



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية

كلية الطب البيطري

## Ovarian Hyperstimulation Syndrome and its Correlation with Some Cytokines

دراسة مقدمة الى  
مجلس كلية الطب البيطري/ جامعة القادسية

من قبل الطالب  
حسين حميد عبد الكاظم

وبإشراف  
م.د. ميعاد جبار صاحب الهلالي

2021 م

1442 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَتَعَلَى اللَّهِ الْمَلِكُ الْحَقُّ وَلَا تَعْجَلْ بِالْقُرْآنِ مِنْ قَبْلِ أَنْ يُقْضَىٰ  
إِلَيْكَ وَحْيُهُ، وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا ﴿١١٤﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ،

من سورة طه

طه 114

الاهداء

الى وطني الحبيب وشهداء العراق والواجب

الى

كل من ضحى من اجل امن وامان هذا الوطن الحبيب

والى

كل من ساعدنا في العلم والمعرفة

الى والدتي الحبيبة ووالدي الحبيب

والى

أساتذة كلية الطب البيطري كافة وبالخصوص الدكتورة المشرفة لما بذلتة من

جهد في توجيهي ولها الشكر والتقدير

أوجه لهم تحياتي وجهدي المتواضع ... لكم منا التحية

حسين .....

## اقرار المشرف

أقر بأن مشروع البحث ( متلازمة فرط التحفيز المبيضي وارتباطها ببعض السيتوكينات )

الذي اعد من قبل الطالب حسين حميد عبد الكاظم قد تم تحت اشرافي في  
كلية الطب البيطري/ جامعة القادسية.

المشرف

م.د. ميعاد جبار صاحب الهاللي

## اقرار القسم

نقر بأن الطالب (حسين حميد عبد الكاظم) قد أنهى مشروع تخرجه بعنوان  
(متلازمة فرط

التحفيز المبيضي وارتباطها ببعض السيتوكينات)) ونرشحه للمناقشة

المقرر

ا.م.د. مثنى هادي حسين

2021/ /

رئيس فرع الطب الباطني والوقائي

ا.م.د. سعد هاشم غميس

2021/ /

## قائمة المحتويات

### الخلاصة

1. المقدمة	Introduction.....
2. متلازمة فرط التحفيز المبيضي	Ovarian Hyperstimulation Syndrome .....
2. 1 تعريف المتلازمة	Definition of OHSS.....
2. 2 الفسلجية الامراضية للمتلازمة	Pathophysiology of OHSS.....
2. 3 عوامل الخطورة	Risk factors.....
2. 3. 1 العمر	Age.....
2. 3. 2 عدد الجريبات المبيضية	Number of ovarian follicles .....
2. 3. 3 جودة البويضات	Oocytes quality.....
2. 3. 4 أنظمة تحفيز المبيض	Ovarian superovulation protocols .....
2. 3. 5 متلازمة تكيس المبايض	Polycystic ovarian syndrome (PCOS) .....
3. السيتوكينات وعلاقتها بالمتلازمة	Cytokines and their correlation with OHSS .....
3. 1 عامل النمو البطاني الوعائي	Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) .....
3. 2 عامل نخر الورم-ألفا	Tumor Necrosis Factor (TNF- $\alpha$ ) .....
3. 3 انترلوكين 6	IL-6 .....
3. 4 انترلوكين 10	IL-10.....
4. إدارة المتلازمة وكيفية التعامل معها	Management of OHSS .....

