

إدارة الإجراءات العلاجية لتأخر الإنجاب Management

- تحفيز الإباضة ● الحقن الصناعي
- الحقن الصناعي المتبرع به ● الفن في
- التقنيات التناسلية المساعدة ● التبني
- التكلفة العاطفية لتأخر الإنجاب: (مساعدة
المرضى على التغلب على المصاعب).

تحفيز الإباضة

Induction of Ovulation

• ر. ايان هاردي

المقدمة

Introduction

تتقدم المريضة إلى أخصائي العقم وتوضح بالتفصيل تاريخ تأخر الحمل لديها والعلاج السابق. تذكر بأنها تعاني من عقم أولي منذ أربع سنوات ، وأنه سبق لها العلاج ست دورات بالكولوميفين سترت. وتسال المريضة "ماذا أخبرت عن سبب تأخر الحمل لديك؟ والإجابة المباشرة هي "غير معروف" لماذا وصف لك كلوموفين؟ بعد مهلة ، ترد المريضة اعتقد لأنني تأخرت في الإنجاب".

في أغلب الأحيان ، يوصف للمرضى المتأخرين في الإنجاب أدوية تحفيز الإباضة ببساطة لأنه "متأخرة في الإنجاب" بدون تفكير واضح ، مثل هذه المريضة قد لا يستفيد من مثل هذا العلاج. يجب أن لا يوصف للمريضة علاج العقم فقط بمجرد تشخيص تأخر الإنجاب. قبل كتابة أي وصفة طبية يجب عمل تقييم صحيح لحالتها. مع التقييم الجيد فإنه يجب استبعاد تأخر الإنجاب بدون سبب معروف بدلاً من جعله حقيقة. يركز هذا الفصل على دواعي وصف أدوية تحفيز الإباضة المختلفة ، والطريقة لمراقبة استخدامها ، والمضاعفات الممكنة لتلك العلاجات.

تقييم الدورة الحيضية

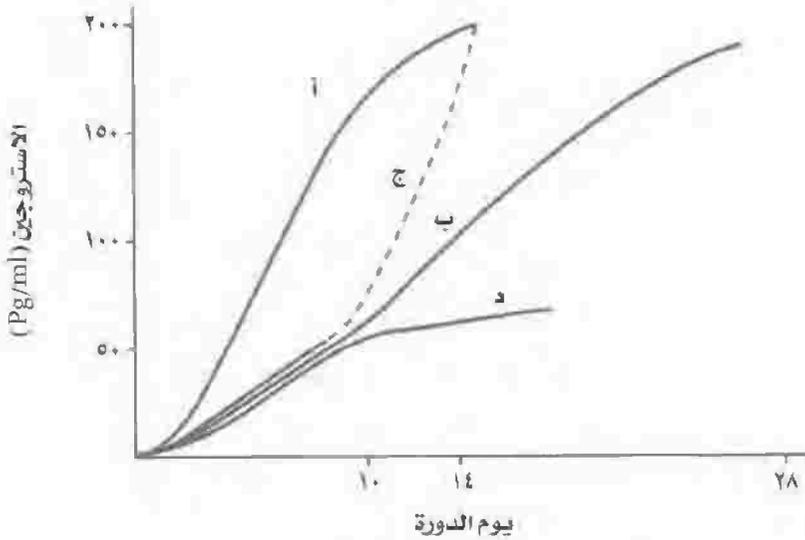
Evaluating the Menstrual Cycle

إن تقييم الدورة الحيضية الطبيعية بمراقبة الموجات فوق الصوتية والهرمونات يكون سهل ونافع في الإرشاد إلى الحاجة إلى أدوية تحفيز الإباضة المعينة. لو وضح من التقييم أن دورة الإباضة في وضع طبيعي جداً فإن هناك احتمال قليل من استفادة المريضة من الاستخدام العشوائي لأدوية تحفيز الإباضة. فقد تستفيد المريضة من دراسات تقييم أخرى. لو أن المريضة المتأخرة في الإنجاب لديها إباضة كل شهر لمدة أربع سنوات فإن استخدام الكلوموفين لتحفيز الإباضة لشهر آخر قد لا يغير من نموذج ما حصل في الأربع سنوات الماضية.

في الدورة الشهرية المبيضية (الشكل رقم ٧، ١، المنحنى أ) هناك نمو لجريب فردي وارتفاع تقدمي في هرمون الأستروجين في المصل خلال مرحلة البناء. في اليوم العاشر من الدورة الشهرية فإن مقياس حجم الجريب في الموجات فوق الصوتية المرتبط مع مستوى الأستروجين في المصل قد يوفر معلومات بالغة الأهمية عن دورة المريضة. إن مستوى الأستروجين في المصل ١٠٠ باكو جرام/مل في اليوم العاشر من الدورة، على الأقل ١٠٠ باكو جرام/مل بينما مقياس الجريب على الأقل ١٤ مم يرتبط عادة مع وجود دورة إباضة. يمكن التنبؤ عن حدوث الإباضة باستقراء نمو الجريب (تقريباً ٢ مم/يوم) إلى ٢٠ مم جريب ناضج تتوثق حدوث الإباضة لقياس هرمون البروجستيرون في المصل بعد ستة أيام من التنبؤ بحدوث الإباضة.

إذا كان مستوى الأستروجين في المصل في اليوم العاشر من الدورة (أقل من ٥٠ باكو جراماً/مل)، يمكن أن يكون هناك تأخير في الإباضة، أو اختلال في البويضة أو عدم الإباضة. إن المتابعة بالموجات الصوتية ومستوى الأستروجين في المصل بعد ٣ - ٥ أيام سوف يوضح واحد من ثلاثة نماذج.

- ١ - زيادة تقدمية ولكن متأخرة في مستوى الأستروجين المرتبط بتأخر حدوث الإباضة (الشكل رقم ١, ٧, منحنى ب).
- ٢ - استجابة (عنقوان متأخر) مع زيادة سريعة في مستوى الأستروجين على مدى عدة أيام والتي قد ترتبط بوجود خلل في البويضة (الشكل رقم ١, ٧, منحنى ج).
- ٣ - ثبوت في مستوى الأستروجين وهذا مرتبط بعدم حدوث الإباضة (الشكل رقم ١, ٧, منحنى د).



الشكل رقم (٧, ١). نماذج الأستروجين في الدورة الحيضية الطبيعية.

إن المعرفة بوجود أي نموذج يساعد على الإملاء عن أي من العلاجات ستكون أكثر ملائمة. المرضى المتأخرين في حدوث الإباضة أو نموذج العنقوان المتأخر تحدث استجابة جيدة مع علاج الكلوميدين ستريت. المرضى اللواتي لديهم مستوى

الأستروجين منخفض ويستمر ثابتاً لفترة من الوقت ، هذا نموذج لوجود مقاومة ضد علاج الكلوميفين سترتيت وحدة. يفترض الكلوميفين سترتيت أنه يعمل كمضاد للأستروجين ويتلاعب على غدة الهيبوثالمك لتعتقد بأن مستوى الأستروجين منخفض ، فتقوم هي بدورها بتشجيع الغدة النخامية لتحفيز المبيض. مع ذلك لو أن مستوى الأستروجين كان أصلاً منخفض فإن عمل الكلوميفين المضاد للأستروجين لن يتلاعب على أي هيبوثالمك. المريضة لديها مقاومة للكلوميفين وتحتاج عادة إلى إضافة كلوميفين سترتيت مع هرمون المنبه للجريبات (FSH) أو علاج القونادوتروبين.

في البداية يشعر الطبيب العام أن عمل الموجات فوق صوتية وقياس مستويات الدم المتتابة للبروجسترون قبل البدء بأي علاج معقد ومحتاج إلى تحضيرات كثيرة جداً لعمل دورة بسيطه لتحفيز الإباضة بالكلوميفين. فهي تؤخر بداية العلاج عند الشريكين اللذان يريدان الحصول على الحمل اليوم قبل الغد. بمرور الوقت ، مع ذلك سوف يجد البعض أن "تقييم الدورة" تختصر الوقت للمرضى الذين سوف يعيدون الدورات العلاجية المتعددة مع استجابة غير كافية. توفر الموجات فوق صوتية أيضاً الفرصة لمشاهدة أمراض أخرى مثل بطانة الرحم ، التليف واللحميات التي قد تمر بدون ملاحظة عند المرضى الذين يعانون من عدم الإباضة ويوصف لهم الكلوميفين لعدة شهور. كما أن مراجعة دورة التقييم غير الطبيعية أيضاً قد تسر الشريكين الذين وضع لهما علامة مسبقة لتأخر الإنجاب "غير معروف".

كلوميفين سترتيت

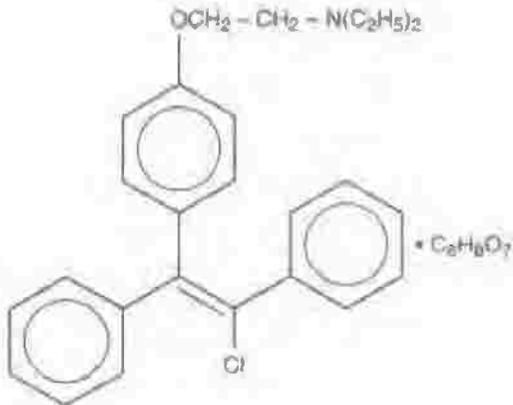
Clomiphene Citrate

أحدث كلوميفين سترتيت ثورة في ممارسة طب الغدد التناسلية وأصبح دعامة أساسية في علاج تحفيز الإباضة. لقد صنع الكلوميفين أولاً في عام ١٩٥٦م واستخدم

في المحاولات السريرية عام ١٩٦٠م. لقد منح طلب تصديق من إدارة الأطعمة والأدوية (FDA) في عام ١٩٦٧م. إن التركيبة الكيميائية هو جزء إيثلين (C=C) الذي استبدل في ثلاث حلقات الفيناييل وذرات الكلورايد (الشكل رقم ٧, ٢). لقد تم تطوير آخر لأحد حلقات الفيناييل بإضافة سلسلة جانبية من أمينو الكوكسى (Amino alkoxy). في الولايات المتحدة الأمريكية موفر كخليط رزيمي من الزمير المفروق والمقرون. يتكون الكلوميدي من ٣٨٪ زيوكلوميدين، حيث يشعر الجميع بأنه الجزء النشط. حركة ١٠ مجم من الزيوكلوميدين المتواجدة في الخارج تعادل تقريباً ٥٠ مجم من الكلوميدي. كلوميدين سترت غير سترودي حيث يرتبط كيميائياً مع ستلسترول، وتماكسيفين. فهو يؤخذ بالفم ويمتص بسرعة وعمره النصفى حوالي خمسة أيام. تتواجد المستقبلات لأكثر من ستة أسابيع من بدء الاستعمال. تتم عملية الاستقلاب له أولاً بواسطة الكبد (أداشي ١٩٨٦).

يفترض الإثبات السريري والتجريبي بأن الدواء يعمل على مواقع هدف متعددة. الكلوميدين له تأثير أستروجيني ضعيف ومضاد قوي للأستروجين. فهو لا يملك خاصيات هرمونات معروفة بروجسترونية، كورتوزينية، ذكورية ومضادة للذكورة. يشعر معظم الباحثين مقدرته على بدء الإباضة أولاً بسبب قدرته على التعرف والتفاعل مع مستقبلات الأستروجين على مستوى غدة الهيبوثالمك. هنا تأثيره غالباً مضاد للأستروجين. تنشأ حالة نقص الأستروجين في الإدراك الحسي المركزي نتيجة تردد نبضات زيادة هرمون المطلق للقونادوتروبين (GnRH) (كرون، فيلبو، ين ١٩٨٥). يظهر تأثير الكلوميدي على الغدة النخامية من الأستروجين، غالباً يتكون من تحسس هرمون القونادوتروبين لعمل الهرمون المطلق للقونادوتروبين. كما يمكن أن يوجد تأثير محفز، مباشر على الغدة النخامية أيضاً. يظهر أن تأثير البيض يكون من

الأستروجين. والتقنية غير موثقة تماماً لكن يمكن أن يكون هناك تأثير مباشر من المبيض ، أو تأثير مؤازر مع هرمون القونادوتروبين من الغدة النخامية. إن التأثير الجانبي على الرحم ، عنق الرحم والمهبل يكون مضاد لعمل الأستروجين (أداس ١٩٨٤). على الرغم من زيادة مستوى الأستروجين الجانبي إلا أن كمية ونوعية المادة المخاطية في عنق الرحم تقل عند المرأة التي تتعاطى الكلوميدي. ١٥٪ إلى ٢٠٪ تقريباً من النساء اللواتي تتناول الكلوميدي يعانين من قلة ملموسة في المادة المخاطية لعنق الرحم. كما أن الدواء يقلل من نسبة التقرن لمسحات الخلايا الظهارية المهبلية ويسبب ضمور في بطانة الرحم (باندايا وكوهن ١٩٧٢م).



