الفصل العاشر

المهارة في تقنيات الإخصاب المساعدة

The ART of assisted reproductive Technologies (ART)

• دانيل ر. قراو

مقدمة

Introduction

منذ عقدين من الزمن فقط بدأ الأطباء والعلماء بالعمل على الأمشاج البشرية بغرض علاج العقم. إن التعامل خارجياً مع الأمشاج عند الحيوانات السفلية قد عمل لعقود عديدة في عالم الطب البيطري، لكن يظهر أن الأمشاج البشرية تحتاج لعناية فائقة في كلا من المعامل المخبرية والفكر الأخلاقي. أول مولود في الإخصاب خارج الجسم (IVF) حدث بعد سنوات من الجهد والتصميم من قبل الوالدين وفريق من الأطباء والعلماء ونتج عنه ولادة لويس براون في إنجلترا في عام ١٩٧٨م. الشوق والاهتمام لهذا الإنجاز البارز التي انتقل بسرعة إلى كل أنحاء العالم، بعد ٢٠ سنة فقط ولد مئات الآلاف من الأطفال إلى بيوت ملأها الحب باستخدام تقنية IVF. إن أنظمة هذه التقنية أكثر صرامة من أي مجال في الطب. يدار التسجيل IVF في الولايات المتحدة الأمريكية وكندا من خلال الجمعية الأمريكية للطب التناسلي الذي ذكر في عام ١٩٩٤م بأن هناك ٣٩,٣٩٠ دورة استخدمت تقنيات الإخصاب المساعدة (ART) لـ ٩,٥٧٣ أم ولدت (تقنية

الإخصاب المساعدة ١٩٩٦). بالإضافة هناك ١,٠٨٥ حالة ولادة لأمهات استخدمت الأجنة المجمدة من دورات ART السابقة. إن إنجاز IVF يتطلب فريق من الأطباء والعلماء المتمكنين جيداً في العلم الفسيلوجي للجهاز التناسلي الأنثوي والعلم البيولوجي للأمشاج. من الناحية السريرية يعلم الأزواج أو الشركاء باستخدام حقن أدوية القونادوتروبين، مثل هذه الأدوية عندما تتعاطاها المرأة تنمو عدة بويضات، بعد المراقبة الجيدة لتحفيز المبايض، تسحب البويضات وتوضع في وعاء بتري (petri dish) ثم يضاف لها الحيوانات المنوية، تتم الملاحظة بعد أقل من يوم في الحاضنة إذا حصل التلقيح لمعظم البويضات. في اليوم التالي يلاحظ عادة تكوّن الجنين إثنان إلى ستة خلايا، توضع عدد من هذه الأجنة في تجويف الرحم مع التمنى بحدوث عملية الغرس. ومن بعدها التمني لحدوث حمل بدون مضاعفات وولادة مولود بصحة جيدة.

تستدعي تأدية IVF خبرة إكلينيكية، وإتقان المريض للحصول على فحوصات مخبرية معيارية خالية من الأخطاء، تعليم المرضى، وتنسيق دورة علاجية للحصول على بويضات عديدة وعالية النوعية، لذلك فإن التكلفة المالية لدورة IVF العلاجية يعتبر غالياً.

لذا يجب الأخذ به كخيار علاجي فقط بعد أخذ الاعتبار للأسباب المؤدية لتأخر الإنجاب. في هذا الفصل يجب المساعدة على اتخاذ القرار ببساطة بخصوص ما إذا كان يجب على الشريكين السعي وراء ART أو بالعكس، بأخذ الحرص على تحسين الحالة لجعل الخصوبة "طبيعية" أكثر احتمالا.

اختيار المريض
Patient Selection

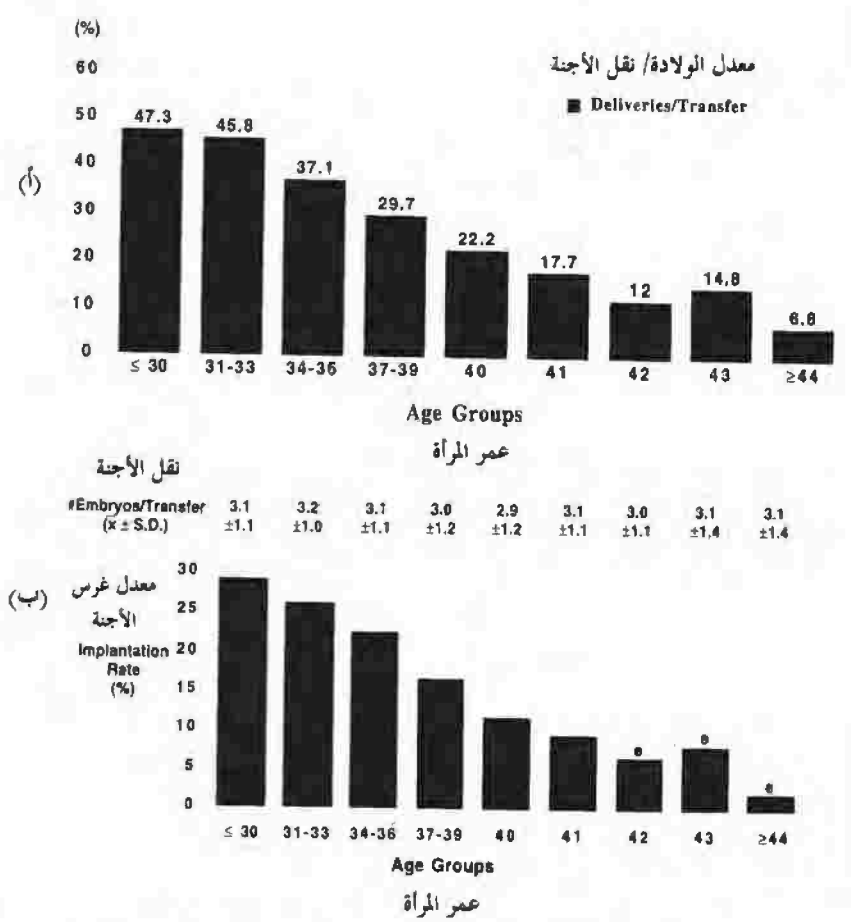
العمر هو أحد العوامل التنبؤية الأعظم أهمية في علاج تأخر الإنجاب، لأنه يوجد هناك انحداراً قياسياً في الخصوبة التي تبدأ عند بلوغ المرأة سن ٣٥ سنة، وانحداراً

هائلاً بعد سن ٤٠ سنة. وتتعلق هذه النتائج بحقيقة أن الأجنة تنتج من انقسام غير سليم لبويضات عمرها الزمني كبير بدون تحصيل العدد الصحيح للكروموزومات. عندما تنظر في الكرموزوم العددي غير الطبيعي (eneuploidy) لكرموزوم واحد، الكروموزوم رقم "١٦" فقد وجد أن نسبة eneuploidy ترتفع بزيادة عمر الأم، إن نسبة حدوث (eneuploidy) في كرموزم ١٦ هو ٠٪ تحت عمر ٣٥ سنة و١١,٧٪ عند المرأة فوق سن ٣٩ سنة (بناديفيا، كلقمان، ميون ١٩٩٦). لو كان من الممكن التطلع لحدوث eneuploidy في كل زوج من ٢٣ كرموزوماً، فمن الممكن توقع نتائج مذهلة أكثر.

