzi F, Azizi F. Improving prediction of age at menopause using multiple anti-mullerian hormone measurements: the Tehran lipid-glucose study. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:1589-1598.

52- Gohari MR, Ramezani Tehrani F, Chenouri S, Solaymani Dodaran M, Azizi F. Individualized predictions of time to menopause using multiple measurements of antimüllerian hormone. Menopause. 2016;23(8):839-845.

53- Alper MM, Fauser BC. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? Reprod Biomed Online. 2017;34(4):345-353.

54- Broer SL, Dolleman M, van Disseldorp J, et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. Fertil Steril. 2013;100:420-429 e427.

55- Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al.; IMPORT study group. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. Hum Reprod Update. 2013;19(1):26-36.

56- Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). Cochrane Database Syst Rev. 2018;2:CD012693.

57- Friis Petersen J, Lokkegaard E, Andersen LF, et al. A randomized controlled trial of AMH-based individualized FSH dosing in a GnRH antagonist protocol for IVF. Hum Reprod Open. 2019;2019:hoz003.

58- Bankowski B. Anatomy of the female pelvis. In:" The Johns Hopkins manaual of gynecology and obstetrics". Ed: Bankowski B, Amy E, Nicholas C, Harlod E, Edward E. Pub: Lippincott and Wilkins. 2002; 108-114.

59- Speroff L, Glass H and Kase N. The ovary: embryology and development. In:" Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (6th Ed.)". Pub: Lippincot Williams and Wilkins, 1999:46-51.

60- Morphological changes in the human ovary throughout life. Nicosia SV. In: Serra GB, ed. The Ovary. New York: Raven Press, 1983: 57 – 81.

61- The development, structure and function of the female pelvic organs in childhood. Pryse-Davies J. Clin Obstet Gynaecol 1974, 1: 483 – 508.

62- The normal ovary of childhood. Valdes-Dapena MA. Ann N Y Acad Sci 1967, 142: 597 – 613.

63- Ovarian volume related to age. Pavlik EJ, Depriest PD, Gallion HH, et al. Gynecol Oncol 2000, 77: 410 – 412.

64- Structural variations in the adult ovary. Clinical significance. Boss JH, Scully RE, Wegner KH, Cohen RB. Obstet Gynecol 1965, 25: 747 – 764.

65- Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K and Cunningham F. Polycystic ovarian syndrome and hyperandrogenism. In:" Williams Gynecology". Ed: Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K. Pub: McGrow-Hill, Inc. 2008:779-815.

66- Aitken RJ, Baker MA, Doncel GF, Matzuk MM, Mauck CK and Harper MJK. As the world grows: Contraception in the 21st century. J Clin Invest. 2008;118(4):1330-43.

67- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2018; 110:364.

68- Boyle JA, Cunningham J, O'Dea K, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. Med J Aust 2012; 196:62.

69- Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. Endocrinology 2004; 145:799.

70- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Endocr Rev 2016; 37:467

71- Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. Fertil Steril 2001; 75:53.

72- Bulent Y, Sheila B, Keslie W, et al. Visually scoring hirsutism. Human Reproduction Update.2010 ;16(1): 51–64.

73- Dias A, American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, et al. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Pediatrics 2006; 118:2245.

74- van Hooff M, Voorhorst F, Kaptein M, et al. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. Hum Reprod 2004; 19:383.

75- Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2001; 16:1255.

76- Kathryn S. Acanthosis nigricans. Uptodate 21,2. 2013.last update Mar 20,2012.

77- Grundy S, Brewer H, Cleeman J, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109:433.

78- Balen A, Laven J, Tan S,et al . Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update. 2003 Nov-Dec;9(6):505-14

79- Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Jan;60(1):1-17

80- Madnani N, Khan K, Chauhan P, et al. Polycystic ovarian syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013 Apr 19;79(3):310-321

81- Cho LW, Jayagopal V, Kilpatrick ES, et al. The LH/FSH ratio has little use in diagnosing polycystic ovarian syndrome. Ann Clin Biochem. 2006 May;43(Pt 3):217-9. (Abstract)

82- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:4565.

83- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19:41.

84- Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Polycystic Ovary Syndrome (Current Issues in Endocrinology and Metabolism), Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE (Eds), Blackwell Scientific Inc., Boston 1992. p.377.

85- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 2009; 91:456.

86- NIH. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Resources. http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/resources.aspx (Accessed on March 19, 2013).

87- Chang RJ. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(3):713-7.

88- Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. Clin Med Res. 2004;2(1):13-27.

89- Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L and Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. Hum Reprod Update. 2004;10(3):267-80.

90- Vause TD, Cheung AP, Sierra S, Claman P, Graham J, Guillemin JA, Lapensée L, Steward S and Wong BC. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Can. 2010;32(5):495-502.

91- Neveu N, Granger L, St-Michel P and Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2007;87(1):113-20.

92- Moll E, Korevaar JC, Bossuyt PMM and Van Der Veen F. Does adding metformin to clomifene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with polycystic ovary syndrome? Hum Reprod. 2008;23(8):1830-4.

93- Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A and Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. Fertil Steril. 2006;86(5):1447-51.

94- Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2014; 371:119.

95- Kelly AC, Jewelewicz R. Alternate regimens for ovulation induction in polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1990; 54:195.

96- White DM, Polson DW, Kiddy D, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:3821.

97- Gill S, Taylor AE, Martin KA, et al. Specific factors predict the response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:2428.

98- Mitra, Subarna; Nayak, Prasanta Kumar; Agrawal, Sarita (2015-01-01). "Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome" Journal of Natural Science, Biology, and Medicine. 6 (1): 40- 48.