2-(p-(2-chloro-1,2-diphenylvinyl) phenoxy) triethylamine dihydrogen citrate

الشكل رقم (٢، ٧). التكوين التركيبي لكلوموفين ستريت.

إن الجرعة المصدقة من إدارة الأدوية والأطعمة الحالية ٥٠ - ١٥٠مجم/يوم لمدة خمسة أيام لكل دورة. يبدأ العلاج تقليدياً من اليوم الخامس من الطمث التلقائي أو المحرض بالبروحستورون حيث ويستمر إلى اليوم التاسع مع أن الدراسات تقترح بداية

العلاج في اليوم الثاني من الدورة إلى اليوم الخامس بدون أي تغير ملموس في النتيجة (ويو ونيكل ١٩٨٩م). في مركز العقم في إنجلترا الجديدة يبدأ المرضى روتيناً يتناول ١٠٠مجم من الكلوميدي في اليوم الثاني للدروة إلى اليوم السادس ، فوق ٥٠٪ من المرضى التي تحدث لديهم الإباضة سوف تحدث لهم نفس الشيء يحدث معهم لو كانت الجرعة ٥٠مجم. إضافة إلى أن ٢٤٪ تحصل لديهم الإباضة على جرعة ١٠٠مجم يومياً. على الرغم من إرشادات FDA 26% من المرضى الذين انتهوا بحصول الإباضة حصل لهم نفس الشيء بعد تناول ١٥٠مجم/يوم أو أكثر من جرعة الكلوموفين (قيسر مارس ، مشيل ، بيلي ١٩٨٢). في الحقيقة ١١,٨٪ حصلت لهم الإباضة على الجرعة ٢٠٠ إلى ٢٥٠مجم/يوم.

يمكن مراقبة الإباضة عند المرضى الذين يتعاطون الكلوميفين بطرق مختلفة ومتعددة، يتراوح من تخمين العلم إلى الأكثر تضمناً (وأكثر دقة) بمقياسات الموجات الصوتية والمصل التتابعيه. في دورات الكلوميفين الإباضية تحدث الإباضة عادة ٥ - ١٠ أيام بعد آخر جرعة للكلوميفين. يطلب من المريضة أن يكون هناك علاقة جنسية كل يوم بعد يوم لمدة أسبوع ابتداء من خمسة أيام بعد آخر جرعة. لو كان تنبؤ الإباضة الأكثر دقة مهماً أو مرغوباً، فإنه يمكن استخدام عيدان البول المتواجدة تجارياً لمعرفة الارتفاع المفاجئ لهرمون الملوتن والقياسات السريعة لهرمون LH (انظر الفصل السادس)، أو يمكن استخدام الموجات فوق الصوتية المهبلية التتابعيه. إذا لم تحصل الإباضة فإنه لا يوجد منفعة في استمرار المريضة على نفس الجرعة لذلك يجب بذل الجهد لتوثيق حصول الإباضة في دورة العلاج الأولى، أو أي دورة تليها تتغير فيها جرعة الدواء. مستوى البروجستيرون في المصل في منتصف المرحلة الصفراوية يساعد على تأكيد حدوث الإباضة، عندما تحدد الجرعة الصغرى التي حصل معها الإباضة،

يمكن إجراء اختبار فترة ما بعد الجماع. تقريباً ١٥٪ إلى ٢٠٪ من النساء يعانين من قلة في المادة المخاطية ثانوي لمفعول الكلوميدين المضاد للأستروجين (فون كابنهوت، سمارد ولدويك ١٩٩٨). لو وقعت المريضة في هذه المجموعة يمكن اعتبار عمل الحقن الصناعي. وكذلك محاولة إضافة الأستروجين في مرحلة البناء أيضاً، لكن على ما يبدو أنها لن تحسن من نسبة حدوث الحمل (الكواقليارلو)، ويس ١٩٧٩). الخلاصة أنه عندما تبدأ الخطة العلاجية يجب مراقبة المريضة بتأكيد حدوث الإباضة الدقيق وتقييم المرحلة الصفراوية بدقة.

فشل علاج الكلوميدين ستريت يقع في مرحلتين:

فشل حدوث الحمل - الفشل في تحصيل الحمل على الرغم من نجاح تحفيز الإباضة.

فشل حدوث الإباضة - أو فشل تحصيل الإباضة على الرغم من العلاج

بالجرعة القصوى من الكلوميدين ستريت.

هناك شعور عام بأن فشل الحمل يكون ثانوي إما لنقص المرحلة الصفراوية، أو

خلل في المادة المخاطية، أو متلازمة الجريب الملوتن غير المنفجر، أو تواجد عدة عوامل

لتأخر الحمل مثل فشل العامل الذكري أو مرض الرحم الأنبوبي، (هاموند ١٩٨٤

هاموند، هالم، تالبرت ١٩٨٣ جونس ١٩٧٠).

يمكن التغلب على فشل الإباضة بعدة خطط علاجية بديلة متعددة، لو فشل

حصول الإباضة عند المريضة ترفع الجرعة إلى ٥٠ مجم / دورة لكل يوم. هناك بديل

آخر وهو إعطاء هرمون القونادوتروبين المشيمي البشري (5000 ñ 10.000) HCG وحدة

دولية) بالعضل لإثارة الإباضة.

عند استخدام HCG، من الضروري مراقبة نمو الجريبات ومستوى الأستروجين في المصل. ليس هناك حاجة لإثارة الإباضة مع HCG إذا كانت البويضة وبطانة الرحم غير ناضجة أو غير كافية. المرشحات الجيدات لتعاطي حقنة HCG تتضح لديهن استجابة المبيض المبديئة للكولوميفين سترتت كما يشير إليها ارتفاع مستوى الأستروجين في المصل أو إثبات نمو الجريب بالتصوير بالأموح فوق الصوتية. يمكن تحديد توقيت HCG بالمراقبة باستخدام الموجات فوق الصوتية (عندما يزيد متوسط حجم الجريب على الأقل ١٨ - ٢٠ مم) (فش ١٩٨٩، أو هرليهي، بربل ورنسون ١٩٨٢). يمكن أيضاً المساعدة في دورة الكلوموفين بإضافة القونا دوتروفين في منتصف دورة البناء الرحمية حتى حدوث الإباضة. مثلاً يوصف للمريضة ١٠٠ مجم كلوميفين في اليوم الثاني من الدورة إلى اليوم السادس، ثم تحضر اليوم الثامن من الدورة ويكون مستوى الأستروجين لديها منخفض (أقل من ٥٠ باكوجرام/مل). هذه المريضة غالباً ما يكون لديها تأخير في الإباضة أو عدم إباضة. بإضافة جرعة قليلة من FSH يومياً مع مراقبة الأستروجين تضمن الإباضة في الوقت المناسب.

إن ضم الكلوموفين مع الستيرويد (ديكساميثازون) مفيدة للمرأة التي لديها ارتفاع في مستوى Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS; >2.0-2.5 ug/ml) والتي تفشل في حصول الإباضة مع خطة نظام علاج الكلوميفين. في هذه الحالة، يوصى عموماً باستخدام خطة العلاج المعياري أولاً ومحاولة استخدام الستيرويد فقط في مواجهة فشل الإباضة. جرعة الستيرويد الموصى بها ٠,٥ مجم عند النوم يبدأ بها أسبوعين قبل الطمث ويستمر في تعاطيها خلال دورة الكلوموفين.

لقد حسنت إضافة الديكساميثازون (Dexamethasone) من نسبة الإباضة وقللت من جرعة الكلوميفين الضرورية للحصول على الإباضة عند المرأة التي لديها مستوى DHEAS الأساسي أكبر من ٢ - ٢,٥ ميكروجرام/مل (lobo 1982).

إن الآثار الجانبية للكلوميفين غير متعددة ونادراً ما يتعارض مع العلاج. إن حصول وشدة هذه الآثار الجانبية لا ترتبط بكمية الجرعة المعطاه (منضدة ٧-١).

على الرغم من تضخم المبيض الخفيف وتكون الأكياس الشائع حصولها تقريباً، فإن التضخم الشديد المصاحب مع متلازمة الاستجابة المتزايدة يكون نادراً، ويرى عموماً فقط مع استخدام HCG الإضافي. من أحد المخاطر الملاحظ ارتباطها مع علاج الكلوميفين زيادة في تعدد الأجنة. بسبب زيادة تردد نبض GnRH، فإن تعبئة أكثر من جريب ليس غير شائع. دراسة التصوير بالأمواج فوق الصوتية يرى ٣٥٪ إلى ٦٠٪ نسبة تعبئة عدة جريبات في دورات علاجية الكلوموفين التلقائية، مقارنة بنسبة ٥٪ إلى ١٠٪ في الدورات التلقائية (ريشي ١٩٨٥). يرى معظم المراجعين أن نسبة تعدد الأجنة في حمل الكلوموفين ٥٪ إلى ٨٪ وأقل من ١٪ من العدد الأعلى (ثلاثة نوائم فأكثر). إن نسبة حصول التوائم التلقائي تقريباً ١٪.

إن الحمل بعد علاج الكلوميفين لا يشكل خطورة كبيرة ملموسة لحدوث الإجهاض التلقائي (٢٦,٥٪) عن ما هو متوقع من الناس المتأخرين في الإنجاب (٢٢,٣٪) و ٢,٤٪ نسبة العيوب الخلقية التي لا تختلف بشكل ملموس من المعدلات الشائعة المكتسبة من عدد كبير من السكان (٢,٧٪) المحصل عليه (أداشي ١٩٧٩، القرن كنلن ورافنك ١٩٧٦).

يجب أن يدرك الطبيب تماماً التوصيات التالية لدواعي منع استعمال

الكلوميفين:

١- أكياس المبيض.

٢- الحمل.

٣- أمراض الكبد.

٤- أعراض في النظر.

٥- نزيف رحمى غير طبيعي مع عدم تشخيص.

أحد دواعي منع الاستمرار في استخدام الكلوميفين المهمة هو استخدامه السابق غير الناجح. هؤلاء النسوة اللواتي حصل لديهن الحمل مع علاج الكلوموفين، ٨٥٪ من الحمل وقع في الثلاث دورات الإباضية الأولى، يصبح على نحو متزايد أقل محتمل حدوث الحمل في الدورة الرابعة - أو الأربعين دورة. يحتاج هؤلاء المرضى اللواتي لم يحصل لديهن الحمل بعد ثلاث دورات إباضية إلى دراسات تقييمية أكثر صرامة.

وتتضمن هذه غالباً عمل منظار البطن أو الرحم. ٧٥٪ من المرضى المتأخرات في الإنجاب، تكون لديهن الأشعة الصبغية طبيعية، مع أخذ ثلاث دورات علاجية بالكلوميفين بدون حمل، يتضح لديهن الكشف عن مرض من خلال منظار البطن أو الرحم.

الجدول رقم (٧، ١). التأثيرات الجانبية للكلوميفين ستريت.

المرضى %	التأثير الجانبي
١٥	تضخم المبيض
١١	توهج محرك وعائي
٧,٤	ألم في البطن
٢,١	رقعة في الثدي
٢,١	غثيان واستفراغ
١,٩	قلق وعدم النوم
١,٦	أعراض في النظر

بروموكريبتين

Bromocriptine

إن الخط الأول في علاج تحفيز الإباضة للمرضى اللواتي لديهم ارتفاع في البرولاكتين هو البروموكريبتين وليس الكلوميدين. هؤلاء المرضى لديهم مقاومة نموذجية لتحفيز الإباضة بالكلوميدين، قد يكون ذلك بسبب التأثير الخاص للبرولاكتين أو زيادة مستوى دوبامين على محور النخامي - الهيبوثالمك، منخفضاً إفراز الهرمون المطلق للقينادوتروفين (GnRH). هؤلاء المرضى لديهم استجابة عديمة الحس أو ليس هناك استجابة LH للأستروجين، مفترضة وجود خلل في عملية التلقيح التلقائي الإيجابي. كما يفترض أيضاً بأن البرولاكتين لديه تأثير معطل على مستوى المبيضين. مع علاج البروموكريبتين، عودة الطمث يحدث في ٩٠٪ من النساء اللواتي لديهم ارتفاع في البرولاكتين خلال ٦ - ٨ أسابيع. عند المرضى اللواتي لم يصبح لديهم إباضة مع الإحباط الكافي لمستوى البرولاكتين، يمكن إضافة الكلوميدين الستريت إلى رجميم العلاج بالطريقة الاعتيادية.