Conclusions.....الاستنتاجات 5

References.....المصادر 6

## الخلاصة

تهدف بروتوكولات التحفيز المبيضي التقليدية بنوعها GnRH antagonist و GnRH agonist protocols و assisted reproductive treatments الى الحصول على protocols المستعملة في علاج الانجاب المساعد أكبر عدد ممكن من الجريبات الناضجة ذات الجودة والكفاءة العالية عن طريق كبح الاندفاع المبكر لهرمون الاباضة LH. الا ان الزيادة المفرطة في كمية الجريبات الناضجة (15 فما فوق) غالبا ما يكون مصحوبا بارتفاع في مستويات هرموني الاستروجين و LH مما يعرض المريضات الى خطر الاباضة المبكرة واحداث زيادة مفرطة في نفاذية الاوعية الدموية للمبيض مسببا تجمع السوائل داخل التجويف البريتوني وظهور العلامات السريرية للمتلازمة وبالأخص عندما يستعمل هرمون hCG لغرض الانضاج النهائي للجريبات. من أهم عوامل الخطر التي ربما تزيد من فرصة حدوث المتلازمة هي صغر سن المريضة، عدد الجريبات المبيضية، البروتوكول العلاجي المستخدم في تحفيز المبيض، والاصابة بمتلازمة تكيس المبايض. وعلى الرغم من ان الالية الفسلجية المرضية غير معلومة بشكل دقيق لحد الان، الا ان العديد من البحوث والدراسات في هذا المضمار تشير الى تورط العديد من السيتوكينات النشطة وعائيا vasoactive cytokines في حدوث المتلازمة، لاسيما عامل النخر البطاني الوعائي VEGF الذي يعد الستوكين الوحيد الذي ثبت علميا دوره في حدوث المتلازمة. فضلا عن سيتوكينات اخرى مثل عامل نخر الورم- الفاء، انترليوكين-6 ، و انترليوكين-10 تشترك جميعا في كونها نشطة وعائيا وتؤثر في نفاذية الاوعية الدموية الشعرية ، وتسهم بشكل او آخر في عملية الاباضة، الا ان نتائج الدراسات متناقضة حول علاقتها بالمتلازمة . يمكن إدارة المتلازمة باستعمال الخيارات الاتية إلغاء دورة التحفيز المبيضي، وخفض جرعات hCG واستخدام GnRH agonist بدلا عنه، وحفظ جميع الأجنة بالتبريد .embryo cryopreservation



متلازمة فرط التحفيز المبيضي Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) هي احدى المضاعفات الخطيرة الناجمة عن استخدام العلاج الإنجابي المساعد Assisted Reproductive Treatment (ART) في حالات العقم او قلة الخصوبة مثل الحقن المجهري Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) أو التلقيح الاصطناعي (IVF) In vitro fertilization، مع عدم وجود طريقة متفق عليها عالمياً للوقاية من حدوث هذه المتلازمة. تتميز متلازمة OHSS بزيادة نفاذية الشعيرات الدموية (1). بالإضافة إلى تراكم السوائل في التجويف البريتوني مما يؤدي إلى ضعف في التنفس dyspnea وقلة التبول oliguria (2) والفشل الكلوي الحاد بسبب اعتلال المسالك البولية الانسدادي obstructive uropathy (3). قد تصبح متلازمة فرط تحفيز المبيض (OHSS) مهددة للحياة بشكل ثانوي للجطات الدموية أو ضعف وظائف الرئة أو القلب والأوعية الدموية (1). فضلا عن ان الحالات الشديدة من المتلازمة ترتبط بنتائج سلبية عندما يكون الحمل مبكرا (4). على الرغم من أن الآلية الفسيولوجية النهائية لـ OHSS غير معروفة حتى الآن، إلا أن هناك عوامل خطر معروفة جيداً يجب أخذها في الاعتبار أثناء إعطاء الأدوية لعلاج العقم ويبدو أن مزيجاً من آليات المناعة (مثل السيتوكينات) وغير المناعية (مثل renin-angiotensin system و hCG) قد يسهم في حدوث المتلازمة (1). يُعتقد أن مجموعة متنوعة من السيتوكينات النشطة وعائيا vasoactive cytokines وعوامل النمو growth factors متورطة في الفيزيولوجيا المرضية للمتلازمة pathophysiology of OHSS مثل: عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF)، والإنترلوكين 2 (IL-2)، و IL-8، و IL-10، و IL-6، وعامل نخر الورم- ألفا (TNF- $\alpha$ ) وغيرها من السيتوكينات، إلا ان الأكثر أهمية من بين هذه السيتوكينات او ربما والتي تمت دراستها جيداً هو VEGF (5). ومما يجدر الإشارة اليه هو تناقض نتائج الدراسات حول أي السيتوكينات يزيد من حدوث المتلازمة او يقلل من فرص حدوثها.