تم عرض علاقة العمر بمعدل نجاح IVF في مركز الكورنيل الطبي في الشكل رقم (١٠,١) (ديفز، روزنوليك ١٩٩٥). لقد ثبتت علاقة الانحدار بالعمر، ويجب أن نتذكر بأنه يرينا معدل الحمل لكل نقل أجنة وليس لكل محاولة تحفيز الإباضة، هذا مهم لأن هناك العديد من النساء فوق سن ٤٠ سنة فشلن في الوصول إلى مرحلة سحب البويضات (تقريباً ٢٥٪).

يظهر أنه تنعكس نوعية البويضة على مستوى هرمون المنبه للجريبات (FSH) في اليوم الثالث من الدورة، يبدأ مستوى هرمون FSH في المصل في بداية مرحلة البناء الرحمية بالارتفاع على الأقل ٥ - ٦ سنوات قبل سن اليأس، يشير هذا الارتفاع في مستوى FSH على نقص الاحتياط الوظيفي للمبيضين وبذلك تكون الاستجابة المبيضية للقونادوتروبين الخارجي المنشأ ضعيفة. لقد تبين أن مستوى FSH الأساسي هو أفضل لتوقع نتيجة IVF من العمر (تونر، فيلبت، جونز، ميوشير ١٩٩١). يفترض نفس الكاتب أنه عندما يكون مستوى FSH الأساسي فوق ١٥ وحدة/ مل يجب إعطاء المرأة المشورة الطبية بأن التوقع لحدوث الحمل ضعيفاً.عند السعي إلى إجراء IVF فإنه يجب

نقل عدد أكبر من الأجنة. يختلف الحد الفاصل لمستوى FSH من مختبر إلى مختبر، ويجب تأسيس معيار المستوى المحلي للبلد.



الشكل رقم (١٠,١). (أ) علاقة معدل النجاح مع العمر. (ب) ومعدلات النجاح لكل غرس أجنة.

إن الحمل من خلال IVF للمرضى فوق سن ٤٠ سنة غير شائع، تنخفض الخصوبة قياسياً بعد سن ٣٥ سنة، يجب أن نضع ذلك في الحسبان في كل الأحوال عند

معالجة المرضى المتأخرين في الإنجاب فوق هذا العمر. عندما يعاني المرضى من تأخر الإنجاب بسبب عامل الأنابيب أو عامل بطانة الرحم المهاجرة من متوسط إلى شديد الدرجة، أو العامل الذكري من متوسط إلى شديد الحدة، أو لأسباب غير معروفة لفترة متوسطة، فإنه يجب الأخذ بخدمة IVF سريعاً وليس متأخراً.

عامل الأنابيب في تأخر الإنجاب
Tubal Factor Infertility

في حالات عامل الأنابيب في تأخر الإنجاب، من المهم التفكير في معدل الحمل المتوقع لفترة معينة من المتابعة، دراسات عديدة متعلقة بجراحة الأنابيب تذكر معدل الحمل التراكمي لمدة سنتين بعد الجراحة. يدخل في هذا عدم استعمال طرق منع الحمل، ويتضمن غالباً المرضى تحت العلاج بالأدوية الطبية. معدلات الحمل بعد جراحة الأنابيب تتراوح من ٠٪ إلى ٧٠٪، معتمداً على نوع الحالة المعالجة. فهي أفضل خدمه تقدم للمرضى اللواتي لديهن حالات معينة في الأنابيب مع المحاولة والحرص الشديد لإصلاح الأنابيب جراحياً. أما المرضى اللواتي سبق لهن إجراء عمليات انسداد في الأنابيب أو أمراض الالتصاقات، فإنه عادة ما تكون المحاولات المتكررة من التصليح الجراحي ضعيفه النجاح.

قبل اتخاذ القرار بإجراء جراحة الأنابيب يجب أن يكون لدى المريضة علم بمعدل الحمل المتوقع بعد العلاج بواحدة إلى ثلاث دورات من IVF. ترى هذه المعدلات في الشكل رقم (١٠,١) وهي تقريباً بإضافة المحاولات الثلاث الأولى.

انسداد طرف الأنابيب القريب Proximal Tubal Occlusion

١٥٪ من المرضى اللواتي لديهن عامل الأنابيب لتأخر الإنجاب، هناك انسداد في مكان ملتقى الرحمي الأنبوبي، وهذه يمكن علاجها بالإزالة الجراحية مكان ملتقى

الرحم بالأنبوب باستخدام الجراحة الدقيقة في إعادة الالتحام، لكن معظم الوقت لا يوجد انسداد ميكانيكي (سلاك ١٩٨٧)، لذلك عدة باحثين سعوا لإعادة فتح قناة الأنابيب خلال عنق الرحم، إما بواسطة منظار الرحم أو منظار الأنابيب، إن حصول الحمل لهؤلاء المرضى بعد إعادة فتح الأنابيب وإزالة الانسداد تقريباً ٣٤٪ مع متوسط المتابعة لمدة سنة (فلور، قراو ١٩٩٣). هذا بالاتفاق مع الآخرين الذين ذكروا معدل الحمل ٥٦٪ مع المتابعة لمدة سنتين بعد جراحة الأنابيب الدقيقة، (قيلت، هريزون ١٩٨٩). إن حدوث انسداد في الطرف البعيد أو القريب من الأنبوب الآخر في وقت واحد يحمل توقع ضعيف لحدوث الحمل بعد جراحة الأنابيب لذلك يجب إحالة هؤلاء المرضى مباشرة لعمل IVF.

انسداد طرف الأنابيب البعيد Drstal Tubal Occlusion

إن معدل نجاح الحمل بعد التصليح الجراحي في الطرف البعيد المسدود لقناة فالوب بعيداً تعتمد كثيراً على حالة قناتي فالوب وقت الجراحة. إن انسداد طرف الأنابيب البعيدة عند تواجد موه بوقي (hydrosalpinx) أقل من ١٥ مم، خالي من الالتصاق حول الأنبوب والمبيض مع رؤية نموذج طيات متعرجة وقت عمل الأشعة الصبغيه، لها مستقبل جيد بعد الجراحة. في هذا الوضع، معدل الحمل التراكمي بعد سنتين من الجراحة تقريباً ٧٠٪. إذا لم تقابل مثل هذه الحالة أعلاه فإن معدل الحمل التراكمي بعد الجراحة (neosnlpingostomy) أقل انخفاضاً ١٧٪ في الحالة المتوسطة الشدة، إلى ١١٪ للحالة الشديدة الحدة (سكلاف، هاسيكوس، ديموود، روك ١٩٩٠).