يتعارض مستوى البرولاكتين المرتفع مع الوظيفة الطبيعية للدورة الشهرية في إحباط الإفراز النبضي لهرمون المطلق للقينادوتروفين (GnRH). إن علاج البروموكريبتين هو مضاد للدوبامين الذي يعطل مباشرة إفراز البرولاكتين من الغدة النخامية مزيلة ما يمنع انطلاق هرمون المنبه للجريبات FSH وهرمون الملوتن LH. يرتفع معدل الحمل ٨٠٪ عند المرضى اللواتي لديهم انقطاع في الدورة، زيادة في الإفراز الثديي، وارتفاع في البرولاكتين، مع عدم زيادة في معدل تعدد الأجنة، العيوب الخلقية، أو الإسقاط، وكذلك لا توجد خطورة الاستجابة المتزايدة. الاستجابة عادة تكون سريعة، إذا لم يكن هناك إباضة خلال شهرين من تواجد مستوى البرولاكتين طبيعي يمكن إضافة الكلوميدين إلى الرجميم بالطريقة المعتادة

(هرفنون، رانتا، سبنلن ١٩٨٥)، لتقليل الآثار الجانبية (غثيان، الإسهال، الدوخة، صداع، إرهاق) يجب زيادة جرعة البروموكريبتين بالتدرج من ١,٢٥ مجم عند النوم لمدة أسبوع إلى ١,٢٥ مجم مرتين في اليوم وإذا تحملتها ترتفع إلى الجرعة العادية ٢,٥ مجم مرتين يومياً (سوتو، البرس، دالي والترز، ينق وريديك ١٩٨٥). لو استمرت الآثار الجانبية للبروكريبتين يمكن تعاطيه عن طريق المهبل (كلتزيكي وفرمش ١٩٨٩).

هناك اختلاف في استخدام البروموكريبتين لدى المرضى اللواتي لديهم مستوى البرولاكتين طبيعي مع عدم الإباضة، وتأثيره لم يحدد بالدراسات المتحكم بها بعد (دييق، فيوزك، ١٩٨٦ بادالا، برسن، ميكدنوف ريندولار ١٩٨٥ سيقناص، حمادى يانو، كيورودا وماتسيورا ١٩٨٦).

علاج القونادوتروبين

Gonadotropin Therapy

يوصف الكلوميفين ستريت في محاولة لزيادة إفرازات الغدة النخامية لهرمونات القونادوتروفين المنبه للجريبات FSH والملوتن LH، يحتاج بعض المرضى إلى تحفيز إباضة أقوى وتعاطي مباشر لهذا القونادوتروبين. الذي يتكون من قليكوبروتين مع مختلف ثمالات حمض السيلك، وهرمون المشيمة البشرية HCG لديه ٢٠ ثمالة، والمنبه للجريبات FSH لديه ٥ والملوتن LH لديه ٢. المرشح المثالي لعلاج القونادوتروبين هم المرضى اللواتي لديهم فشل في الغدة النخامية. يستخدم القونادوتروبين أيضاً لمرضى المتأخرات في الحمل، ولديهن عدم إباضة، أو فشل في حدوث الإباضة بعد علاج الكلوميد أو اللواتي لديهم فشل في حدوث الحمل بعد ثلاث دورات إباضية مع الكلوميفين.

يحتوي قونادوتروبين الإيأسى البشرى (HMG) (برقونال أو هيموقون) على ٧٥ وحدة من FSH، 75 وحدة من LH. بينما FSH (فيرتنكس، مترودين) يحتوى على ٧٥ وحدة FSH والقليل فقط من ثمالات LH. إن FSH النقي مشتق من (HMG) التي تمرر خلال الأعمدة المضادة LH. تسبب الأجسام المضادة HCG امتصاص LH تخلصه من مشتقات FSH النقية (التصوير الكروماتين المناعي). باستخدام تقنية DNA المصنعة، FSH البشرى المصنع (فولزتم، قونال إف) استخدم بنجاح لتحفيز الإباضة مع نتائج حدوث الحمل (ديفروي، فإن سترينفام، ماينرت، صوبلنج، وينك ١٩٩٢ ودوندر ونكل، سكوت، سولنج بنك وفوسر ١٩٩٢). FSH المصنع (rFSH) أصبح فقط حديثاً متوجداً في الولايات المتحدة الأمريكية.

إن كلا من HMG وFSH غير نشط إذا أخذ بالفم لذا يجب تعاطيه بالحقن. يعطى HMG وmetroline بالعضل. فيرتنكس وFSH المصنع (rFSH)، تعطى تحت الجلد، هذه الأدوية غالية (تقريباً ٥٠ إلى ٦٠ دولار/حقنة) وقد يكلف العلاج أكثر من ٢٠٠٠ دولار/ لكل دورة علاجية للأدوية فقط. من اجل هذا الغلاء ونسبة المضاعفات الكبيرة، يجب عمل تقييم شامل للمريضة.

يوصى العديد من أخصائي العقم والغدد التناسلية بإجراء منظار الحوض قبل البدء بعلاج القونادوتروبين. بالإضافة يجب إعطاء المرضى التعليمات الصحية عن كيفية تعاطي القونادوتروبين والاستشارة الحذرة بخصوص المخاطر.

إن بذل الوقت، والحس العاطفي، والمال عبء هائل يقع على كاهل الزوجين. إن قياس هرمون الأستروجين اليومي وعمل الموجات فوق الصوتية المهبلية ضرورية لمراقبة المرضى اللواتي يتعاطين القونادوتروبين بكفاية، إن تعاطي طريقة الجرعة المتغيرة هو الخيار في العلاج، باستخدام هذه الطريقة، تعدل الجرعة فردياً ويعتمد القرار السريري على استجابة المريض للدواء بقياس مستوى الأستروجين في الدم ودرجة نمو

الجريب (ذيرني، لوفر، ١٩٨٤، دياموند، ونشز، مارس ١٩٧٨، ١٩٨٤، ١٩٨٧). يعطي HCG (٥.٠٠٠ وحدة) لتثير الإباضة عندما يكون الحجم المتوسط للجريب السائد ما بين ١٥ إلى ٢٠ مم والأستروجين في المصل ما بين ٦٠٠ إلى ١٢٠٠ باكوجرام/مل. تنصح المريضة بأن يكون هناك علاقة جنسية في يوم حقنة HCG وفي اليومين التاليين. بالتبادل يمكن عمل حقن الصناعي ٢٤ و٤٨ ساعة بعد أخذ حقنة HCG.

لتجنب مخاطر الاستجابة المتزايدة، والعدد العالي لتعدد الأجنة يوصى بعدم إعطاء حقنة HCG لو أن الأستروجين أكثر من ٢.٥٠٠ باكوجرام/مل أو إذا كان هناك أكثر من خمسة جريبات ناضجة أو أكثر من جريبين ناضجين وخمسة جريبات متوسطة الحجم (١٠ - ١٤ مم) (بلانكستين ١٩٨٧).

إن معدل عدد الدورات العلاجية الضرورية للحصول على الحمل هو ثلاث دورات معدل الإباضة أكثر من ٩٠٪ ونسبة الحمل لكل دورة تقريباً ٢٥٪ للمرضى اللواتي يعانون من انقطاع الدورة بسبب نقص الغدة النخامية. يمكن الحصول على معدل حمل إضافي ٧٠٪ لدى هذه المجموعة من المرضى. إن معدل الإجهاض التلقائي حوالي ٢٥٪. ليس هناك زيادة في حدوث العيوب الخلقية. ومعدل تعدد الحمل تقريباً ٢٠٪ (١٥٪ توائم، ٥٪ عدد عالي من تعدد الحمل) (دور ١٩٨٠). على الرغم من إمكانية عملية تخفيض عدد الحمل المتعدد للمرضى اللواتي لديهم عدد عالي من تعدد الحمل، هذا يعتبر خيار صعب للزوجين المتأخرين في الإنجاب، ويجب بذل كل جهد لتفادي هذا الوضع بمراقبة الدورة العلاجية بكل حذر (بركوتز ١٩٨٨).

في الاستجابة المتزايدة للمبيض غير المتحكم فيها هناك زيادة شديدة في الجسم الأصفر للجريبات. قد يساعد المراقبة بحذر الموجات الصوتية ومستوى الأستروجين في المصل على خفض انتشار مضاعفات تهدد الحياة فعلياً. وذلك بإعطاء الطبيب فرصة في منع تعاطي حقنة HCG في الحالات البالغة الخطورة. إذا لم تؤخذ حقنة HCG فإن حصول

الاستجابة المتزايدة غير محتمل. إنه مرض علاجي المنشأ بحث. في الحالات الخفيفة هذه المتلازمة تتضمن تضخم المبيض، انتفاخ البطن، زيادة في الوزن، الحالات الشديدة تتطور إلى بالغة الخطورة مع حدوث استسقاء البطن، جنب انصيابي "Pleural effusions"، اضطرابات في أملاح الدم، انخفاض كمية السوائل داخل الأوعية الدموية، قلة التبول، زيادة تركيز الدم، احتمال التجلط الوريدي أو الشرياني (قولان ١٩٨٩).

إن العلاقة بين مستوى الأستروجين والاستجابة المتزايدة للمبيض ليست مضبوطة فيمكن تواجدها الاستجابة المتزايدة مع مستوى أستروجين منخفض تقريباً، وليس الضروري أن ارتفاع مستوى الأستروجين يتبعه استجابة متزايدة.

من الواضح أن هناك بعض العلاقة بين عدد الجريبات المتوسطة الحجم (١٠-١٤ مجم) والإصابة بمتلازمة الاستجابة المتزايدة للمبيضين، على الرغم أن هذه أيضاً ليست علاقة مضبوطة (نافوت ١٩٨٨).

تستخدم الدراسات المميزة العديدة لاكتشاف عوامل الخطورة للإصابة بالاستجابة المتزايدة للمبيضين للمرضى تحت العلاج في برنامج أطفال الأنابيب ونقل الأجنة (I.VF-ET) ذكر دلفيقن وزملاؤه (١٩٩٣) أن التنبؤ الأفضل يكون في معرفه مقدار الانحدار لمستوى الأستروجين، جرعة HMG، عدد البويضات المسحوبة، LH/FSH قبل تعاطي HMG. مع مراقبة الدورة العلاجية بحذر فإن نسبة الاستجابة المتزايدة عموماً تقل عموماً بدرجة ملموسة إلى أقل من ١٪.

إن المواقع الأكثر ملائمة لإداره علاج القونادوتروبين، هي مواقع عيادات أخصائي العقم والغدد التناسلية المجهزة والتي توفر فيها كل التعليمات الموضحة للمرضى مع مراقبة الدورة العلاجية الضرورية مع هذا العلاج.

أدوية الخصوبة وخطورة سرطان المبيض

Fertility Drugs and Risk of Ovarian Cancer

إن احتمالية أن أدوية الخصوبة قد تزيد من خطر الإصابة بسرطان المبيض عند المرأة قد قدمت بتقرير حديث من مجموعة سرطان المبيض التعاونية (COGC)، التي فحصت الصفات التناسلية وتعاطي الهرمونات الخارجية المنشأ وعلاقتها بخطر الإصابة بسرطان المبيض (ويت مور، هرس، ايتنير ١٩٩٢)، على الرغم أن هذا التقرير كان مجهزاً لتنبية الناس عن احتمالية هذا الارتباط، من المهم أن يفهم المريض والطبيب تفاصيل هذه الدراسات والتي تليها. سرطان المبيض غير شائع، حيث تحدث عشر حالات جديدة كل سنة لكل ١٠٠,٠٠٠ امرأة (٠,٠١٪). هذا يقابله خطر ٠,٢٪ على مدى العمر. يجب بقاء هذه الأعداد المنخفضة في منظور أي دراسة تتطلع إلى المخاطر المتزايدة لسرطان المبيض. سوف ترى زيادة خطورة ١٠٪ لو حدثت ١١ حالة لكل ١٠٠,٠٠٠ ومع ذلك هذه ما زالت ٠,٠١١٪.