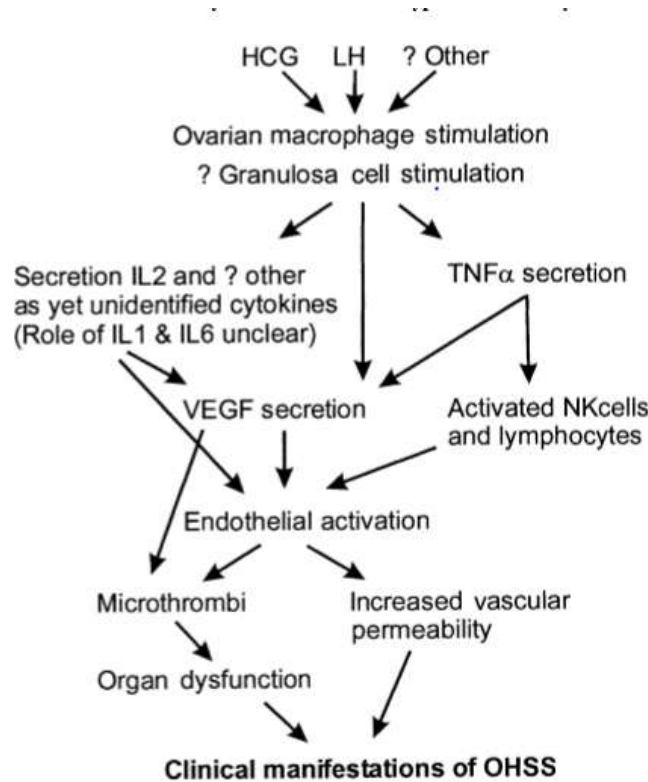
## 2. متلازمة فرط التحفيز المبيضي Ovarian Hyperstimulation Syndrome

### 2.1 تعريف المتلازمة Definition of OHSS

متلازمة فرط التحفيز المبيضي هي حالة علاجية المنشأ iatrogenic تتميز بزيادة نفاذية الشعيرات الدموية vascular hyperpermeability (1). تحدث متلازمة فرط تحفيز المبيض المبكر early OHSS في وقت مبكر بين 1 - 9 أيام بعد إعطاء موجه الاقناده المشيمية البشرية (hCG) human chorionic gonadotropin وترتبط بإعطاء هذا الهرمون الذي يعطى عادة لغرض الانضاج النهائي للجريبات المبيضية (6). يمكن التنبؤ في الوقت المناسب الى حد ما بالنوع المبكر من المتلازمة من خلال مؤشرات استجابة المبيض ما قبل التبويض مما يساعد في وضع تدابير وقائية مثل التراجع عن أو إلغاء دورة التحفيز المبيضي أو حقن الألبومين (7). اما النوع الثاني من المتلازمة فهو النوع المتأخر late OHSS الذي يحدث في غضون 10 أيام فما فوق بعد استعمال هرمون hCG (6). وبالعكس من النوع الأول من المتلازمة، فان النوع المتأخر لا يرتبط بشدة باستجابة المبيض قبل التبويض ، مما يجعل من الصعب تحديد الدورات التي يحتمل حدوثها من المتلازمة (8). تكون العلامات السريرية لـ OHSS ناجمة عن تباعد السوائل داخل الأوعية الدموية فقد تصبح متلازمة فرط التحفيز المبيضي مهددة للحياة بشكل ثانوي بسبب الجلطات الدموية أو ضعف وظائف الرئة أو القلب والأوعية الدموية (1). فضلا عن امكانية تسبب OHSS في احداث تراكم سريع للسائل البريتوني من 1.5 إلى 17 لترًا في التجويف البريتوني الذي يمكن أن يؤدي بدوره إلى خلل في أجهزة الجسم ، بما في ذلك ضعف الجهاز التنفسي وقلة البول (2). كما يمكن اعتبار اعتلال المسالك البولية من المسببات المحتملة لمرضى OHSS الذين يصابون بقلة البول أو الفشل الكلوي الحاد (3).