الالتصاقات حول الأنابيب Peritublar Adhesion

يعتبر تواجد أحزمة وأشرطة من الالتصاقات حول الأنابيب والمبيض (قد يحدث بعد أمراض الالتهابات في الحوض أو عدوى الكلاميديا في الأنابيب) من أهم الأسباب

لتأخر الإنجاب، إزالة الالتصاقات له منفعة حيث يسمح لقناتي فالوب بالوصول أفضل إلى المبيض عند التقاط البويضة. واحدة من سلسلة المنشورات الكبيرة حتى الآن تتضمن ٢٣٢ مريضة تحت المتابعة المتتالية لمدة أربع سنوات ترى معدل الحمل التراكمي ٤٦٪ (سنقال لاي، كوك ١٩٩١).

ربط الأنابيب السابق Past Tubal Sterilization

يبقى قطع قناتي فالوب أكثر طرق منع الحمل في الولايات المتحدة الأمريكية للمرأة بعد سن ٣٠ سنة غالباً. ولعدة أسباب فإن عودة الخصوبة بإعادة وصل الأنابيب تجرى غالباً بنجاح جيد. وتعتمد الخصوبة على عدة عوامل الأكثر أهمية منها هو طول فترة تعطل أو إزالة الأنابيب بعد العملية الأصلية، وعمر المريضة. فالمرأة الحديثة السن والتي لديها فقط جزء صغير متضرر من الأنبوب فإن الجراحة الدقيقة لتوصيل الأنبوب تعطي نتائج ممتازة (معدل الحمل التراكمي حول ٦٠٪) وفرصة الحصول على الحمل عدة مرات. إذا كانت المرأة أكثر تقدماً في السن أو إذا استخدم الكي في عملية قطع الأنابيب، فإن نجاح الجراحة أقل احتمالاً، ويجب على المريضة أن تضع إجراء IVF في الاعتبار.

العامل الذكري لتأخر الإنجاب Male Factor Infertility

إن إجراء تحليل السائل المنوي مبدئياً في تقييم تأخر الإنجاب كشف عن ٤٠٪ من الحالات غير الطبيعية. تمثل العيوب غالباً، كثافة الحيوانات المنوية (<٢٠ مليون/ مل)، الحركة (<٥٠٪) أو الأشكال غير الطبيعية، انخفاض في معدل الخصوبة. إن وجود عيب واحد أو أكثر في تحليل السائل المنوي لا يعني أن الخصوبة لن تحدث أبداً، لكنها تشير إلى انخفاض الخصوبة. يمكن زيادة الخصوبة غالباً خلال استخدام تحفيز الإباضة المتحكم به مع IUI.

يعتقد عموماً أنه يجب أن يكون عدد الحيوانات المنوية المتحركة ١ مليون من العينة المحضرة اللازمة IUI ليكون فعالاً (بيرق، بروكر، بيرق ١٩٩٧). يفضل تواجد ١٠ مليون أو أكثر من الحيوانات المنوية الكلية في العينة المحضرة. ومع ذلك لو فشلت هذه التقنية في حدوث الحمل بعد ثلاث إلى أربع دورات، يجب وضع إجراء IVF في الاعتبار.

يمكن التغلب على نقص قدرة الحيوانات المنوية على التلقيح مع IVF، التي تسمح بملامسة كثافة عالية من الحيوانات المنوية حول البويضة معطية الفرصة لعدد كثير من الحيوانات المنوية الطبيعية لتلقيح البويضة، ومع ذلك فإنه لا يمكن IVF بالتأكيد التغلب على كل العيوب في السائل المنوي وليس IVF هو الجواب لكل عدد منخفض جداً من الحيوانات المنوية. في حالات الفشل في التلقيح مع IVF أو عندما تتواجد عدة عيوب في السائل المنوي فإنه من الحكمة عادة على الشريكين العزم على تأدية IVF التلقيح خارج الجسم مع التلقيح المجهري ICSI.

أسباب أخرى لتأخر الحمل Other Causes of Infertility

تؤدي بطانة الرحم المهاجرة من المتوسطة إلى الشديدة الدرجة إلى تأخر الإنجاب خلال تشويه أعضاء الجهاز التناسلي في تجويف الحوض. إن إعادة تصليح ما حصل من خراب حول الأنبوبين والمبيضين، مثل ذلك يساعد على التقاط البويضة، وقد تساعد في استرجاع الخصوبة عند العديد من المرضى. إن بطانة الرحم المهاجرة الخفيفة إلى البسيطة الدرجة ترتبط بقوة مع نقص الخصوبة على الرغم من أن العملية الفسيولوجية المرضية المتضمنة تبقى على أية حال محيرة. إما العوامل المناعية قد تلعب دوراً أو عوامل هرمونية تمنع تفاعل الحيوانات المنوية — البويضة تبقى غير معروفة. تدعو بطانة الرحم المهاجرة بسيطة الدرجة (mild) إلى علاجات عديدة مختلفة وملائمة تتراوح من

الاستئصال الجراحي للمرض إلى التخميد الطبي. في حالات أخرى عولجت بتحفيز الإباضة مع عمل IUI كانت لها نتائج طيبة، ومع ذلك عندما لا يستجيب تأخر الإنجاب للعلاجات المعتادة، يمكن عرض IVF، التي نسبة نجاحه مماثل مع هؤلاء الشركاء الذين لديهم عامل الأنابيب لتأخر الإنجاب. من الظاهر أن معدل نجاح IVF لا يعتمد على مدى شدة مرض بطانة الرحم المهاجرة لكن للمرة الأخرى يعتمد بشدة على عمر المريضة.

يعرّف تأخر الإنجاب غير المعروف السبب عندما لا يوجد سبب واضح على الرغم من التقييم المعياري الذي يتضمن على الأقل، تحليل السائل المنوي، إثبات حدوث الإباضة والأشعة الصبغية. تجري اختبارات أخرى شائعة تتضمن منظار البطن لتقييم بطانة الرحم المهاجرة أو التصاقات الأنبوبي المبيضي، اختبار ما بعد الجماع، تقييم المرحلة الصفراوية، مسحه زراعية لعنق الرحم والسائل المنوي. العلاج التجريبي يتكون من تحفيز الإباضة مع عمل IUI. إذا فشل ذلك في حدوث الحمل، فإن معدل نجاح IVF جيد عموماً عند هؤلاء الشركاء، مماثل للمعدل الذي يحصل في تأخر الحمل بسبب الأنابيب. أحياناً يكشف IVF فشل حدوث التقليح، الذي يمكن علاجه في التلقيح المجهري.

عملية الإخصاب خارج الجسم
The In Vitro Fertilization

تحفيز المبيض Ovarian Stimulation

في الأصل، أجريت IVF على دورة مبيضية عادية حيث نتج عنها بويضة واحدة، ثم سحبت، لقحت، لتصبح جنين ثم نقلت إلى تجويف الرحم في أمل أن تنغرس. إن فرصة أي بويضة واحدة تمر بنجاح في كل هذه الخطوات إلى مرحلة الجنين

الحي تكون ٦٠٪ تقريباً. إن فرصة أي جنين واحد قد ينغرس في الرحم تختلف بشكل واسع بين المرضى، لكنه يعتقد أنها قد تكون ما بين ١٠٪ إلى ٢٠٪.