لقد افترض في السابق أنه يوجد علاقة عكسية بين خطر سرطان المبيض وعدد الحمل (كرامر) هجنسون ويليغ، سكلي، ريان ١٩٨٣). وعلى الرغم من أن هذه الخطورة مرة أخرى قليلة، فإن هناك زيادة في الخطورة عند المرأة المتأخرة في الإنجاب حتى في غياب أدوية الخصوبة. لقد أوضحت دراسات بيئية إضافية أن الخطر المتزايد لسرطان المبيض غير ملموس، وأنه ليس هناك خطر قط على المرضى اللواتي يتعاطون أدوية الخصوبة (موسقارد، ليدقارد، كجير، سكو، أندرسون ١٩٩٧). على الرغم أنه لا أحد يستطيع اليوم أن يؤكد العلاقة بين سرطان المبيض وأدوية تحفيز الإباضة، إلا أنه من الضروري أن لا نبالغ في نتائج الدراسات البيئية المتواجدة.

المعالجة بالهرمون النبضي المطلق لقونادوتروپين (GnRH)

Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone Therapy

إن النساء اللواتي يعانين من انقطاع الدورة بسبب غدة الهيوثالمك هن المرشحات المثاليات للعلاج (GnRH) النبضي. يجب أن يكون هناك غدة نخامية صحيحة قادرة على الاستجابة إلى GnRH ليكون العلاج ناجح. يجب أن تؤكد إجراء الفحوصات المنخفض مستوى هرمون القونادوتروپين، بينما TSH والبرولاكتين طبيعية، DHEAS طبيعي ونتيجة B-HCG سلبية، يجب استثناء عيوب الجهاز العصبي بعمل الأشعة (الأشعة النووية، أو أشعة الرنين المغناطيسي). باستخدام مضخة GnRH للمرضى اللواتي تم صحة اختيارها، يحفز هرمون القونادوتروپين الداخلي المنشأ، وتقلل خطورة نسبه الإصابة بالحمل المتعدد الأجنة وكذلك الاستجابة المتزايدة مقارنة بالعلاج مع هرمون القونادوتروپين اليأسي البشري / هرمون القونادوتروپين المشيمي البشري HMG/HCG. لذلك فهي تحتاج إلى أقل مراقبة. يمكن استئجار المضخة، وكذلك الخدمة إلى البيوت متواجدة لتحصيل المغذي في الوريد، للتقليل من الاعتماد على الطبيب والفريق الطبي في العيادة (ليندكر، والديتو، هسمان ١٩٨٠). يمكن إعطاء هرمون المطلق للقونادوتروپين GnRH تحت الجلد حيث يكون أسهل، لكنه أقل دقة، ويستلزم عدد كلي أعلى للجرعة مع التكلفة المادية. قد يؤدي تعاطيه بالوريد إلى الإصابة بتجلطات سطحية، أو التهاب في الأوردة، لكنه عموماً أكثر دقة وتحتاج فترة علاجه إلى أقل وقت وكلفة (جانسون ١٩٨٧). إن الفترة بين النبضات عامة ٩٠ دقيقة يكون كافية.

الجرعة الموصى مع كل نبض تعتمد على طريقة التعاطي (٥ - ٢٠ ميكروجرام عند تعاطيه تحت الجلد، ٥-٢,٥ ميكروجرام / نبضة عند تعاطيه في الوريد). يحدث الإباضة عادة في اليوم ١٤ من العلاج لكن المدى يتراوح ما بين اليوم ١٠ - ٢٢،

لذلك يمكن أن تساعد مراقبة ارتفاع هرمون الملوتن في البول. إن استخدام هرمون القونادوتروبين المشيمي البشري HCG لإثارة الإباضة ليست ضرورية. فسوف يكون هناك ارتفاع تلقائي عند المرضى. من المهم دعم المرحلة الصفراوية لأنه لا ينتج لدى المرضى هرمون الملوتن الداخلي المنشأ بدون مضخة. يمكن إتمام ذلك بالاستمرار بضغط هرمون المطلق للقونادوتروبين GnRH لمدة أسبوعين بعد حدوث الإباضة أو بإعطاء هرمون القونادوتروبين المشيمي البشري HCG ٢٥٠٠ وحدة كل ثلاثة أيام لأربع جرعات.

إن معدل حدوث الحمل المتعدد يقارب علاج الكلوميفين (تقريباً ٧-١٠٪ غالباً توأم)، ليس هناك زيادة في معدل حدوث الإسقاط أو العيوب الخلقية (هومبرج ١٩٨٩). لقد سجل معدل حدوث الإباضة عند ٨٠٪ إلى ٩٥٪ مع معدل الحمل ٣٠٪ إلى ٣٥٪ والمعدل التراكمي للحمل ٩٠٪ في حالات انقطاع الدورة بسبب غدة الهيبوثالامك (سانتورو ١٩٨٦).

لقد كان هناك محاولة لاستخدام المضخة عند المرضى اللواتي لديهم تكيس في المبايض بعد إحباط القونادوتروبين الداخلي المنشأ باستخدام الشواد لهرمون المطلق للقونادوتروبين ذو المفعول الطويل، (GnRHa) ولكنها كانت أقل نجاحاً.

الشواد لهرمون المطلق للقونادوتروبين

Gonadotropin releasing Hormone Agonists

إن هرمون المطلق للقونادوتروبين (GnRH) هو ديكابيتيد الهيبوثالامك الذي يحفز انطلاق القونادوتروبين من الغدة النخامية الأمامية. لقد ذكر أولاً تسلسل الحمض الأميني وتكوين (porcine GnRH) بواسطة ماتسو وزملائه في عام ١٩٧١.

وصف برفوس وزملاؤه بشكل مستقل (١٩٧٢) أوفين هرمون المطلق لقونادوتروبين (ovine GnRH) ووجدت أن التسلسل مماثل لبورساين هرمون المطلق للقونادوتروبين (porcine GnRH). إن مكونات الديكاببتيد (-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂). وهي الشائعة عند كل الثدييات التي أجريت لها فحوصات. منذ ١٩٧١ تم تصنيع أكثر من ٢٠٠٠ مضاهي لهرمون المطلق للقونادوتروبين GnRH_a (كارتن وريفر ١٩٨٦) الجدول رقم (٧،٢) قائمة بعض الشواد لهرمون المطلق للقونادوتروبين (GnRH_a) الشائعة الاستخدام وقوتها النسبية.

إن الاستمرار بضغط جرعة عالية من الهرمون المطلق للقونادوتروبين GnRH يحدث استجابة ثنائية في إفراز القونادوتروبين من الغدة النخامية، في البداية هناك زيادة في مستوى هرمون المنبه للجريبات FSH وهرمون الملوتن LH يتبعه هبوط تقديمي وثابت (بلجتز، بلانت، نكازي، كيوف، نويل ١٩٧٨). لقد صممت هذه الاستجابة الثنائية للاستخدام في دورات برامج أطفال الأنابيب العلاجية (IVF). إن الزيادة الأولية في هرمون المنبه للجريبات FSH تعطي تحفيز زيادة في بداية المرحلة البناء الرحمية، بينما الإحباط النهائي لهرمون الملوتن LH لمنع حدوث الإباضة لدى المريضة المجدولة لسحب البويضات في برنامج أطفال أنابيب (IVF).

يوجد في الولايات المتحدة حالياً ثلاثة من GnRH_a تختلف في القوة وطريقة التعاطي. إن تعاطي GnRH_a تحت الجلد له صيغة تواجد حيوية مشابهة لتلك المتوفرة عن طريق الوريد. معظم النساء في سن ما قبل اليأس اللواتي يتعالجن بأخذ حقنة ليوبرولايد أستيت LEUPROLIDE ACETATE 0.05 مجم/يوم يصبح مستوى الأستروجين في المصل أقل من ٣٠ باكوغراماً/مل. يعلب علاج الليبرولاند في بالات تحتوي على ٢,٨ مل (٥مجم/مل). يمكن للمريضة أن تأخذها بنفسها leuprolide

باستخدام حقنة الأنسولين المنخفضة الجرعة (١٠ وحدات = ٠,١ مل = ٠,٥ مجم). يجب تجنب استخدام حقن التبركولين (tuberculin syringes) لأنه يمكن فقد جزء من الدواء في محور الحقنة. تعديل الجرعة في مقدار ٠,١ مجم يعتمد على مستوى الأستروجين في المصل. قد يحتاج إلى زيادة الجرعة عند المرضى اللواتي يعانون من السمنة.

نافرين أستيت (nafarelin acetate) هو GnRHa يؤخذ عن طريق الاستنشاق بالأنف مع استبدال D-alanine- D-naphthylene في موضع ٦. إن التواجد الحيوي عندما يتعاطى عن طريق الأنف أكبر منه عندما يتعاطى بالفم، لكن مازال فقط في نطاق ٢٪ إلى ٥٪ بسبب التحلل الأنزيمي وضعف الامتصاص، (هايراى، ياشكي، مايجا ١٩٨١). إن التواجد الحيوي المنخفض نافريلين nafarelin كاف للحصول على التأثير العلاجي لأن له قوة بيولوجية وراثية مرتفعة، تقدر ٢٠٠ مرة أكثر قوة من GnRH الفطرية. إن الوقت اللازم للوصول إلى أقصى تركيز يقارب ١٨ دقيقة مقارنة بدقيقتين عند التعاطى بالوريد (شابلن ١٩٩٢). فلا تؤثر كلاً من حساسية الأنف أو علاج المضاد للاحتقان على امتصاص Nafarelin بالأنف (هنزل ١٩٩٢). العمر النصفى Nafarelin هو ٤,٣ ساعة. إن الجرعة المقاسة لبخاخ الأنف تنفخ ٢٠٠ ميكروجرام مع كل ١٠٠ ميكرو لتر من البخاخ. الجرعة الموصى بها ضخ ٢٠٠ ميكروجرام مرتين يومياً، تعطى بالتناوب بين كل فتحة أنف. لو فشلت هذه الجرعة في تحصيل انخفاض الأستروجين الكافي، يمكن زيادتها إلى ٤٠٠ ميكروجرام مرتين يومياً.

إن انطلاق التكوين المدخر GnRHa في معدل ثابت لوقت أطول موفراً ميزة حسنة في تعاطيه غير المتكرر وزيادة تقبله من قبل المرضى. إن حقن كمية ٣,٧ مجم من Depot leuprolide acetate كافية للحصول على الجرعة العلاجية المثالية (٥,٠ -

١ نانوجرام/مل) لمدة أربعة أسابيع. يختفى مستوى العلاج في الدم بعد ثمانية أسابيع من حقنه بالعضل.

إن تعاطي الببتيد peptides بالزرع تحت الجلد أصبح محدوداً بسبب الخواص المانعة للجلد. إن تعاطي leuprolide بالزرع مقابل الحقن تحت الجلد تم مقارنته بالتجربة باستخدام أجهزة موصلة بالبودر كهربائياً تعطى تيار ٢٢، . ميكرو أمبير (ماير ١٩٩٠). إن المنطقة تحت منحنى استجابة LH، الاستجابة القصوى LH والوقت للاستجابة، القصوى LH متشابهة لكل من التعاطي بالزرع والحقن تحت الجلد. لا يسوق حالياً الزرع GnRHa تحت الجلد في الأسواق التجارية. مشارك شاد - شواد AGOINSF.

الجدول رقم (٧، ٢). الجرعة، طرق التعاطي، القوة والتركيب لشواد هرمون المطلق لقونادوتروين المتواجدة حول العالم.

القوة GNRH=1	الجرعة حجم	طرق التعاطي	التركيب	الشاد
١٠٠ - ١٥	١,٠ - ٠,٥ ٧,٥ - ٣,٧	حقن تحت الجلد، مدخر تحت العضل	D-leu Pro- NHET	ليوبرولين Leuprorelin
١٠٠	٠,٢ ١,٢ - ٠,٩	حقن تحت الجلد، في الأنف	D-ser (Bu)6 Prog-NHET	بيوزرلين Buserelin
١٠٠	٠,١	حقن تحت الجلد	D-His (BZ)6 Prog-NHET	هستريلين Histrelin
٢٠٠	٠,٨ - ٠,٤	بالأنف	D(Na)2)6	نافرلين Nafarelin
١٠٠	٤ - ٢	تحت العضل	D- trp	تربتوريلين Trptorelin
٢٣٠	٣,٦	زرع تحت الجلد	D-ser (ibu)6 Aza-gly	قوزرلين Goserelin

من داوود م. ي (١٩٩٣)، مراقبة تخفيف الإباضة باستخدام الموجات الصوتية. مجلة النساء والولادة الطبية الأمريكية ١٦٨، ٦٧٩ - ٦٨١ الاستخدام مسموح به. شهرياً.