## 2. الفسلجية الامراضية للمتلازمة Pathophysiology of OHSS

يبدو أن مزيجًا من آليات المناعة (مثل السيتوكينات) وغير المناعية (مثل renin-angiotensin system) و hCG قد يسهم في حدوث المتلازمة (1). فقد اقترحت إحدى الدراسات الرائدة (Mathur et al, 1997a) في مجال دراسة الفسلجية الامراضية للمتلازمة نموذجًا لمشاركة الجهاز المناعي في التسبب في متلازمة فرط تحفيز المبيض. التحفيز النهائي لنمو الجريبات باستعمال هرمون hCG ، واستخدام الهرمون اللوتيني LH ، وعوامل أخرى الضامة المبيضية والخلايا الحبيبية لإنتاج TNF- $\alpha$  والسيتوكينات الأخرى مثل IL-2. يحفز TNF- $\alpha$  المفرز الخلايا الليمفاوية والخلايا القاتلة الطبيعية مما يؤدي إلى تنشيط بطانة الرحم لزيادة نفاذية الأوعية الدموية وظهور العلامات السريرية للمتلازمة (9). كما موضح في الشكل رقم (1).



الشكل (1) يوضح نموذج مقترح لدور الجهاز المناعي في الفسلجية الامراضية لمتلازمة فرط التحفيز المبيضي.

فيما اقترح (Orvieto et al. 2014) آلية أخرى للفسلجية المرضية للمتلازمة والتي تفترض أن المريضات المعرضات لخطر الإصابة بـ OHSS يمتلكن استجابة مناعية متناقضة وراثية لهرمون hCG ، مع IL-2 بدلاً من هيمنة إشارات السيوتوكين SOCS-1 ، مما يؤدي إلى استجابة التهابية جهازية مع ما يترتب على ذلك تطور متلازمة تسرب الأوعية الدموية / متلازمة فرط التحفيز المبيضي Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS / VLS) (10).

### 3.2 عوامل الخطورة Risk factors

على الرغم من أن الآلية الفسيولوجية النهائية لـ OHSS غير معروفة بعد، إلا أن هناك عوامل خطر معروفة يجب أخذها في الاعتبار أثناء إعطاء الأدوية لعلاج العقم (1). وفقاً للدراسات السابقة، فإن أهم عوامل الخطورة التي تزيد فرصة حدوث المتلازمة ما يأتي:

#### 1.3.2 العمر Age

يرتبط العمر ارتباطاً وثيقاً وعكسياً بحدوث OHSS في مريضات الحقن المجهري الحقن المجهري. فقد ذكرت معظم الدراسات أن المريضات اللاتي يعانين من متلازمة فرط التحفيز المبيضي هن أصغر سناً بكثير من اللواتي لا يعانين منها (11، 12). ويعد Busso et al. (2010) ان صغر السن كأحد عوامل الخطر للإصابة بـ OHSS قبل وأثناء العلاج باستخدام محرضات الاقناد gonadotropins. ويعزى ذلك بشكل عام الى ان متلازمة فرط التحفيز المبيضي تعتمد على احتياطي المبيض ovarian reserve من البويضات لدى المريضة

نفسها، وبطبيعة الحال غالباً ما تمتلك المبايض عند النساء الأصغر سناً كثافة أعلى من مستقبلات الغدد التناسلية أو عدداً أكبر من الجريبات القادرة على الاستجابة لهرمون hCG (14).