يكون معدل الإسقاط حوالي ٢٠٪. لذلك معدل الحمل IVF في الدورة العادية أقل من ١٠٪ لكل محاولة. من معرفة ذلك، نرى الحكمة في محاولة تحفيز المبايض لامتلاك العديد من البويضات وبالتالي عدد الأجنة التي توضع في الرحم. باستخدام العدد الآمن من الأجنة للنقل، عموماً اثنين إلى أربعة أجنة معتمداً على عمر المريضة، ممكن أن يزود من معدل الحمل بينما يقلل من خطورة الحمل المتعدد بثلاثة أو أكثر.

التحفيز بالقونادوتروبين Gonadotropin Stimulation

الطريقة الأكثر فسيولوجية والتي تساعد في نمو العديد من الجريبات في المبيض تكون من خلال استعمال القونادوتروبين النقي FSH وLH. ما زال FSH وLH يستخلص من مصادر بولية. باستخدام الجرع المتزايدة من FSH (فيوتنكس، أدوية سورونو) أو ضم LH مع FSH (برقونال، أدوية سورونو، أو هيوميقون، أدوية أورقانون) تستطيع تعبئة نمو العديد من البويضات. يمكن استخدام FSH لوحدة أو بضمه مع LH مع نتائج جيدة باستخدام كلا الرجيمين. يحقن القونادورتروبين يومياً إما بالعضل أوتحت الجلد يبدأ فيه في اليوم الثاني أو الثالث بعد بدء دورة الطمث.

تختلف الجرعة اللازمة بشكل واسع معتمدة على عمر المرأة وعدة عوامل أخرى، عموماً يحتاج المرضى الحديثي السن إلى كميات قليلة من القوناودتروبين مقارنة بالمرأة المتقدمة في السن. المرضى اللواتي يعانين من تكيس في المبايض (بغض النظر سواء كان لديها أم لا أي نوع من عدم الإباضة الكلاسيكي في متلازمة تكيس المبايض) تميل لأن تكون حساسة للقونادوتروبين الخارجي المنشأ ويجب علاجها بجرعات منخفضة

من FSH لتمنع متلازمة الاستجابة المتزايدة. عموماً يبدأ معظم المرضى في علاج IVF بجرعة قدرها ٣٠٠ وحدة من FSH (مع أو بدون LH) لتبدأ تعبئة الجريبات في اليوم الثالث. بعد البدء بتعبئة الجريبات والذي يثبت بارتفاع مستوى هرمون الأستروجين ونمو الجريبات في المبيض، يمكن تقليل جرعة القونادوتروبين إلى ١٥٠ وحدة/ يوم.

إن المراقبة خلال دورة تعبئة الجريبات في مركزنا تكون من معرفه مستوى الأستروجين في المصل بعد ثلاثة أيام من القونادوتروبين. الانخفاض الشديد لمستوى الأستروجين يفترض غالباً أن المريضة لم تتبع رجيم الجرعة الموصوفة لها غالباً أو أن الجرعة الموصوفة لها قليلة جداً. تجرى لها اختبار مستوى الأستروجين في المصل والموجات فوق صوتية للمبيض بعد خمسة أيام من تعاطي القونادوتروفين، ثم كل يوم وراء يوم بعد ذلك تقريباً، كلما نمت الجريبات المبتدئة (تحتوي على الجريبات غير الناضجة) لتصبح جريبات ناضجة، فإن الخلايا الحبيبة المحيطة بالجريبات تنتج كلاً من سائل الجريبات والأستروجين. كلما زاد إنتاج السائل الجريبي زاد نمو الجريب. يراقب نمو الجريب وذلك بالمتابعة من خلال الموجات فوق الصوتية المهبلية ومستوى الأستروجين في الدم حتى يتم تحديد الجريبات عندما تكون جاهزة. تحدث هذه عادة بعد ٦ - ١٠ أيام من حقن القونادوتروبين. عندما يصل متوسط حجم الجريب السائد إلى ١٨ مم ومستوى الأستروجين في الدم يشير إلى الثبات. في هذا الوقت يمكن حث النضوج النهائي للجريبات بحقنة القونادوتروبين المشيمي البشري (HCG) في العضل ١٠,٠٠٠ وحدة عالمية. يشبه HCG في تكوينه ووظيفته LH، بعد أربع وثلاثون إلى ست وثلاثون ساعة من أخذ حقنة HCG، تكمل البويضة المرحلة الأولى من عملية الانتصاف Meiosis وتتحلحل من التصاقها بجدار الجريب المبيضي. عند مرور أكثر من ٣٦-٣٩ ساعة بعد أخذ حقنة HCG هناك خطر من انطلاق البويضة من المبيض. لذلك يؤقّت سحب البويضات بعد ٣٤ إلى ٣٦ ساعة من أخذ حقنة HCG.

شاد هرمون المطلق للقونادوتروبين (GnRHa)

Gonadotropin ñ Releasing Hormone Agoinst

يعـزز الـتحكم في الـدورة المبيـضية مـصاحبه اسـتخدام شـاد هرمـون المطلـق للقونادوتروبين(GnRHa). ان طبيعـة(GnRHa) عبـارة عـن ديكابيتيـد مـده نـصف عمـره عـشر دقـائق، والـتي تفـرز علـى شـكل نبـضي مـن غـدة الهيبوثالمك وتـساق إلى الغـدة النخامية بواسطة الأوعية البابية. فهي تحفز إنتاج وانطلاق FSH وLH من الغدة النخامية الأمامية. المضاهئات المصنعة من GnRH عملها طويـل لـذلك ينـتج مـن تعاطيهـا تعـرض الغدة النخامية إلى تحفيز ثابت من GnRHa. يـسبب هـذا انطـلاق مبـدئي كبير FSH وLH من الغدة النخامية (على مدى عدة أيام) يتبعـه إخمـاد عميـق لانطـلاق القونـادوتروبين مـــع مـــستويات ضـــئيلة لكـــل مـــن FSH وLH. يـــدعى تخميـــد الغـــدة النخاميـــة (Down regulation).