استعمال شواد هرمون المطلق للقونادوتروبين في التلقيح خارج الجسم

Use of GnRH agonists in Vitro Fertilization Cycles

يستخدم GnRHa بشكل واسع إلى جانب القونادوتروبين للتحكم في عدم حدوث الاستجابة المتزايدة للمبيض في الدورات العلاجية في برامج أطفال الأنابيب وترجيع الأجنة. تتضمن الخواص الحسنة لاستخدام GnRHa منع الارتفاع المفاجئ المبكر لهرمون الملوتن LH، إبطاء المستوى الأساسي لهرمون الملوتن LH الداخلي المنشأ، وكذلك تعبئة مجموعة كبيرة من الجريبات. هناك العديد من المحاولات السريرية لمقارنة بروتوكولات تحفيز الإباضة باستخدام GnRHa. الكثير منها محاولات سريرية عشوائية مستقبلية موفرة التقييم الأفضل بإضافة GnRHa إلى رجم تحفيز الإباضة في برامج أطفال الأنابيب (IVF). عند مراجعة هذه الدراسات على الطبيب أن يسأل سؤالين:

- ١ - هل هناك منفعة باستخدام GnRHa لتحفيز الإباضة ؟
 - ٢ - لو استخدم GnRHa ما هو الرجم المفضل للفرد ؟
- من الصعب مقارنة الدراسات مباشرة لأنه حتى هذه المحاولات المتحكم فيها تختلف بخصوص GnRHa المستخدم، نوع التحفيز، الرجم المستخدم للناس العاديين، ومعايير الدخول. تعاني الكثير من هذه الدراسات من صغر حجم العينة، بالإضافة إلى مشكلة القوة الإحصائية لترجمة النتائج. لذلك ليس من العجيب عدم وجود إجماع موحد بين برامج التلقيح خارج الجسم (IVF) المختلفة بالنسبة لأدوية تحفيز الإباضة المتفوقة فمثلاً، دراسة واحدة تقارن ثلاثة بروتوكولات لتحفيز الإباضة في برنامج التلقيح خارج الجسم وترجيع الأجنة، والتي تتضمن:

١ - كلوميفين ستريت (CC) و HMG.

٢ - HMG فقط.

٣- تخميد GnRHa مع HMG (دور ١٩٩٢)، استنتج الملاحظون أنه على الرغم من أن استخدام GnRHa تقلل من معدل الإلغاء ويزيد من عدد البويضات المسحوبة، إلا أنه لا ينتج عنه معدل حمل أعلى لكل دورة عن تلك المحصلة بواسطة التحفيز بالكوميفين / HMG (٣١,٤٪ مقابل ١٦,٩٪). محاولة عشوائية مستقبلية منفصلة تقارن الكلوموفين / HMG مقابل HMG / GnRHa في التلقيح خارج الجسم وترجيع الأجنة (IVF-ET) لم توضح إذا كان هناك تفوق واضح لبروتوكول عن الآخر (فريير، راسويلر، بدفورد، بري، بركلي ١٩٩٠). وأخيراً لجين وزملاؤه (١٩٩٠) لاحظوا معدل حمل أعلى ملموس مع علاج HMG / GnRHa مقارنة بدورات الكلوميفين / HMG.

في محاولة لحل هذا النقاش حول GnRHa فقد نشرت تحليل الدراسات المسبقة (a meta-analysis) مقارنة نتائج الدورات العلاجية GnRHa (هفز ١٩٩٢). استنتج من هذه المراجعة أن الدورات التي سوعدت باستخدام GnRHa معدل إلغاء الدورة فيها منخفض وذلك بسبب عدم حصول الارتفاع المفاجئ لهرمون الملوتن LH التلقائي. بالإضافة إلى أن استخدام GnRHa نتج عنه عدد بويضات أكثر، مع أن تعاطي جرعات القونادوتروبين كانت أكثر بدرجة ملموسة، وما تضيفه إلى التكلفة المادية لكل دورة. معدل الإسقاط التلقائي متشابه سواء باستخدام GnRHa أو بدونه. من المهم جداً أن معدل الحمل الإكلينيكي لكل دورة تحسن بشكل ملموس بعد استخدام GnRHa لكل من التلقيح خارج الجسم IVF (نسبة الأفضلية الشائعة ١,٨٠) ونقل الزيجوت داخل الأنابيب (GIFT) (نسبة الأفضلية الشائعة ٢,٣٧).

لو كان استنتاج تحليل الدراسات المسبقة مقبولاً وظهر أن معدل الحمل أعلى باستخدام GnRHa، علينا بالتساؤل عن أي رجيم GnRHa يفضل استخدامه لكل فرد من المرضى. يستخدم GnRHa في بروتوكولات تحفيز إباضة مختلفة ومتعددة تتضمن:

١ - البروتوكول الطويل مع بداية التخميد إما في منتصف المرحلة الصفراوية أو بداية مرحلة البناء الرحمية.

٢ - البروتوكول القصير أو "المشتعل" البدء باستخدام GnRHa في بداية مرحلة البناء الرحمية.

٣ - البروتوكول الفائق القصر باستخدام GnRHa فقط في بداية الدورة.

٤ - البروتوكول الفائق الطول عندما يستخدم GnRHa لمدة ٦٠ يوماً لإخماد الغدة النخامية قبل تحفيز الإباضة، (الشكل رقم ٣، ٧).

في البروتوكول الطويل، يبدأ في GnRHa في منتصف المرحلة الصفراوية، أو في بداية مرحلة البناء الرحمية. مع مرحلة البداية لكليهما فإن الهدف هو إخماد تنظيم الغدة النخامية مع تخميد القونادوتروبين الداخلي المنشأ قبل التحفيز بالقونادوتروبين الخارجي المنشأ. في بداية المرحلة الصفراوية يتعرف على منتصفها الموافق من يوم الدورة، ارتفاع في درجة حرارة الجسم الأساسي، الارتفاع المفاجئ لهرمون الملوتن في المصل وفي البول، أو ارتفاع مستوى هرمون البروجسترون في منتصف المرحلة الصفراوية. إن الدواء المستخدم بكثرة في الولايات المتحدة الأمريكية هو ليوبرولايد أستيت (Leuprolide acetate)، الذي يعطى تحت الجلد ١,٠ مجم يومياً لمدة عشر أيام. في ذلك الوقت يتأكد من إحباط الغدة النخامية بعمل الموجات فوق الصوتية الأساسية ومستوى الأستروجين اليأسى.

يبدأ بالتحفيز بأخذ القونادوتروبين مع الاستمرار في تعاطي ليوبوليد leupolide 0.5 مجم يومياً حتى موعد أخذ حقنة HCG. الرجيم في مرحلة البناء الرحمية مماثلة ما عدا أن يبدأ GnRHa في بداية مرحلة البناء مباشرة ويستمر فيها لمدة عشرة أيام. بعد التأكيد على حصول التخميد للغدة النخامية الملائم يبدأ بالتحفيز بالقونادوتروبين مع الاستمرار في تعاطي GnRHa حتى موعد أخذ حقنة HCG.

من حسنات رجيم مرحلة البناء لبطانة الرحم لا يحتاج إلى تأكيد المرحلة الصفراوية ويفضل عند المرضى اللواتي لديهم قلة في الإباضة. على أية حال إن البدء في تعاطي ليوبرولايد LEUPROLIDE في المرحلة الصفراوية ينتج عنه أسرع وأكثر ثباتاً في تخميد المبايض مع أقل لأكياس المبيض المتبقية من التي ترى في رجيم مرحلة بناء بطانة الرحم (ملدرم ١٩٨٨). بعض المرضى اللواتي يتعاطين علاج GnRHa يومياً في مرحلة بناء بطانة الرحم لديهم استجابة مشاركة واضحة، مما يحفز تكوين الأكياس في مرحلة البناء الرحمية، مع استمرارية ارتفاع مستوى الأستروجين في المصل.

في الرجيم القصير أو "المشتعل" يبدأ بتعاطي GnRHa في اليوم الأول أو الثاني من الدورة مع البدء في التحفيز بالقونادوتروبين بعد ١ - ٣ أيام. يوصي البعض بالبدء بكل من GnRHa و HMG في اليوم الثالث عند استخدام البروتوكول القصير (بيناديف بلاسكو، اتيورك، ماسترويانا، فلنقر ١٩٩٠).

يستمر بتعاطي كل من GnRHa والقونادوتروبين حتى موعد حقنة HCG. من محاسن الرجيم القصير إن فترة التحفيز أقصر وكذلك عدد حقن القونادوتروبين والتكلفة أقل.

من محاسن استخدام البروتوكول الفائق القصير (ULTRASHORT) المقترحة تتضمن انخفاض أكثر في التكلفة وزيادة ملائمة للمرضى، في البروتوكول الفائق القصير يستخدم GnRHa فقط أثناء يوم الدورة ١ - ٣.

في محاولة دراسية لمقارنة بين البروتوكول الفائق القصير والطويل في ٣١٢ مريضة، من العجيب لم يحدث لأي مريضة على البروتوكول الفائق القصير الارتفاع المفاجئ لهرمون الملوتن LH التلقائي (ماركس ١٩٩٣). إن المعدل المتوسط لعدد حقن HMG المحتاجة لكل مريضة كان أكثر في البروتوكول الطويل. على الرغم أن معدل

الحمل الإكلينيكي كان متساوياً في كل المجموعتين، إلا أن معدل الولادة كان أعلى بشكل ملموس في مجموعة البروتوكول الطويل (٣١,٢% مقابل ١٩,٦%). يرجع الكاتب انخفاض نسبة الإسقاط في مجموعة البروتوكول الطويل لإمكانية التأثير الإيجابي الثابت GnRHa على نوعية البويضة.

اقترح استخدام البروتوكول الفائق الطول حديثاً عند المرأة المصابة ببطانة الرحم المهاجرة تحت علاج التلقيح خارج الجسم وترجيع الأجنة IVF-ET. يتلقى هؤلاء المرضى علاج IVF-ET وتخميند الفائق الطول مع GnRHa (على الأقل ٦٠ يوماً) قبل تحفيز الإباضة مقارنة مع نظام التخميند المعياري في منتصف الدورة الصفراوية التخميند الطويل مع GnRHa لا يؤثر على الاستجابة المقبلة للقونادوترويين الخارجي المنشأ (سكوت، نيل إيون، هياسلب، هوفمان ١٩٩٣). في دراسة واحدة ٣٣ مريضة مصابه بمراحل مختلفة من بطانة الرحم المهاجرة، وجد إن استجابة الأستروجين وعدد البويضات المسحوبة، والملقحة، والمنقسمة والأجنة المنقولة متماثلة في كلا المجموعتين، لكن نسبة الحمل الإكلينيكي لكل نقل أجنة كان أعلى في البروتوكول الفائق الطول (٦٧% مقابل ٢٧%) (نكامورا ١٩٩٢). ذكرت نتائج مماثلة مع استخدام البروتوكول الفائق الطول عند مرضى المصابات مرحلة I أو II من البطانة المهاجرة يتلقين علاج GIFT (ريمورقيدا ١٩٩٠).

على الرغم من أن الوصفات لكل من البروتوكولات أعلاه موضحة بسهولة. إن القرار لمعرفة أي بروتوكول يكون هو الأفضل ويتناسب مع كل مريض على انفراد أصبحت أكثر تعقيداً ودفعت إلى عمل العديد من الدراسات للمقارنة، كل تحيز إلى بروتوكوله.

العديد من هذه الدراسات اما مستقبلية أو بأثر رجعي، تقارن رجيم GnRHa الطويل والقصير في دورات IVF-ET. هناك عدد متساوي من المؤيدين للبروتوكول

الطويل والقصير. أكاريبا، سمول، راندال، هاملتون، تمبلتون (١٩٩٢) اختاروا عشوائياً ٨٧ مريضة تحت علاج IVF-ET بين البروتوكول الطويل والقصير، لم يجدوا فرقاً بين مستلزمات التحفيز، عدد الجريبات المسحوبة، أو عدد البويضات المحصل عليها، إن نسبة التلقيح، عدد الأجنة المنقولة، ونسبة الحمل كانتا متشابهتان في المجموعتين. استنتج أن الرجيم القصير بديل مفيد وأرخص في تحفيز الإباضة عند المرضى تحت علاج IVF-ET. قارسيا باديليا بياتي، وبارامكي (١٩٩٠) ذكروا أيضاً الأفضلية للبروتوكول القصير. في مقارنة مستقبلية للبروتوكول الطويل مقابل القصير في ١٨٩ دورة IVF-ET فقد وصف أقل عدد في حقن FSH أو HMG اللازمة في البروتوكول القصير مع أنه ليس هناك فرق في عدد الجريبات أو معدل التلقيح بين المجموعتين. فقد وجد أن معدل الحمل أعلى بشكل ملموس (٦,٤٠٪ مقابل ٧,٢٧٪) (ومعدل الإسقاط أقل (٨,٢٢٪ مقابل ٦,٣٦٪) مع البروتوكول القصير. استنتجت هذه المجموعة ليس هناك حاجة لتعاطي GnRHa روتينياً أثناء المرحلة الصفراوية التي تسبق دورة IVF. وصف موشير (١٩٩٢) أخيراً تأثير مفيد قليلاً في استخدام البروتوكول الطويل لدى المرضى اللواتي الاستجابة لديهم ضعيفة والتي عرفت بمستوى FSH الأساسي أكثر من أو يساوي ١٥ وحدة دولية/مل.