### 2.3.2 عدد الجريبات المبيضية Number of ovarian follicles

يعد عدد الجريبات المتوسطة / الكبيرة الحجم المتنبئ المستقل الوحيد independent predictor عن خطر حدوث المتلازمة قبل إعطاء هرمون hCG ، مع حساسية 82.1% وخصوصية 79.4% Busso et al. (2010). أما عدد جريبات الغار (Antral Follicles Count (AFC) والذي يمثل عدد الجريبات التي تمتلك تجويف الغار antrum قبل بدء دورات التحفيز المبيضي باستعمال محفزات الاقناد gonadotropins بدقة معتدلة للتنبؤ بمخاطر عالية للمتلازمة عندما تكون القيمة الحدية threshold value لـ AFC هي 8 جريبات غار مع حساسية 78% وخصوصية 65% (15). فضلا عن ذلك، فإن وجود أكثر من 13 جريب بحجم 11 ملم، أو وجود أكثر من 20 بويضة هي علامات إنذار إضافية ولكن القيم القصوى لعدد البويضات هي 30 بويضة والتي لديها قدرة عالية على التنبؤ بخطر المتلازمة (16). وفي دراسة لـ Griesinger et al (2016) أقترح ان تكون القيمة الحدية الأمثل لعدد الجريبات هي 19 جريب بحجم 11 ملم أو أكثر في يوم إعطاء هرمون hCG يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بالمتلازمة (12).

### 2.3.3 جودة البويضات Oocytes quality

عندما يتم التداخل بالدورات بتقنيات الإنجاب المساعدة وتحفيز الإباضة، فإن العديد من العوامل التي تؤثر في نضوج الجريب والبويضة عند الإباضة المستحثة سوف تتغير ومنها: المدة بين تحلل الجسم الاصفر المستحث إلى

الإباضة المستحثة induced ovulation ، معدل نمو جريبات التبويض ovulatory follicles ، وحجم جريبات التبويض (17). يكون السائل الجريبي follicular fluid لمريضات OHSS في حالة التهابية، وقد تكون الحالة الالتهابية هي السبب في التغييرات التي ترافق المتلازمة وقد تؤثر البيئة الدقيقة للسائل الجريبي microenvironment على جودة البويضات وتطور الجنين فيما بعد. اذ لوحظ ان معدل الخصوبة ثنائي النواة 2 Pronucleus (2PN)، ومعدل الأجنة عالي الجودة high quality embryo rate ومعدل الأجنة المتاح available embryos rate أقل لدى المريضات المصابات بالمتلازمة بالمقارنة مع اللاتي لايعانين منها (18). كما تنعكس التغييرات الأيضية في اجسام المريضات على كل من مصل الدم و السائل الجريبي للبويضات الناضجة، ومن المحتمل أن تؤثر بعض هذه التغييرات الأيضية على جودة البويضات، بغض النظر عن مؤشر كتلة الجسم لدى المريضات (Body mass index (BMI) (19).

### 2.3.4. أنظمة (بروتوكولات) تحفيز المبيض Ovarian superovulation protocols

اعتماد على استعمال محرضات الاقناد GnRH ، يوجد نوعان من بروتوكولات تحفيز المبيض التقليدية في التلقيح الصناعي هما GnRH agonist protocol و GnRH antagonist protocol. الهدف الرئيسي لهذه البروتوكولات هو الحصول على عدد أكبر من الجريبات الناضجة وتحقيق أقصى عائد من البويضات عن طريق تثبيط وقمع الاندفاع المبكر للهرمون اللوتيني LH. المريضات اللاتي يعانين من زيادة مستويات هرمون LH وهرمون الاستروجين هن الأكثر عرضة لخطر الإباضة المبكرة لذا يتطلبن مراقبة إضافية في كلا النوعين من البروتوكول، ومن المهم إيقاف دورات التحفيز المبيضي إذا كان هناك خطر إضافي من OHSS. أشارت بعض الدراسات إلى دور البروتوكول المضاد GnRH antagonist protocol في الوقاية من متلازمة فرط التحفيز المبيضي وخاصة لدى مريضات متلازمة تكيس المبايض (20).