لـو بـدأ بعـلاج GnRHa خـلال المرحلـة الـصفراوية للـدورة الحيـضية الـتي تـسبق التحفيـز، فـإن تخميـد الغـدة النخاميـة يحـدث قبـل أول أيـام الطمـث، يـستمر في أخـذ GnRHa حتى يوم إعطاء حقنة HCG. يبدأ بحقن FSH لتحضير الإباضة مشجعاً مجموعـة من الجريبات لتبـدأ في النمـو في وقـت واحـد. المضي في مراقبـة جريبـات المبيض بمراقبـه مستوى الأستروجين والموجات فوق الصوتية المهبلية كما ذكر أعلاه. وبذلك مع تخميـد GnRHa لا يكـون هنـاك خطـر مـن الارتفـاع المفـاجئ LH الـداخلي المنـشأ مـن الغـدة النخامية. مثل هذا الارتفاع المفاجئ LH لو حصل قبل تعاطي حقنـة HCG قـد يضطرب التوقيت لحصاد البويضات وينتج عنه سحب البويضات في وقت غير مضبوط، من أجـل ذلـك، يعطـى GnRHa روتينيـا بـشكل كـبير قبـل تحفيـز الإباضـة في عـلاج IVF. دراسات عديدة يرتبط فيها استخدام GnRHa مع تحسن نتائج IVF.

التقنية الأخرى لاستخدام GnRHa تدعى "البروتوكول المشتعل" هذا يأخذ فائدة انطلاق مبدئ كبير FSH من الغدة النخامية في بداية علاج GNRH قبل حدوث التخميد. قد يصل مستوى FSH في الدم ٦٠ وحدة/مل أو أكثر قبل أن يصبح مستوى FSH في الدم غير موجود بعد عدة أيام. يبدأ بعلاج GnRHa عادة في اليوم الثاني من الدورة ثم يبدأ بحقن القونادوتروبين بعده بيوم إلى ثلاثة أيام. الارتفاع المفاجئ FSH من الغدة النخامية الداخلي المنشأ يساعد في تعبئة العديد من البويضات. إن التخميد اللاحق على FSH وLH يمنع الارتفاع المفاجئ LH الداخلي المنشأ. يعزز هذا الرجيم الاستجابة المبيضية عند المرأة التي يظهر أن استجابة المبيض لديها ضعيفة.

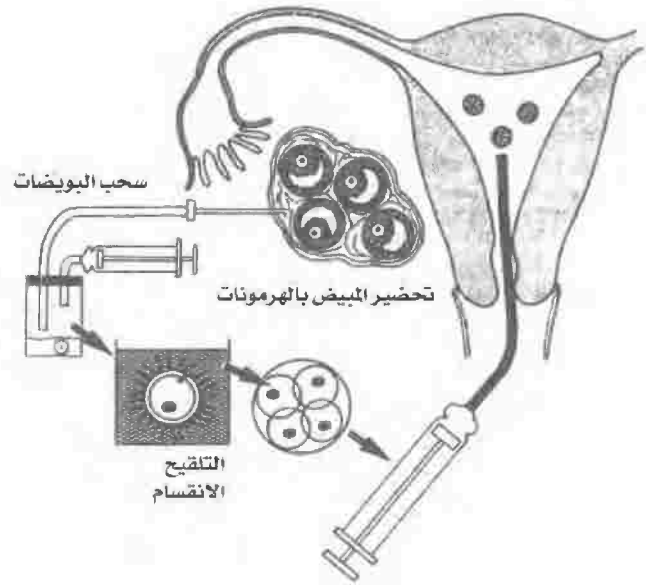
إن استخدامه أقل شيوعاً من البرتوكول الذي يبدأ في المرحلة الصفراوية لأنه أقل ملائمة لمعظم مراكز IVF (والمرضى) وذلك لقله المرونة المحيطة بتوقيت بداية GNRH.

سحب البويضات Oocyte Retrieval

على الرغم من أن سحب البويضات في البداية أجري من خلال عمل المنظار، إلا أنه يجرى عالمياً الآن تحت إرشاد الموجات فوق الصوتية المهبلية. من حسنات هذه الطريقة أنها تسهل سحب البويضات عند المرأة التي لديها التصاقات شديدة في الحوض. يستحمل معظم المرضى هذه الطريقة جيداً مع استخدام المهديء للألم بالوريد، مع ذلك تفضل بعض المراكز التخدير إما موضعي أو عام. تستغرق عملية سحب البويضات حوالي ٣٠ دقيقة مع مغادرة المريضة إلى البيت بعد ذلك بفترة وجيزة.

تثبت في مسبار الموجات فوق الصوتية العالية التردد إبرة مرشدة تدخل في المهبل لرؤية المبيض على شاشة المراقبة. لقد برمجت وحدة الموجات فوق الصوتيه بمرشد يرينا طريق مرور الابرة. عندما يكون مسار الإبرة في وسط الجريب يسحب السائل منه في

أنبوبة زراعة أنسجة مملوءة بوسيط تحت درجة حرارة ٣٧°م. يطبق ضغط السحب (100mmHg) مستخدماً مفرغة هواء التي يمكن تنشيطها بدعسة قدم، حيث يمكن مشاهدة الجريب وهو ينطوي (الشكل رقم ١٠,٢). يمكن سحب العديد من البويضات من كل مبيض بسهولة. إن مقدار فقد الدم أو خطر الإصابة بالعدوى قليل، مع أنه في العديد من البرامج تستخدم المضاد الحيوي الوقائي قبل العملية.



الشكل رقم (١٠,٢). الحمل خارج الرحم ونقل الأجنة هي: تحفيز المبيض، المراقبة بالأشعة فوق الصوتية أو منظار البطن، سحب البويضات، التلقيح خارج الرحم، ونقل الأجنة.

عند جمع السائل الجريبي، يعطى الأنبوب لمختبر الأجنة الذي هو عادة قريب بجوار غرفة العمليات.

يتعرف أخصائي علم الأجنة على ركمه تاج البويضة (oocyte-corna-cumulus complex) مع شد الانتباه إلى التبعثر في التاج المشعشع (corona radiata) وكذلك إلى وجود أوغياب الغشاء النووي (germinal vesical) أو قطب الجسم الأول (first polar body). عند رؤية قطب الجسم الأول مع وجود التاج الممتد والركمة هذا يدل على أن البويضة ناضجة في مرحلة الطور الثاني (metaphase II) وهي جاهزة للتلقيح. غالباً قد لا يكمل عدد من البويضات الانقسام الانتصافي الأول (meiotic division) لحد الآن وقد نستفيد من وضعها لعدة ساعات في الحاضنة قبل التلقيح.

حقن البويضة وزرعها، وعملية النقل Oocyte Insmination Culture And Tarsfer

عموماً تحصل على عينة السائل بالوقت نفسه الذي يتم فيه سحب البويضات، تجمع عينة القذف بواسطة الاستمناء في وعاء معقم، تعرف، وتعطى إلى الشخص المسئول في المختبر خلال ساعة من جمعها. قد تطلب عدة برامج تجميد العينة قبل أسبوع أو أكثر في حالة حصول القلق أو صعوبة التجميع. بعد الجمع يغسل السائل المنوي لإزالة البلازما المنوي. هذه تجرى بواسطه التخفيف بالوسيط الذي يحتوي على مصدر بروتيني ويتبعه عملية التنبيذ. ثم ترى بعد ذلك حبيبة الحيوانات المنوية في قاع الأنبوب وتتلف المادة الطافية. يضاف الوسيط النقي مرة أخرى ويعاد الغسيل. ثم تضاف كمية قليلة من الوسيط النقي مرة أخرى ويسمح بعدئذ للحيوانات المنوية أن تطفو من الحبيبة في الوسيط. يزال الوسيط المحتوى على الحيوانات المنوية المتحركة وتقيم كثافته. بعد السماح للحيوانات المنوية في الوسيط لتصل إلى حالة استقرار في الحاضنة تحقن مع البويضات مستخدمة تقريباً ٢٠٠,٠٠٠ حيوان منوي متحرك لكل بويضة.