99- . Fernandez, H.; Morin-Surruca, M.; Torre, A.; Faivre, E.; Deffieux, X.; Gervaise, A. (2011). "Review: Ovarian drilling for surgical treatment of

polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review" Reproductive Biomedicine Online. 22 (6): 556–568.

100- Berger, Joshua J.; Bates, G. Wright (2014-01-01). "Optimal management of subfertility in polycystic ovary syndrome" . International Journal of Women's Health. 6: 613–621.

101- Portuondo, J. A.; Melchor, J. C.; Neyro, J. L.; Alegre, A. (1984-07-01). "Periovarian adhesions following ovarian wedge resection or laparoscopic biopsy". Endoscopy. 16 (4): 143–145.

102- Ndefo, Uche Anadu; Eaton, Angie; Green, Monica Robinson (2013-06-01). "Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches" . Pharmacy and Therapeutics. 38 (6): 336–355.

103- Farquhar, Cindy; Brown, Julie; Marjoribanks, Jane (2012-06-13). "Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome". The Cochrane Database of Systematic Reviews (6): CD001122.

104- Bosteels, J.; Weyers, S.; Mathieu, C.; Mol, B. W.; D'Hooghe, T. (2010-01- 01). "The effectiveness of reproductive surgery in the treatment of female infertility: facts, views and vision". Facts, Views & Vision in ObGyn. 2 (4): 232–252.

105- Lebbi, Issam; Ben Temime, Riadh; Fadhlaoui, Anis; Feki, Anis (2015-01- 01). "Ovarian Drilling in PCOS: Is it Really Useful?") . Frontiers in Surgery. 2: 30.

106- Daniell, James F.; Miller, Wayne (1989). "Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization". Fertility and Sterility. 51 (2): 232–236.

107- Hoffman, Barbara (2012). Williams gynecology. New York: McGraw-Hill Medical.

108- Ateş, Seda; Şevket, Osman; Özsoy, Bestami; Zebitay, Ali Galip; Kan, Atilla (2014). (PDF). Haseki Tıp Bülteni. 52 (2): 120–122.. Archived from the Original (PDF) on 2017-08-08. Retrieved 2017-05-01.

109- Eftekhar, Maryam; Deghani Firoozabadi, Razieh; Khani, Parisa; Ziaei Bideh, Ehsan; Forghani, Hosein (2016-04-01).

الملاحق

Abstract

Background: The rates of pregnancy and childbirth are comparable in cases of ovarian puncture for induction with gonadotropins. However, what sets ovarian puncture by laparoscopy apart is the occurrence of ovulation of a single egg, the reduced need for intensive monitoring compared to the use of gonadotropins, and the cost-effectiveness. Serum levels of anti-Müllerian hormone (AMH) can serve as a predictive measure for potential damage to the ovarian reserve resulting from transabdominal laparoscopic puncture.

Objective: This study aims to investigate the impact of ovarian puncture by laparoscopy on ovarian reserve by examining changes in serum concentrations of AMH before and after the procedure. Additionally, the study seeks to compare the effects of unilateral and bilateral ovarian puncture.

Materials and Methods: Following the necessary approvals, women meeting the predefined entry criteria were randomly assigned to two groups. In the first group, two punctures were performed in one ovary, while no puncture was conducted in the other ovary. In the second group, two punctures were performed in each ovary under anesthesia, resulting in a total of three abdominal punctures. Subsequently, the fallopian tube permeability was assessed through the injection of Mitlin blue via the cervix under direct visualization. Thermal electrocoagulation (unipolar electrode) was

employed to carry out either a single puncture in one ovary or two punctures in each ovary. The patients were regularly monitored following the procedure, with evaluation of menstrual cycles, ovulation detection via transvaginal ultrasound, calibration of AMH, assessment of pregnancy occurrence, and measurement of AMH levels before the procedure as well as at 1 week and 3 months post-procedure, aligned with the third day of the menstrual cycle.

Results: The study sample consisted of 32 women, with an average age of 29.5 years. The body mass index values ranged from 20.5 to 33.2 kg/m2. Before the puncture procedure, the AMH value ranged between 5.8 and 6.5 ng/ml. One week following the procedure, in the first group, the AMH value shifted to 4.5-5 ng/ml, while in the second group, it ranged from 3.9 to 4.2 ng/ml. Consequently, the AMH value at 3 months post-procedure for the first and second groups became 4.9-5.5 ng/ml and 4-4.3 ng/ml, respectively. Observations indicated ovulation in 21 (66%) of the patients in the sample, with 13 (81.2%) belonging to the second group and 8 (50%) to the first group. Upon conducting receiver operating characteristic curve (ROC) analysis, the first group yielded a value with the highest sensitivity and specificity (sensitivity: 74%, specificity: 31%), a positive predictive value of 72.3%, and a diagnostic accuracy of 82%. In the second group, the highest sensitivity and specificity were obtained with a value of 81% and 35%, respectively. The positive predictive value for this group was 83%, and the diagnostic accuracy reached 87.5%.

Conclusions: Measurement of AMH levels before and after puncture proves to be of significant importance in understanding the outcomes of the procedure and predicting the occurrence of ovulation. Puncturing both ovaries outperforms puncturing a single ovary in terms of the ovulation rate.

Keywords: infertility, polycystic ovary, laparoscopic ovarian puncture, anti-Mullerian hormone.

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology Diseases

Effects of laparoscopic ovarian drilling on anti mullerian hormone in infertile women with polycystic ovary

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of theRequirements for the Specialized Higher Studies Certificate inObstetrics and Gynecology

By
Dr. Fadi Alhalak

Supervisor
Prof. Dr. Haitham Abbassi

2024