يرتبط استعمال GnRH بارتفاع معدل حدوث OHSS بينما تتعارض دراسات أخرى تمامًا مع هذا المفهوم (20). وبصورة عامة فإن البروتوكولات التقليدية ترتبط بعدم راحة المريض وتختلف نتائج الدراسات فيما يتعلق بأي من الأنظمة تؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بمتلازمة فرط التحفيز المبيضي أو تقلل من فرص حدوثها (21).

### 2.3.5. متلازمة تكيس المبايض (PCOS) Polycystic ovarian syndrome

يبدو أن متلازمة تكيس المبايض PCOS هي العامل المؤهب الرئيسي لحدوث OHSS في عدد كبير من الدراسات (16). إذ إن أحد الخصائص الرئيسية لتكيس المبايض هو الاختلاف الحاصل في تكوين الجريبات. وقد يكون ارتفاع مستويات الهرمون اللوتيني LH لدى مرضى متلازمة تكيس المبايض هو سبب زيادة النشاط الحيوي لعامل النمو البطاني الوعائي VEGF ، والذي بدوره يحفز الأوعية الدموية الغنية في متلازمة تكيس المبايض. ومع ذلك، فإن متلازمة تكيس المبايض PCOS لدى النساء اللاتي لديهن دورات تبويض منتظمة واللاتي خضعن لأول مرة في التلقيح الاصطناعي / الحقن المجهري (IVF/ICSI) لم تؤثر سلبيًا على معدل المواليد الأحياء live birth rate (22).

### 3. السيتوكينات وعلاقتها بالمتلازمة OHSS Cytokines and their correlation with

يشير الارتباط الموجود بين أنشطة السيتوكينات في البلازما وشدة OHSS إلى أن السيتوكينات البلازمية قد تكون متورطة في التسبب بمتلازمة فرط التحفيز المبيضي وقد تكون بمثابة وسيلة لرصد المتلازمة خلال المرحلة الحادة وطوال فترة النقاهة (23). فقد تم الكشف في العديد من الدراسات السابقة عن مستويات السيتوكينات

المختلفة في كل من مصل الدم، السائل الجريبي، سائل الحبن (الاستسقاء)، السائل البريتوني، وخلايا الدم وحيدة النواة في الدم المحيطي PMNCs كمتنبئ مبكر للحالات الشديدة من OHSS (10، 14، 24، 25، 26، 27). يُعتقد أن مجموعة متنوعة من السيتوكينات النشطة في الأوعية وعوامل النمو متورطة في الفسلجية المرضية لـ OHSS بما في ذلك: عامل النمو البطاني الوعائي VEGF، والإنترلوكينات IL-2، و IL-6، و IL-8، و IL-10، وعامل نخر الورم- ألفا TNF- $\alpha$  (5). لذا سوف نحاول في هذه الدراسة تلخيص دور بعض السيتوكينات ودراسة علاقتها بحدوث متلازمة فرط التحفيز المبيضي:

### 3.1 عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) Vasular Endothelial Growth Factor

وهو احد اهم السيتوكينات النشطة وعائيا vasoactive cytokines التي تمت دراسة علاقتها جيدا بحدوث المتلازمة وقد يكون بالفعل متورطاً في التسبب بحدوث OHSS. يقوم هذا السيتوكين بتنظيم النفاذية البطانية endothelial permeability جزئياً عن طريق الفتح الديناميكي وإغلاق الوصلات الضيقة tight junctions الملتصقة بالخلية. ففي الخلايا البطانية، يزيد VEGF من نفاذية الأوعية الدموية وتشكل الكريات البيض. كما ينظم هذا السيتوكين نفاذية الأوعية الدموية في بطانة الرحم، ويدعم غزو الأرومة الغازية وزرع الكيسة الأريمية (5، 28). لذا يعد VEGF ضرورياً لتطور وحدوث المتلازمة نظراً لتأثيره القوي والواضح على نفاذية الأوعية الدموية. وقد لوحظت زيادة التعبير عن هذا السيتوكين عند استعمال هرمون hCG، كما وجد الباحثون في الدراسة نفسها ان تثبيط تأثير VEGF في المريضات مفرطة التحفيز hyperstimulated يمنع أو يخفف المظاهر السريرية للمتلازمة (29)، كما تؤدي زيادة مستوى VEGF إلى زيادة نفاذية البطانة في الجسم الأصفر وفي الأوعية البريتونية خارج المبيض مما يؤدي إلى ظهور العلامات السريرية للمتلازمة (30).