تحتضن عدة برامج البويضة في الوسيط الذي يشبه السائل الأنبوبي البشري، توضع البويضات في قطارة ٠,١ مل تحت زيت معدني، يساعد الزيت على إمدادها ببيئة مستقرة، يستغرق الحضانة تقريباً إلى ١٨ ساعة، بعد ذلك الوقت تفحص البويضة تحت المجهر لتواجد نواتين، واحدة من البويضة والأخرى من الحيوان المنوي. هذا يشير عادة إلى حدوث التلقيح في ٧٥٪ من البويضات الناضجة. معظم البويضات الملقحة تنقسم بالوقت نفسه لتكون أجنة، تنقل حيئذ الإجنة التى عمرها يوم واحد إلى وسيط النموالذي يحتوي على تركيز أعلى من البروتين يسمح لها بالنمو ليوم آخر أو يومين. تنقسم عادة الأجنة السليمة إلى مرحلة الأربع خلايا بعد ٢٤ ساعة من حدوث التلقيح (الشكل رقم ١٠,٣). يمكن نقلها في ذلك الوقت أو يسمح لها غالباً بالنمو ٢٤ ساعة أخرى إلى مرحلة ثمان خلايا لعملية النقل.

الشكل رقم (١٠,٣). مرحلة الأربع خلايا للمضغة ٢٤ ساعة بعد التلقيح خارج الرحم.

يجرى نقل الأجنة بعد علاج IVF غالباً خلال عنق الرحم إلى تجويف الرحم. يوضع المنظار في المهبل للرؤية الشاملة لعنق الرحم. يغسل عنق الرحم برفق بالوسيط لتحضير نقل الأجنة. تحمل الأجنة بعدئذ في قسطرة نقل معقمة في ٥٠ ميكروليتراً من الوسيط. معظم القسطرات لها جزئين، قسطرة خارجية قاسية وقسطرة داخلية لينة. يجب أخذ العناية الفائقة لنقل الأجنة برفق في تجويف الرحم تقريباً ١ سم من أعلى جسم الرحم، بدون جرح بطانة الرحم. بعد قذف الأجنة برفق من القسطرة، يرجع القسطرة إلى المختبر وتدفق للتأكد أن الأجنة لم تلتصق داخل القسطرة. بعد النقل يسمح للمريضة لترتاح مستلقية لمدة ٣٠ دقيقة قبل المغادرة إلى البيت.

إن عدد الأجنة المنقولة للمريضة مهم واتخاذ القرار شخصي، كلما زاد عدد الأجنة المنقولة كلما كان معدل الحمل أعلى، لكن لو نقل أكثر من ثلاثة إلى أربعة أجنة فإن معدل تعدد الأجنة في الحمل يصبح عالياً. تنقل العديد من البرامج اثنان إلى ثلاثة أجنة للمريضة التي تحت سن ٣٤ سنة وثلاثة إلى أربعة أجنة للمريضة تحت سن ٤٠ سنة، وأكثر من ذلك إذا كانت أكبر سناً. عند اتباع هذه التعليمات حوالي ٦٠٪ إلى ٧٠٪ من الحمل في IVF يكون الجنين واحداً. كلما أصبحت عملية IVF أكثر تطوراً وتمكناً مع استمرارية عملية الغرس في الارتفاع، فإن عدد الأجنة المنقولة قد يقترب في النهاية إلى العدد واحد.

دعم المرحلة الصفراوية ومراقبة بداية الحمل

Luteal Phase Support and Early Pregnancy Monitoring

في الغالب يتم دعم البروجستورون الخارجي المنشأ بعد علاج IVF، خاصة في الدورات العلاجية المستخدم فيها GnRHa، مع أن دعم المرحلة الصفراوية بحقن HCG فعال، إلا أنه قد يزيد من مخاطر متلازمة الاستجابة المتزايدة، يعطى البروجستورن أما حقنة في العضل، أو تحاميل مهبلية، أو حبوب تحت اللسان.

لا يوجد طريقة خاصة للتعاطي توضح أي منها الأفضل، لكن الكثيرمن البرامج تستخدم الحقن بالعضل، وتستمر في تعاطيها على الأقل ٤ - ٦ أسابيع بعد ثبوت الحمل.

قد ينتج من الحمل في التلقيح خارج الجسم، أن يكون الغرس خارج الرحم، حتى ٥٪ من الحمل IVF يحدث الحمل في الأنابيب، وقد يكون ١٪ من الحمل في كلا من داخل الرحم وفي الأنابيب في الوقت نفسه، من المهم مراقبة بداية الحمل بالموجات فوق الصوتية.

أول زيارة لعمل الموجات الصوتيه لمراقبة الحمل يجب أن تكون مهبلية، أربعة أسابيع تقريباً بعد نقل الأجنة. في ذلك الوقت، يمكن تحديد عدد أكياس الحمل ورؤية دقات قلب الجنين. يجب شد الانتباه إلى رؤية ملحقات الرحم للتأكد من عدم وجود حمل خارج الرحم. قد تكون إجراء الجراحة ضرورياً عند الكشف عن الحمل خارج الرحم.

يحدث الحمل متعدد الأجنة بعد IVF (أكثر من ثلاث توائم) في ٠,٦٪ من الحالات (تقنية الإخصاب المساعدة ١٩٩٦) والأفضل تجنبها بتقليل عدد الأجنة المنقولة. ومع ذلك لو حدثت، يجب الاهتمام بكل حرص وعناية فائقة في اختيار العديد من المرضى إلى التخفيض الانتقائي (Selective Reduction) لواحد أو أكثر من أكياس الحمل.