مع ذلك يرى الأطباء أن البروتوكول الطويل هو المفضل المتميز. ذكر ملدرم (١٩٩٢) أن هناك انطلاق كبير لهرمون الملوتن LH خلال المرحلة الشادية في البروتوكول القصير الذي يحفز الهرمون الذكري من المبيض. والذي يمكن أن يعارض تعبئة الجريبات الثانوية، بالإضافة هذا الارتفاع المفاجئ لهرمون الملوتن في الأيام المبكرة في الدورة يمكن أن يحفز إفراز البروجستيرون من الجسم الأصفر المسبق الذي قد يعطل نضوج بطانة الرحم. عند المرضى الذين لديهم استجابة مناسبة مع HMG، ذكر سانرومان، سوري جد وكرن (١٩٩٢) تماثل في التلقيح، ومعدل الحمل الإكلينيكي

والكيميائي عند المرضى اللواتي يتلقين البروتوكول القصير والطويل. على أية حال، العلاج القصير مع ذلك مرتبط في بدء المرحلة الصفراوية المبكرة (Prematures Luteinization) زيادة الهرمون الذكري، ارتفاع في معدل الإسقاط ونتائج الحمل أضعف مقارنة بأخذ GnRHa في المرحلة الصفراوية. لقد وجد مركز الجمع الطبي الهلامي أن البروتوكول الطويل يتفوق على القصير بشكل ملموس بمقدار أكبر من تعبئة الجريبات كبير، سحب البويضات، نسبة التلقيح، وعدد أكبر من الأجنة المنقولة بشكل ملموس (كنقسلاند ١٩٩٢). ذكر جندوف، هول، ستلمان (١٩٩٠) أن معدل الحمل أعلى بشكل ملموس مع البروتوكول الطويل. وفي مقارنة كبيرة بين البروتوكول الطويل والقصير وجد أن معدل الحمل ١٣,٩٪ عند ٤,١٨٠ دورة علاجية قصيرة، مقارنة مع ١٨,١٪ عند ٧,٢٢١ دورة علاجية طويلة (FIVNAT 1988).

في محاولة لحل النقاش البروتوكول القصير مقابل الطويل، نشرت تحليل الدراسات المسبقة مقارنة نتائج دورات علاجية في سبع دراسات بعد بروتوكول القصير المشتعل (العدد = ٣٦٨) مقابل بروتوكول التخميد GnRHa الطويل (العدد = ٤٧٦). (هفز ١٩٩٢). وجدت دراسة (TIE-BRAKER) بأنه ليس هناك فرق ملموس بين هذين البروتوكولين. إلغاء الدورة العلاجية ومعدل الحمل بعد بروتوكول القصير "المشتعل" والطويل التخميد كان متشابهاً بين المجموعتين. حتى مع تعدد دراسات المقارنة، في النهاية اختيار البروتوكول القصير مقابل الطويل يجب أن تكون مستقلة فريداً لكل مريضة. عادة تعتمد على الاستجابة السابقة للمريضة مع التحفيز بالقونادوترويين.

لقد أجريت مقارنة بين شواد GnRHa المختلفة للاستخدام في دورات العلاج IVF-ET، في دراسة واحدة يحتاج المرضى اللواتي يتلقين نافرلين أستيت

(Nafarelin acetate) أقل HMG وأكثر أجنة مجمدة للنقل فيما بعد بشكل ملموس عن اللواتي يتعاطين ليوبرولايد أستيت (Leuprolide acetate) (بنزيان ١٩٩٢). في دراسة منفصلة تقارن بيوزرلين أستيت buserelin acetate وليوبرولايد أستيت leuprolid acetate عدد الجريبات المثقوبة، والبويضات المسحوبة، نسبة البويضات الناضجة، وعدد الأجنة المناسبة للنقل وللتجميد كانت أعلى بشكل ملموس عند المرضى يتلقين leuprolide acetate (بلاسج ١٩٩٢). ذكر بارنيود وزملاؤه (١٩٩٢) أن مستوى الأستروجين ومستوى الأستروجين لكل حقنة HMG كانت كلاهما منخفضة بشكل ملموس في دورات العلاجية IVF-ET مع البزولين مقارنة مع ليوبرولايد أستيت وتربتولين. ليس هناك اختلاف ملموس في معدل الحمل لكل دورة تحفيز بين المجموعات.

المؤثرات على نوعية البويضة ووظيفة الخلايا الحبيبية

Effect on Oocyte Quality and Granulosa Cell Function

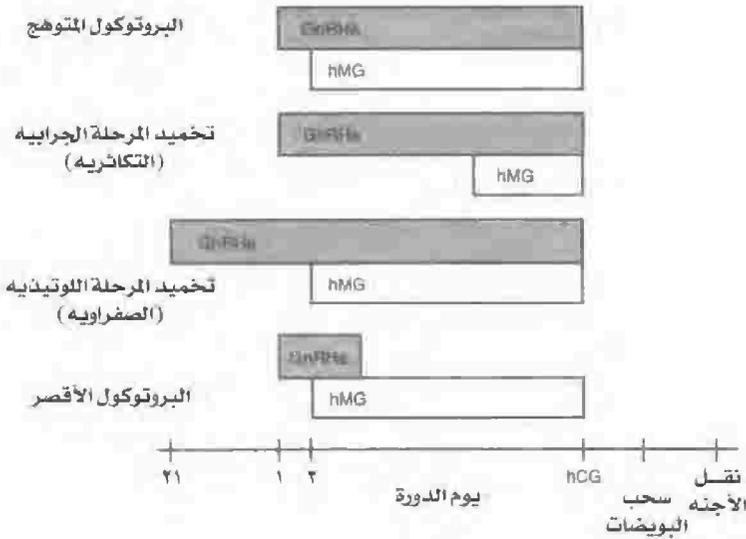
الخلايا الحبيبية البشرية لها مستقبلات خاصة GnRHa لذلك فهي تتأثر بتعاطي GnRHa خلال الدورة العلاجية IVF-ET. إن السائل الجريبي عند مرضى IVF المتعاطين GnRHa لديهم تركيز الأستروجين والبروجسترون أقل مقارنة مرضى IVF المتعاطين القونادورتروين فقط (بريزكي، هوفمان، سكوت جونز ١٩٩٠). على الرغم من انخفاض تكوين الستيروود إلا أنه يحدث نضوج للبويضة، قد يحدث تطور الجنين اللاحق أكثر سرعة في البويضات المحصلة خلال دورات التخميد العلاجية بـ GnRHa كينان (١٩٩١). لا يبدو أن استخدام GnRHa يغير تطور الأجنة بعد التجميد في مرحلة ما قبل النوية (Pronuclear stage) مقارنة مع ما يماثلها من علاج التحفيز بالقونادورتروين بدون GnRHa (أوهنتقر ١٩٩٢).

إن استخدام GnRHa في الدورات العلاجية IVF-ET مرتبطة بتأخير ١,٥ يوم لغرس الأجنة مقارنة دورات علاجية IVF-ET التي استخدم فيها HMG فقط. يحصل زرع الأجنة في الدورات العلاجية المستخدم فيها GnRHa / HMG ما بين ٧ - ١١ يوماً بعد نقل الاجنة، بينما زرع الأجنة للدورات العلاجية المستخدم فيها HMG بين ٧-٩ يوماً بعد نقل الأجنة (تير- كاسبا ١٩٩٠). قد تكون نافذة الغرس الأكبر هذه، أحد العوامل المتسببة برفع معدل الحمل المرتبط باستخدام GnRHa في الدورات العلاجية IVF-ET.

القيمة التنبؤية للاستجابة لشاد الهرمون المطلق للقونادوتروبين في دورات التلقيح خارج الجسم ونقل الأجنة.

Prognostic Value of Gonadotropin ñ Releasing Hormone Agonist Response in Vitro ñ Fertilization - Embryo Transfer Cycles.

يمكن استخدام استجابة الأستروجين في المصل إلى GnRHa كمؤشر لنتائج البروتكول القصير في الدورات العلاجية IVF-ET. وصف بادلا، بياتي، وقارشيا (١٩٩٠) أربعة نماذج لاستجابة الأستروجين في المصل لليوبرولايد أستيت الذي يقاس أثناء اليوم الثاني إلى الخامس من الدورة قبل التحفيز بالقونادوتروبين الخارجي المنشأ (الشكل رقم ٧,٤). في النموذج المرتبط بأعلى معدل حمل إكلينيكي يكون مستوى الأستروجين الأساسي مضاعف في اليوم الثالث يتبعه انخفاض ١٠٪ على الأقل في اليوم الرابع ثم الارتفاع فيما بعد. في دراسة مشابهة (وينسلو ١٩٩١) استخدم نموذج الأستروجين للتنبؤ بالمدة وعدد حقن HMG اللازمة للتحفيز.



الشكل رقم (٧,٣). أربعة بروتوكولات مختلفة لتعاطي أدوية شواذ هرمون القونادوترويين والقونادوترويين البشري في الدورات العلاجية لأطفال الأنابيب.

استخدام شاد المنتحكم في هرمون المطلق للقونادوترويين في دورات الحقن الصناعي
 Use of Gonadotropin – Releasing Hormone Against in Intrauterine Insemination Cycles
 من الظاهر أن إضافة GnRH إلى HMG لتحفيز المبيض تحسن معدل الحمل في
 الدورة العلاجية IVF-ET، لذلك ركزت عدة دراسات على إضافة GnRH إلى HMG
 في دورات الحقن الصناعي. لقد درس دودس، والمر، هنفز، يانس وهاني (١٩٩١)
 ٩٧ امرأة لديها تأخر في الإنجاب والتي أعطيت إما HMG فقط أو HMG بعد أخذ علاج
 ليوبرولايد في منتصف المرحلة الصفراوية السابقة. الدورات التي تضمنت ليوبرولايد
 تحتاج إلى جرعات أكبر من HMG وأيام أطول للتحفيز لكل دورة، لكن ما كان هناك
 اختلاف في متوسط تركيز الأستروجين وعدد الجريبات. ومن المهم أنه ما كان هناك
 اختلاف في الحمل لكل دورة بين المجموعات. استنتج فأقليارد، إيمي، ويس

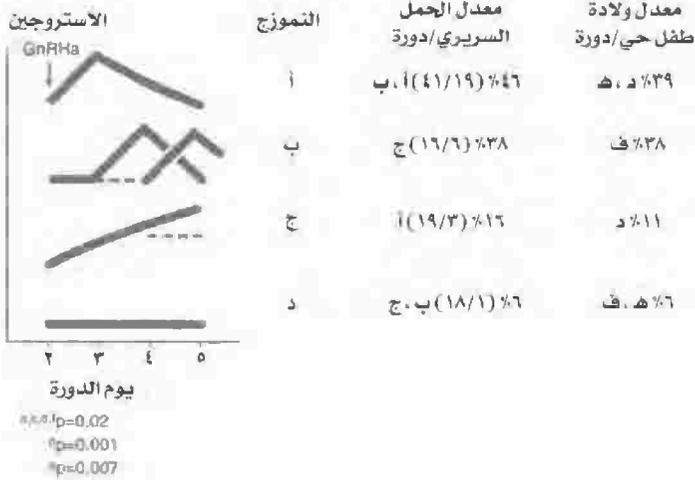
وسجمدت (١٩٩١) في دراسة مشابهة ٣٢١ دورة بأن إضافة GnRHa إلى HMG والحقن الصناعي يحسن معدل الحمل (٦، ٢١٪ مقابل ٨، ١٢) بدون زيادة في معدل تعدد الأجنة أو الإسقاط.