فضلا عن ذلك فقد ذكرت احدى الدراسات في تقرير حالة case report لمريضة عمرها 30 عامًا مصابة بمتلازمة فرط تحفيز المبيض الشديد ، كان التركيز اليومي لـ VEGF من الاستسقاء ذا صلة بتقدم المتلازمة ، بينما يبدو أن تركيز بعض السيتوكينات الأخرى (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) في المصل والاستسقاء لم يرتبط بتطور المتلازمة (26).

اقترح Feidler & Ezcurra (2015) أن hCG تحفز عددًا كبيرًا من خلايا اللوتينة الحبيبية granular lutein cells مما يؤدي إلى زيادة إنتاج مستقبلات VEGF-2 mRNA granulosa-lutein. تنطلق كمية كبيرة من VEGF من هذه الخلايا وترتبط بـ VEGF-R2 على أغشية الخلايا البطانية، مما يزيد الإيعازات المؤدية إلى زيادة نفاذية الأوعية الدموية (31).

### 3.2 عامل نخر الورم-ألفا (TNF- $\alpha$ ) Tumor Necrosis Factor-

هو متعدد ببتيد شبيه بالهرمون ذو وظائف متعددة multi-peptide- hormone like ينتج من قبل البلاعم الكبيرة في المبيض، كما ينتج من قبل كل من: خلايا القراب theca cells ، الخلايا الحبيبية granulosa cells ، الجسم الأصفر corpus luteum . يعد TNF- $\alpha$  أحد السيتوكينات المهمة في مرحلة ما قبل التبويض؛ كما أن هذا السيتوكين هو من مجموعة T helper-2 يؤدي إلى تكاثر أو موت الخلايا المبرمج اعتمادًا على نوع الخلية ومرحلة تطور الجريب (32). فضلًا عن ذلك يعد TNF- $\alpha$  واحدًا من السيتوكينات المهمة في نمو وانتقاء الجريب الغار ، وقد تحدث الاستجابة الجريبية بطريقة تعتمد على الجرعة الموضعية من TNF- $\alpha$  (33). كشفت العديد من الدراسات السابقة عن اختلافات كبيرة (زيادة) في بعض السيتوكينات الخاصة بالسائل الجريبي (18)، (24) ، في السائل البريتوني (25) ، وفي الحبن (26) ، وفي خلايا PBMCs (10) في العينات المأخوذة من مريضات يعانين من OHSS شديدة.

تنظم السيتوكينات نفاذية الخلايا البطانية endothelial cells والخلايا الظهارية epithelial cells من خلال وساطة الوصلات الضيقة tight junctions. وجدت الدراسات السابقة تأثيرات مختلفة لـ TNF- $\alpha$  على نفاذية الخلايا المجاورة. يزيد عامل TNF- $\alpha$  من النفاذية في الخلايا البطانية الوعائية البشرية (HUVECs) والخلية البطانية للشريان الرئوي البقري (BPAEC) والسرطان الغدي القولوني البشري (Caco-2). في حين أنه يقلل من النفاذية في الخلايا الظهارية الرحمية (UEC) والخلايا الظهارية الكلوية الخنازير (LLC-PK1). لا يوجد سبب واضح لهذا التناقض بين وظائف السيتوكينات على الأنظمة البطانية والظهارية. ومع ذلك، قد يكون مؤشرًا على آليات خاصة بالخلية لإعادة تشكيل الوصلات الضيقة أثناء التعرض للأمراض الحادة أو المزمنة (34).