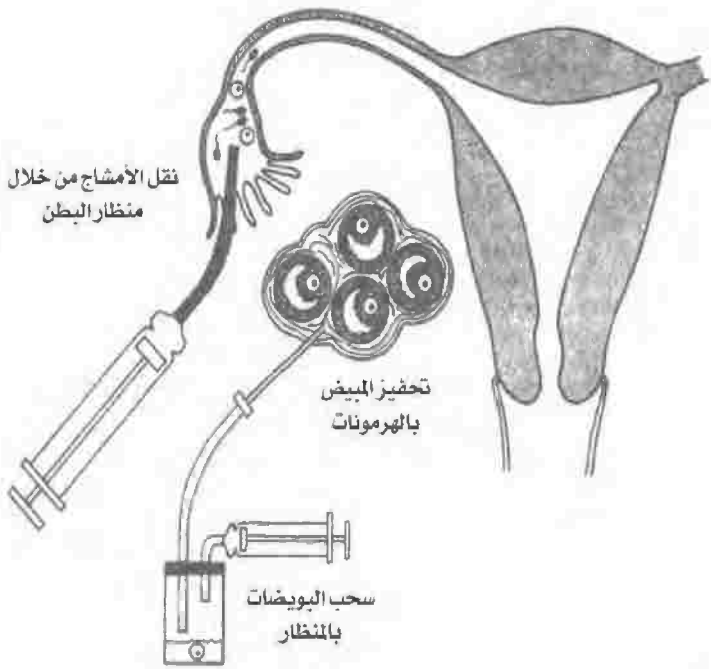
نقل الأمشاج داخل قناة فالوب Gamate Intrafallopian Transfer (GIFT)

تختلف نقل الأمشاج (GIFT) داخل قناة فالوب من IVF في أن التلقيح يحدث داخلياً. توضع البويضة والحيوان المنوي مع بعض في الجزء الأنبوري ampulla من قناة فالوب، عادة في وقت منظار البطن. وبما أن التلقيح يحدث داخل قناة فالوب، حيث يدرك البعض بأن الحمل يحدث أكثر من "طبيعي" لذلك فهو أكثر تقبلاً عند مجموعة دينية معينة.

يجب أن يخصص GIFT للمرضى اللواتي لديهن قناة فالوب واحد طبيعي ؛ فقد كان الغرض منه في الأصل للمرضى اللواتي يعانين من عقم غير معروف السبب أو عند الفشل من الحصول على حمل مع تحفيز الإباضة IUI. لأن معدل الحمل بعد GIFT أعلى منه قليلاً من IVF، فإن دواعي GIFT أصبحت أكثر توسعاً لتتضمن المرضى اللواتي لديهن بطانة الرحم المهاجرة من شديدة إلى متوسطة الدرجة، وأيضاً في الحالات التي ترجع فيه تأخر الحمل إلى العامل الذكري.

إن نتائج عام ١٩٩٤ من تقنية الإخصاب المساعدة المسجلة في الولايات المتحدة الأمريكية وكندا (١٩٩٦م) ترى أنه لا يزال معدل الحمل لكل دورة سحب في GIFT أعلى مقارنة IVF. ان المرأة التي تحت سن ٤٠ سنة، ولا يوجد هناك عامل ذكري فإن معدل الولادة لكل دورة سحب بويضات IVF كانت ٢٤,٥٪، مقارنه ب GIFT التى كانت ٣٣,٥٪، في الواقع أن معدل الحمل في GIFT أعلى من IVF في كل مجموعة من المرضى فحصت. السبب في هذا مثير للاهتمام وقد يصعب فهمه. عندما يجري IVF نعرف بأن التلقيح قد حصل ونأمل في حدوث غرس الأجنة. في حالة GIFT نضع الأمشاج في القناة التناسلية، ونأمل في حدوث التلقيح والغرس. هذا توضح لنا بأن قناتي فالوب أفضل مكان لنمو الجنين المبكر مقارنة بوعاء بتري وهما أفضل وسيط لنقل الجنين إلى الرحم من استخدام القسطرة البلاستيكية. كلاهما احتمال حقيقي كما أثبتت بعض التحسن الهائل في معدل الحمل IVF في السنتين الأخيرتين بواسطة برامج تحسين حالة زراعة الأجنة، والحرص على نقل الأجنة إلى الرحم برفق وبدون تجريح. إن عملية GIFT للمريضة مشابهة كثيراً IVF في تحفيز الإباضة، سحب البويضات ودعم المرحلة الصفراوية. قبل سحب البويضات تحضر الحيوانات المنوية باستخدام التقنية المعيارية بطريقة تكون فيها العينة جاهزة عند تحصيل البويضات. بعد عملية

سحب البويضات من خلال المهبل، يوضع منظار البطن خلال الصرة لرؤية قناتي فالوب. تعمل فتحة إضافية لمسك الطرف البعيد من قناة فالوب برفق وبدون تجريح. تتكون قسطرة GIFT من قسطرة خارجية قاسية وقسطرة داخلية لينة، يحشى عدد اثنين إلى أربع بويضات ومئات الألوف من الحيوانات المنوية المتحركة في حجم ٤٠ ميكرولتر. توضع القسطرة بعد ذلك من خلال تجويف المغلف الخارجي داخل الطرف البعيد لقناة فالوب على بعد ٣ - ٤ سم (الشكل رقم ١٠,٤). لوسحب عدد من البويضات الناضجة أكثر من اللازم لعملية GIFT، يمكن تلقيح باقي البويضات في الخارج مع تجميد الأجنة الناتجة.



الشكل رقم (١٠,٤). مراحل نقل الأمشاج إلى داخل قناة فلوب وهي: تحفيز المبيض بالهرمونات، مراقبة سحب البويضات بمنظار البطن ونقل الأمشاج إلى قناة فالوب.

نقل الزيجوت داخل قناة فالوب Zygote Intrafallopian Transfer (ZIFT)

نقل الزيجوت داخل قناة فالوب (ZIFT) هي عملية تهجين حيث تحفز البويضات، تسحب، وتلقح كما يحدث في IVF، لكن البويضة الملقحة الحديثة (يوم واحد بعد سحب البويضة) تنقل إلى قناة فالوب بمنظار البطن كما في GIFT. هذه العملية نظرياً توفر الأفضل من كلا الطريقتين:

١- الراحة بمعلومية أن البويضة تلقحت وأن الأجنة نقلت.

٢- أن الأجنة حصلت على البيئة الفطرية لنموها باكراً وأنها انتقلت طبيعياً للرحم. تعمل عملية ZIFT غالباً للمرضى اللواتي لديهن قناتي فالوب سليمة لكن هناك عامل ذكري لتأخر الإنجاب. معدل الحمل لـ ZIFT فعلاً يقع ما بين IVF وGIFT لعام ١٩٩٤، وهو ٢٩,٧٪ لكل دورة سحب بويضات (تقنية الإخصاب المساعدة ١٩٩٦م). من مساوئ ZIFT أنها تحتاج إلى عمل التخدير فيها مرتين منفصلتين، واحدة لسحب البويضات والأخرى في اليوم التالي لنقل الزيجوت (الجنين غير المنقسم).

التلقيح المجهري Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI)

حتى لسنوات عديدة، كان هناك القليل مما يمكن عمله في حالة عقم الرجل الشديد. تساعد IVF في بعض حالات العامل الذكري لتأخر الإنجاب، لكن مازال هناك عدد محدد من الحيوانات المنوية اللازمة لتلقيح البويضات، وأحياناً يكون هناك قلة شديدة في عدد الحيوانات المنوية إلى درجة أن عمل IVF العادية ببساطة غير ممكنة. إضافة إلى أنه قد يكون هناك حالات لا تتلقح فيها البويضات ببساطة، على الرغم من وجود العدد الكافي من الحيوانات المنوية. كثافة عدد الحيوانات المنوية، الحركة، والأشكال غير الطبيعية كلها عوامل تؤثر على نسبة التلقيح في IVF. في الحالات التي

يكون فيها أشكال الحيوانات المنوية غير طبيعية بشكل كثير، أو معدومة الحركة أو قلة شديدة في العدد، فإن التلقيح يحدث غالباً فقط باستخدام الحيوانات المنوية المتبرع بها.