استخدام شاد الهرمون المطلق للقونادوتروبين في تفجير حدوث الإباضة

Use of Gondofrophin fi Releasing Hormone Agoinst for Triggering Ovulation

إن استعمال GnRHa المسبب في ارتفاع مفاجئ في القونادوتروبين الداخلي المنشأ، قد ذكر بأنه أكثر فسيولوجية من حقنة HCG في تفجير الإباضة. في الدورة التلقائية يكون هناك ارتفاع مفاجئ لكل من LH وFSH في منتصف الدورة. يرتفع مستوى المعدل النصفى FSH وLH في المصل لمدة ٣٤ ساعة بعد GnRHa، بينما ينتج من تعاطي HCG ارتفاع مشابه لنشاط LH فقط.

قارنت دراستين لـ (قونن، بالاكير، بوول، كاسبر ١٩٩٠ سيقال، كاسبر ١٩٩٢) تأثير جرعة واحدة من GnRHa مع HCG في منتصف الدورة على النضوج الجريبي في دورات IVF-ET. في مجموعة GnRHa المنخفض متوسط تركيز الأستروجين والبروجستيرون في المصل في المرحلة الصفراوية كما قصر طول المرحلة الصفراوية على الرغم من تعاطي البروجستيرون في كلا المجموعين، ما كان هناك اختلاف في معدل حدوث الحمل. فقد استنتج أنه يبدو أن GnRHa لكي يكون بديلاً فعالاً عن HCG في الحث على إتمام التنضيج الجريبي وتخفيض تركيز الأستروجين في المرحلة الصفراوية يمكن الاستفادة منه في منع الاستجابة المتزايدة للمبيض ومساعدة عملية الغرس.



الشكل رقم (٤, ٧). معدل الحمل السريري ومعدل ولادة طفل حي لكل دورة تحفيزية GnRHα الشاد هرمون المطلق للقونادوتروبين.

الآثار الجانبية لعلاج شاد هرمون المطلق للقونادوتروبين

Side Effect Of Gondofropin n Releazivg Hormene Agonist Therapy

تعكس معظم الآثار الجانبية الشائعة GnRHα حالة انخفاض الأستروجين المستحثة وتتضمن الشعور بالتوهج الحراري اضطراب النوم، جفاف المهبل، ألم أثناء العلاقة الجنسية. عند المرضى الخاضعين لتقنية الإخصاب المساعدة حتى لو كانت هذه الأعراض موجودة فإنها تزول بسرعة بمفعول القونادوتروبين الذي يرفع مستوى الأستروجين، هناك تفاعلات قليلة وغير معروفة السبب مثل زيادة دقات القلب صداع، اكتئاب نفسي، انتفاخ في الأطراف، كلف، تساقط الشعر، طفح احتقان في الثدي وألم في المفاصل. لقد تعرف على الآثار الجانبية لعلاج GnRHα على الأعصاب وهي نادرة. في ثلاثة من بين ٥٣٦ امرأة تلقت العلاج GnRHα حدثت أعراض عصبية

مؤقتة أثناء العلاج (لم شكنازي قولدمان ، دكر ، فلديرق وقولدمان ١٩٩٠). تتضمن الأعراض صداع الشقيقة الشديد، تؤخذ في الوجه، تخدر وضعف في اليدين، والذراعين والقدمين. وعدم التوازن الحس، تظهر الأعراض العصبية ٨ - ١٢ يوماً بعد بداية تعاطي GnRHa وتختفي بعد ٣ - ٧ أيام من بدايتها. تحدث أعراض الجهاز العصبي فقط عند استخدام البروتوكول الطويل في منتصف المرحلة الصفراوية. ان إمكانية حدوثها غير مفهوم. على أية حال، التشابه في الهجمة الإقفارية المؤقتة "transient ischemic attacks" الذي قد تحدث على تأثير الضيق الوعائي "a constrictive vascular effect" كسبب محتمل.

لقد وصف أن هناك ارتباط بين حدوث الحمل التلقائي وتعاطي GnRHa المفعول الطويل قبل الحمل غير المتعمد. نظرياً يمكن GnRHa قد حدث على التحلل الويني "luteolysis". أوضحت تقارير قصصية زيادة قليلة في معدل الإسقاط فقط. في تقرير عن ١١ حالة حمل حدثت بعد تعاطي GnRHa قبل حدوث الحمل غير المتعمد، تعرضت كل الحالات إلى خلل في وظيفة الجسم الأصفر وذلك بانخفاض مستوى البروجسترون، على الرغم من ارتفاع مستوى HCG (هرمان ١٩٩٢). انتهى سبع من هذا الحمل بولادة طفل حي، ثلاثة حمل كيميائي، واحدة بويضة متلفة (BLIGHTED OVUM). في تقرير منفصل عن علاج GnRHa غير المتعمد أثناء ١٣ حملاً مبكراً، فإن وظيفة الجسم الأصفر كانت طبيعية في ١١ (سميث ١٩٩١). لا أحد من المواليد التام لديه عيوب عضوية واضحة.

لم يتضح هناك آثار جانبية على الغدة النخامية مع علاج GnRHa الطويل الأمد. القيمة الأساسية والمحفزة للقواندوترويين، برولاكتين، كورتوزون، TSH، وهرمون النمو كانت طبيعية لم تتغير بعد ستة أشهر من GnRHa بعد عودة الطمث

(سيدارز، ستينقولد، ليو، جيود، ملدرم ١٩٩٢). يرتبط مستوى البرولاكتين المرتفع في المصل بكلا مستوى الأستروجين المرتفع واستخدام GnRHa لكن لم يكن له تأثير على معدل التلقيح، نوعية الأجنة، أو حدوث الحمل ملدرم ١٩٩٢).

الخلاصة

Summary

إن تحفيز الإباضة عنصر أساسي مهم في إدارة الإجراءات الإكلينيكية عند المرأة المتأخره في الإنجاب. لقد لخص هذا الفصل الأدوية المتواجدة لتحفيز الإباضة للشريكين المتأخرين في الإنجاب. مع هذه المعلومات من المهم إلقاء الضوء على الدور الحاسم للتقييم قبل وأثناء أي وصفات علاجية. لا تستخدم أدوية تحفيز الإباضة بدون المحاولة أولاً لتوضيح سبب تأخر الحمل لديهما. إن الشريكين المتأخرين في الإنجاب واللذان تكون لديهما إجراءات الفحص طبيعية، قد يحتاج الأمر لدراسات تقييم مكثفة أكثر قبل وصف محفزات الإباضة عشوائياً، استخدم تقييم دورة المريضة الطبيعية لتقرر ما إذا كانت أدوية تحفيز الإباضة مفيدة للمريضة أم لا؟ عليك أن تقيم استجابة مريضك لأية أدوية تحفيز إباضة وصفت. لو كانت استجابتها مناسبة ولكن لم يحصل الحمل للمريضة خلال فترة زمنية محدودة، كن مستعداً للتعديل بدلاً من الاستمرار بالدورات السابقة غير الناجحة.

المراجع

References

- Acharya, D., Small, J., Randall, J., Hamilton, M., & Templeton, A. (1992). Prospective study of short and long regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist in an in vitro fertilization program. *Fertility and Sterility*, 57, 815-818.
- Adashi, E. Y. (1984). Clomiphene citrate mechanism(s) and site(s) of action-a hypothesis revisited. *Fertility and Sterility*, 42, 331.
- Adashi, E. Y. (1986). Clomiphene citrate-initiated ovulation: A clinical update. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, 4, 255.
- Adashi, E. Y., Rock, J. A., Sapp, K. C., et al. (1979). Gestational outcome of clomiphene-related conceptions. *Fertility and Sterility*, 31, 620.
- Ahlgren, M., Kiillen, B., & Rannevik, G. (1976). Outcome of pregnancy after Clomid therapy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 53, 371.
- Ashkenazi, J., Goldman, J. A., Dicker, D., Feldberg, D., & Goldman, G. A. (1990). Adverse neurological symptoms after gonadotropin-releasing hormone analog therapy for in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility*, 53, 738-740.
- Balash, J., Jove, I. C., Moreno, V., Civico, S., Puerto, B., & Vanrell, J. A. (1992). The comparison of two gonadotropin-releasing hormone agonists in an in vitro fertilization program. *Fertility and Sterility*, 58, 991-994.
- Belchetz, P. E., Plant, T. M., Nakai, Y., Keough, E. J., & Knobil, E. (1978). Hypophyseal responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin releasing hormone. *Science*, 202(4368), 631-633.
- Benadiva, C. A., Blasco, L., Tureck, R., Mastroianni, L., Jr., & Flickinger, G. L. (1990). Comparison of different regimens of a gonadotropin-releasing hormone analog during ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 1990, 53, 479-485.
- Berkowitz, R. L., Lynch, L., Chitkara, D., et al. (1988). Selective reduction of multi fetal pregnancies in the first trimester. *New England Journal of Medicine*, 318, 1043.
- Blankstein, J., Shalev, J., Sasdon, T., et al. (1987). Ovarian hyperstimulation syndrome: Prediction by number and size of preovulatory follicles. *Fertility and Sterility*, 47, 597.
- Brzyski, R. G., Hofmann, G. E., Scott, R. T., & Jones, H. W. Jr. (1990). Effects of leuprolide acetate on follicular fluid hormone composition at oocyte retrieval for invitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 54, 842-847.
- Burgus, R., Butcher, M., Amoss, M., Ling, N., Monahan, M. W., Rivier, J., Fellows, R., Blackwell, R., Vale, W., & Guillemin, R. (1972). Primary structure of the ovine hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor (LRF). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 69(1), 278-282.
- Cedars, M. I., Steingold, K. A., Lu, J. H., Judd, H. J., & Meldrum, D. R. (1992). Pituitary function before, during, and after chronic gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertility and Sterility*, 58, 1104-1107.
- Chaplin, M. D. (1992). Bioavailability of nafarelin in healthy volunteers. *American Journal of*

- Obstetrics and Gynecology*, 166, 762-765.
- Cramer, D. W., Hutchinson, G. B., Welch, W. R., Scully, R. E., & Ryan, K. J. (1983). Determinants of ovarian cancer risk. L'Reproductive experiences and family history. *Journal of the National Cancer Institute*, 71, 711-716.
- Darwood, M. Y. (1993). The monitoring of ovulation induction using ultrasound. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168, 679-681.
- DeCherney, A. H., & Laufer, N. (1984). The monitoring of ovulation induction using ultrasound and estrogen. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 27, 993.
- Delvigne, A., Dubois, M., Batthen, B., Bassil, S., Meuleman, C., De Sutter, P., Rodesch, C., Janssens, P., Remacle, P., Gordts, S., Puttemans, P., Joostens, M., van Roosendaal, E., & Leroy, F. (1993). The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: A Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Human Reproduction*, 8(9), 1361-1366.
- DeVane, G. W., & Guzick, D. S. (1986). Bromocriptine therapy in normoprolactinemic women with unexplained infertility and galactorrhea. *Fertility and Sterility*, 46, 1026.
- Devroey, P., Van Steirteghem, A., Mannaerts, B., Coelingh Bennink, H. (1992). Successful in-vitro fertilisation and embryo transfer after treatment with recombinant human FSH. [Letter]. *Lancet* 339, 1170.
- Diamond, M. P., & Wentz, A. C. (1986). Ovulation induction with human menopausal gonadotropins. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 41, 480.
- Dodson, W. C. Walmer, D. K., Hughes, C. L., Jr., Yancy, S. E., Haney, A. F. (1991). Adjunctive leuprolide therapy does not improve cycle fecundity in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination of subfertile women. *Obstetrics and Gynecology*, 78, 187-190.
- Donderwinkel, P. F. J., Schoot, D. C., Coelingh Bennink, H. J. T., & Fauser, B. C. J. M. (1992). Pregnancy after induction of ovulation with human recombinant FSH in polycystic ovary syndrome. [Letter]. *Lancet*, 340, 983.
- Dor, J., Ben-Shlomo, I., Levran, D., Rudak, E., Yunish, M., & Mashiach, S. (1992). The relative success of gonadotropin-releasing hormone analogue, clomiphene citrate, and gonadotropin in 1099 cycles of in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 58, 986-990. 4
- Dor, J., Itzkowic, D. J., Mashiach, S., et al. (1980). Cumulative conception rates following gonadotropin therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 136, 102.
- Ferrier, A., Rasweiler, J. J., 4th, Bedford, J. M., Prey, K., & Berkeley, A. S. (1990). Evaluation of leuprolide acetate and gonadotropins for in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertility and Sterility*, 54, 90-95.
- Fisch, P., Casper, R. F., Brown, S. E., et al. (1989). Unexplained infertility: Evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. *Fertility and Sterility*, 51, 828.
- FIVNAT. (1989). Dossier FIVNAT Analysis des Resultats 1988. *Contraception-Fertilité-Sexualité*, 17, 685.
- Gagliardi, C. L., Emmi, A. M., Weiss, G., Schmidt, C. L. (1991). Gonadotropin releasing hormone agonist improves the efficiency of controlled ovarian hyperstimulation/intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 55, 939-944.
- Garcia, J. E., Padilla, S. L., Bayati, J., & Baramki, T. A. (199). Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: A better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 53, 302-305.
- Gindoff, P. R., Hall, J. L., & Stillman, R. J. (1990). Ovarian suppression with leuprolide acetate: Comparison of luteal, follicular, and flare-up administration in