لقد أحدث التلقيح المجهري (ICSI) تغيرات جارفة للعامل الذكري في تأخر الإنجاب. من خلال ICSI يحقن حيوان منوي واحد داخل البويضة باستخدام المجهر وحاملة الماصة لتثبيت البويضة وإبرة دقيقة محتوية على حيوان منوي واحد. يحقن الحيوان المنوي في البويضة وغالباً يحدث التلقيح. يمكن الحصول على الحيوان المنوي إما من السائل المقذوف، أو من سحب الحيوان المنوي من البربخ جراحياً، أو من أخذ عينة من أنسجة الخصية، ويحصل على نسبة عالية من التلقيح روتينياً. إن معدل الحمل الناتج باستخدام الأجنة المحصلة من خلال (ICSI) مماثل إلى المعدل الحمل المحصل من IVF العادي.

تجميد الأجنة Cryopreservation of Embryos

يسمح تجميد الأجنة (Freezing) بزيادة ملموسة في فرصة الحمل للمريضة بعد دورة تحفيز إباضة واحدة. خلال الدورة التحفيزية لأي مريضة حديثة السن قد يحصل على ١٥ بويضة ناضجة حيث ١٢ منها يمكن ان تتلقح عادياً. ثلاثة أجنة محتمل نقلها إلى تجويف الرحم ويبقى تسعة أجنة متواجدة للتجميد. مفترضاً أن ٧٠٪ من الأجنة سوف يعيش عملية التجميد/الإذابة، سوف نتمكن المريضة من استخدام أجنة منقولة إضافية وذلك بنقل ثلاثة أجنة في كل مرة. على الرغم من أن إمكانية الحمل في الأجنة المجمدة/ المذوبة ليس تماماً جيداً كالجديدة. لقد بلغ معدل الحمل في كثير من البرامج لنقل كل جنين مجمد تقريباً ٢٠٪.

يمكن تجميد الأجنة في مراحل مختلفة وعديدة خلال نموها. على الرغم من أن البويضة لا تعمل جيداً مع بروتوكول التجميد الحالي، فإن البويضات الملقحة حديثاً حيث لم تندمج نواة الأم والأب بعد (Pronuclear Stage) قد تعيش جيداً بعد التجميد

والإذابة. يمكن تجميد مرحلة ما قبل الجنين (Preembryo) عند مرحلة الانقسام أو في مرحلة الكيسة الأريمية (Blastocyst). عند تجميد الأجنة في هذه المراحل الأخيرة غالباً ما يتمكن أخصائي علم الأجنة من أن يخبر بعض الشيء عن نوعية الأجنة بملاحظة حجم الخلايا الفردية وبملاحظة تواجد التشديف (fragmentation)، الذي يحدث أحياناً خلال انقسام الخلايا. التساوي في حجم القسيمات الأورمية (Blastomeres) مع عدم وجود التشديف (Fragmentation) يشير إلى أن هناك فرصة عالية لغرس الأجنة.

على الرغم من تواجد عدة بروتوكولات لتجميد الأجنة، فإن الغالبية تستخدم لحماية التجميد مثل بروبانـدول ١,٢ (Propanediol ١,٢) لمنع حدوث الضرر للمغزل الانتصافي (meiotic spindle) أثناء التجميد. تخفض درجة حرارة الأجنة ببط باستخدام حجرة التجميد المتحكم بها بالكمبيوتر والتي تنتهي بغمس قنينات الأجنة في سائل النيتروجين. يمكن تخزين الأجنة في هذا النمط غير المحدد. لقد تم ولادة حملين عند العديد من الأزواج، كلاهما من نتاج بويضات حصل عليها من دورة تحفيز إباضة واحدة.

الخلاصة

Summary

لقد تطورت تقنية الإخصاب المساعدة (ART) بسرعة على مدى العشرين السنة الماضية، مما أعطي الأمل للشريكين المتأخرين في الإنجاب واللذين لم تتواجد لهما أية حلول طبية أو جراحية في السابق. معدل الولادة لكل دورة IVF الآن تقريباً ٣٠٪ أو أكثر في عدة مراكز؛ مما يجعل IVF أعظم علاج ذو تكلفة فعاله للأسباب الشائعة المتعددة لتأخر الإنجاب (عامل الأنابيب الشديد، عامل الرجل الذكري الشديد). لا يمكن ان تكون لـ IVF ولا يجب أن تحل محل التقييم الجيد لتأخر الإنجاب لأنه نسبة قليلة فقط من هؤلاء الأشخاص المتأخرين في الإنجاب يحتاج إلى مساعدة ART للحصول على الحمل.

المراجع
References

Assisted Reproductive Technology in the United States and Canada. (1996). 1994 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertility and Sterility,* 66, 697-705.

Benadiva, C. A., Kligman, I., & Munne, S. (1996). Aneuploidy 16 in human embryos increases significantly with maternal age. *Fertility and Sterility,* 66, 248-255.

Berg, U., Brucker, C., & Berg, F. D. (1997). Effect of motile sperm count after swimup on outcome of intrauterine insemination. *Fertility and Sterility,* 67, 747-750.

Davis, O. K., & Rosenwaks, Z. (1997). In vitro fertilization. In E. Y. Adashi & J. A. Rock (Eds.) *Reproductive endocrinology, surgery, and technology* (pp. 2319-2334). Philadelphia: Lippincott-Raven.

Flood, J. T., & Grow, D. R (1993). Transcervical tubal cannulation: A review. *Obstetrics and Gynecological Survey,* 48, 768-776.

Gillett, W. R, & Herbison, G. P. (1989). Tubocornual anastomosis: Surgical considerations and coexistent infertility factors in determining the prognosis. *Fertility and Sterility,* 51, 241-244.

Schlaff, W. D., Hassiakos, D. K.,Damewood,M.D.,&Rock,J. A. (1990). Neosalpingostomy for distal tubal obstruction: Prognostic factors and impact of surgical technique. *Fertility and Sterility,* 54, 984-990.

Singhal, V., Li, T. C., & Cooke, I. D. (1991). An analysis of factors influencing the outcome of 232 consecutive tubal microsurgery cases. *British Journal of Obstetrics and Gynecology,* 98, 628-636.

Sulak, P. J., Letterie, G. *S.,* Coddington, C. C., Hayslip, C. C., Woodward, J. E., & Klein, T. A. (1997). Histology of proximal tubal occlusion. *Fertility and Sterility,* 48, 437-440.

Toner, J. P., Philput, C. B., Jones, G. *S.,* & Muasher, S. J. (1991). Basal follicle stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertility and Sterility,* 55, 784-791.