- controlled ovarian hyperstimulation for oocyte retrieval. *Journal of IVF-ET*, 7, 94.
- Golan, A., Ron-El, R., Herman, A., et al. (1989). Ovarian hyperstimulation syndrome: An update review. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 44, 430.
- Gonen, Y., Balakier, H., Powell, W., & Casper, R. F. (1990). Use of gonadotropin releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 71, 918-922.
- Gysler, M., March, C. M., Mishell, D. R., Jr., & Baily, E. J. (1982). A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effects on the postcoital test. *Fertility and Sterility*, 37, 161.
- Hammond, M. G. (1984). Monitoring techniques for improved pregnancy rates with clomiphene ovulation induction. *Fertility and Sterility*, 42, 499.
- Hammond, M. G., Halme, J. K., & Talbert, L. M. (1983). Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstetrics and Gynecology*, 62, 196-198.
- Henzl, M. R. (1992). Gonadotropin-releasing hormone analogs: Update on new findings. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 166, 757-761.
- Herman, A., Ron-El, R., Golan, A., Nachum, H., Soffer, Y., & Caspi, E. (1992). Impaired corpus luteum function and other undesired results of pregnancies associated with inadvertent administration of a long-acting agonist of gonadotrophin-releasing hormone. *Human Reproduction*, 7, 465-468.
- Hirai, S., Yashiki, T., & Mima, H. (1981). Mechanism for the enhancement of nasal absorption of insulin by surfactants. *International Journal of Pharmacology*, 9, 173-175.
- Hirvonen, E., Ranta, T., Seppälä, M. (1976). Prolactin stimulates clomiphene responsiveness. *International Journal of Fertility*, 21, 255.
- Homberg, R., Eshel, A., Armar, N. A., et al. (1989). One hundred pregnancies after treatment with pulsatile luteinizing hormone releasing hormone to induce ovulation. *British Medical Journal*, 298, 809.
- Hughes, E. G., Fedorkow, D. M., Daya, S., Sagle, M. A., Van de Koppel, P., & Collins, J. A. (1992). The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*, 58, 888-896.
- Jansen, P. P. S., Handelsman, D. J., Boylan, L. M., et al. (1987). Pulsatile intravenous gonadotropin-releasing hormone for ovulation induction. 1. Safety and effectiveness with outpatient therapy. *Fertility and Sterility*, 48, 33.
- Jones, G. S., Maffezzoli, R. D., StroU, C. A., et al. (1970). Pathophysiology of reproductive failure after clomiphene induced ovulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 108, 847.
- Karten, M. J., & Rivier, J. E. (1986). Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: Rationale and perspective. *Endocrine Reviews*, 7(1), 44-66.
- Keenan, D., Cohen, J., Suzman, M., Wright, G., Kort, H., & Massey, J. (1991). Stimulation cycles suppressed with gonadotropin-releasing hormone analog yield accelerated embryos. *Fertility and Sterility*, 55, 792-796.

- Kerin, J. F., Liu, J. H., Phillipou, G., & Yen, S. S. C. (1985). Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 61, 265.
- Kingsland, C., Campbell, S., Mills, C., Bradfield, J., Alexander, N., Yovich, J., & Jacobs, H. S. (1992). The long protocol of administration of gonadotropin-releasing hormone agonist is superior to the short protocol for ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 57, 810-814.
- Kletzky, O. A., & Vermesh, M. (1989). Effectiveness of vaginal bromocriptine in treating women with hyperprolactinemia. *Fertility and Sterility*, 51, 269.
- Lejeune, B., Barlow, P., Puissant, F., Delvigne, A., Vanrysselberge, M., & Leroy, F. (1990). Use of buserelin acetate in an in vitro fertilization program: A comparison with classical clomiphene citrate-human menopausal gonadotropin therapy. *Fertility and Sterility*, 54, 475-481.
- Leyendecker, G., Wildtu, L., & Hausmann, M. (1980). Pregnancies following chronic intermittent (pulsatile) administration of GnRH by means of a portable pump (Zyklomat): A new approach in the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhea. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 51, 1214.
- Lobo, R A., Paul, W., March, C. M., et al. (1982). Clomiphene and dexamethasone in women unresponsive to clomiphene alone. *Obstetrics and Gynecology*, 60, 497.
- March, C. M. (1978). Therapeutic regimens and monitoring techniques for human menopausal gonadotropin administration. *Journal of Reproductive Medicine*, 21, 198.
- March, C. M. (1984). The use of Pergonal for the induction of ovulation. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 27, 966.
- March, C. M. (1987). Improved pregnancy rate with monitoring of gonadotropin therapy by three modalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 156, 1473.
- Marcus, S. F., Brinsden, P. R., Macnamee, M., Rainsbury, P. A., Elder, K. T., & Edwards, R. G. (1993). Comparative trial between an ultra-short and long protocol of luteinizing hormone-releasing hormone agonist for ovarian stimulation in invitro fertilization. *Human Reproduction* 8, 238-243.
- Matsuo, H, Baba, Y, Nair, R M., Arimura, A., & Schally, A. V. (1971). Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 43, 1334-1339.
- Meldrum, D. R (1992). Ovulation induction protocols. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 116, 4Q6-409.
- Meldrum, D. R, Cedars, M. I, Hamilton, F., Huynh, D., Wisot, A., & Marr, B. (1992). Leuprolide acetate elevates prolactin during ovarian stimulation with gonadotropins. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 9, 251-253.
- Meldrum, D. R, Cuisot, A., Hamilton, F., Gutley, A. L., Huynh, D., & Kempton, W. (1988). Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertility and Sterility*, 50, 400-402.
- Meyer, B. R, Kreis, W., Eschbach, J., O'Mara, V., Rosen, S., & Sibal, D. (1990). Transdermal versus subcutaneous leuprolide: A comparison of acute

- pharmacodynamic effect. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 48, 340-345.
- Mosgaard, B. J., Lidegaard, O., Kjaer, S. K., Schou, G., & Anderson, A. N. (1997). Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer: A case-control study. *Fertility and Sterility*, 67, 1005-1012.
- Muasher, S. J. (1992). Use of gonadotrophin-releasing hormone agonists in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Clinical Therapeutics*, 14 (Suppl A), 74-86.
- Nakamura, K., Oosawa, M., Kondou, I., Inagaki, S., ShiJata, H., Narita, O., Suganuma, N., & Tomoda, Y. (1992). Menotropin stimulation after prolonged gonadotropin releasing hormone agonist pretreatment for in vitro fertilization in patients with endometriosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 9, 113-117.
- Navot, D., Relou, A., Berkenfield, A., et al. (1988). Risk factors and prognostic variable in the ovarian hyperstimulation syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 159, 210.
- Oehninger, S., Toner, J. P., Veeck, L. L., Brzyski, R. G., Acosta, A. A., & Muasher, S. J. (1992). Performance of cryopreserved pre-embryos obtained in in vitro fertilization cycles with or without a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertility and Sterility*, 57, 620-625.
- O'Herlihy, C., Pepperell; R. J., Robinson, H. P. (1982). Ultrasound timing of human chorionic gonadotropin administration on clomiphene stimulated cycles. *Obstetrics and Gynecology*, 59, 40.
- Padilla, S. L., Bayati, J., & Garcia, J. K. (1990). Prognostic value of the early serum estradiol response to leuprolide acetate in in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 53, 288-294.
- Padilla, S. L., Person, G. K., McDonough, P. G., & Reindollar, R. H. (1985). The efficacy of bromocriptine in patients with ovulatory dysfunction and normoprolactinemic galactorrhea. *Fertility and Sterility*, 44, 695.
- Pandya, G., & Cohen, M. D. (1972). The effect of cis-isomer of clomiphene citrate (cis-clomiphene) on cervical mucus and vaginal cytology. *Journal of Reproductive Medicine*, 8, 133.
- Parinaud, J., Oustry, P., Perineau, M., Reme, J. M., Monrozies, X., & Pontonnier, G. (1992). Randomized trial of three luteinizing hormone-releasing hormone analogues used for ovarian stimulation in an in vitro fertilization program. *Fertility and Sterility*, 57, 1265-1268.
- Penzias, A. S., Shamma, F. N., Gutmann, J. N., Jones, K. K., DeCherney, A. H., & Lavy, G. (1992). Nafarelin versus leuprolide in ovulation induction for in vitro fertilization: A randomized clinical trial. *Obstetrics and Gynecology*, 79(5, Pt 1), 739-742.
- Quagliarello, J., & Weiss, G. (1979). Addition of estradiol benzoate to Clomid in the management of Clomid failures. *Fertility and Sterility*, 31, 224.
- Remorgida, V., Anserini, P., Croce, S., Costa, M., Ferraiolo, A., & Capitanio, G. L. (1990). Comparison of different ovarian stimulation protocols for gamete intrafallopian transfer in patients with minimal and mild endometriosis. *Fertility and Sterility*, 53, 1060-1063.

- Ritchie, W. G. M. (1985). Ultrasound in the evaluation of normal and induced ovulation. *Fertility and Sterility*, 43, 167.
- San Roman, G. A., Surrey, K. S., Judd, H. L., & Kerin, J. F. (1992). A prospective randomized comparison of luteal phase versus concurrent follicular phase initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 58, 744-749.
- Santoro, N., Wierman, M. K., Filicori, M., et al. (1986). Intravenous administration of pulsatile gonadotropin-releasing hormone in hypothalamic amenorrhea: Effects of dosage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 62, 109.
- Scott, R. T., Neal, G. S., Illions, K. H., Hayslip, C. A., & Hofmann, G. K. (1993). The duration of leuprolide acetate administration prior to ovulation induction does not impact ovarian responsiveness to exogenous gonadotropins. *Fertility and Sterility*, 60, 247-253.
- Segal, S., & Casper, R. F. (1992). Gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin for triggering follicular maturation in in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 57, 1254-1258.
- Smitz, J., Camus, M., Devroey, P., Bollen, N., Tournaye, J., & Van Steirteghem, A. C. (1991). The influence of inadvertent intranasal buserelin administration in early pregnancy. *Human Reproduction*, 6, 290-293.
- Soto-Albers, C. E., Daly, D. C., Walters, C. A., Ying, Y. K., & Riddick, D. H. (1985). Titrating the dose of bromocriptine when treating hyperprolactinemic women. *Fertility and Sterility*, 43, 485.
- Suginami, H., Hamada, K., Yano, K., Kuroda, G., & Matsuura, S. (1986). Ovulation induction with bromocriptine in normoprolactinemic anovulatory women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 62, 899.
- Tur-Kaspa, I., Contino, K., Dudkiewicz, A. B., Myers, S. A., Friberg, J., & Gleicher, N. (1990). Ovarian stimulation protocol for in vitro fertilization with gonadotropin-releasing hormone agonist widens the implantation window. *Fertility and Sterility*, 53, 859-864.
- Von Campenhout, J., Semard, R., & Liduc, B. (1968). The anti-estrogenic effect of clomiphene in the human being. *Fertility and Sterility*, 19, 700.
- Whittemore, A. S., Harris, R., Itnyre, J., and the Collaborative Ovarian Cancer Group. (1992). Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of twelve US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *American Journal of Epidemiology*, 136, 1184-1203.
- Winslow, K. L., Toner, J. P., Brzyski, R. G., Oehninger, S. C., Acosta, A. A., & Muasher, S. J. (1991). The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test—a sensitive predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle. *Fertility and Sterility*, 56, 711-717.
- Wu, C. H., & Winkel, C. A. (1989). The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertility and Sterility*, 52, 564.
- Hoffman, D., & Lobo, R. A. (1985). Serum dehydroepiandrosterone sulfate and the use of clomiphene citrate in anovulatory women. *Fertility and Sterility*, 43, 196.