وجدت بعض الدراسات السابقة زيادة كبيرة في عامل نخر الورم TNF- $\alpha$  في مرضى OHSS المعتدلة والشديدة (18، 20، 35). بينما كشفت دراسات أخرى عن عدم وجود علاقة معنوية بين مستويات TNF- $\alpha$  وحدوث المتلازمة في كل من عينات السائل الجريبي (36) ومصل الدم (24) والحب (26).

### 3.3 انترلوكين 6 Interlukin 6

هو سيتوكين متعدد الوظائف functional redundancy ينظم جوانب مختلفة من الاستجابة المناعية مثل تفاعل من الالتهابات الطور الحاد acute phase reaction وهو منظم رئيسي لنمو الجريب ، والرتق atrasia في الانسان ، ويعبر عن IL-6 من خلايا السائل الجريبي، خلايا القراب، والخلايا الحبيبية (33). قد يكون تركيز IL-6 في السائل الجريبي عند استرجاع البويضات oocytes retrieval في يوم نقل الجنين بمثابة مؤشر مبكر لحدوث المتلازمة (24). اما في مرضى OHSS الحاد، فقد كانت تراكيز IL-6 و IL-8 و TNF- $\alpha$  في السائل البريتوني و IL-6 و IL-1 $\beta$  في مصل الدم أعلى بشكل ملحوظ.

### IL-10 .4 .3

هو أحد السيتوكينات التي تم اكتشافها في السائل البريتوني peritoneal fluid للنساء المصابات بـ OHSS ويعتقد بانه متورط في حدوث OHSS الشديدة (37). فقد وجد Shi et al. (2015) في دراستهم على مجموعة من المريضات المصابات بـ OHSS الحاد بأن تركيز IL-10 كان أعلى بشكل ملحوظ في السائل الجريبي لمريضات OHSS مقارنة بمجموعة السيطرة. وان تراكيز IL-6 و السائل البريتوني IL-8 و IL-6 و IL-1 في المصل كانت أعلى بشكل ملحوظ (18). لذا يمكن ان نحصل من هذه النتائج إلى أن هذه السيتوكينات يمكن أن تشارك في التوسط في فرط نفاذية الشعيرات الدموية التي تميز هذه المتلازمة (25).

### 4. إدارة المتلازمة وكيفية التعامل معها Management of OHSS

تشمل خيارات إدارة متلازمة فرط تحفيز المبيض OHSS عدة خيارات، مع الاخذ بنظر الاعتبار بأنه لا توجد طريقة واحدة لمنع OHSS تمامًا (38)، الا ان الركائز التقليدية الأساسية للوقاية من المتلازمة تتضمن الطرق الآتية:

إلغاء دورة التحفيز المبيضي (cycle cancellation) بشكل كامل، إلغاء نقل الأجنة او ما يسمى بسياسة تجميد الكل Freeze all policy او transfer cancellation Embryo فقد اقترحت بعض الدراسات ان العدد المثالي للبيضات المسترجعة يتراوح بين ثماني إلى عشر بويضات. في الحالات التي يتم فيها استرجاع أكثر من عشرة بويضات أو الوصول إلى مستويات عالية من هرمون الاستروجين E2 ، سواء عن قصد أو عن غير قصد ، كما يتم إلغاء نقل الأجنة لمرضى متلازمة فرط تحفيز المبيض الحاد ينبغي اللجوء الى سياسة تجميد الكل (Freeze all policy) مع حفظ جميع الأجنة بالتبريد embryo cryopreservation ويتم نقل الأجنة embryo transfer (ET) في دورة طبيعية لاحقة على ان يتم اختيار افضل البويضات وأكثرها جودة وكفاءة

top quality oocytes (39). يعد تثبيت جميع الأجنة وحفظها بالتبريد من أكثر الأساليب استخدامًا، ولكن إلغاء الدورة ربما يكون الطريقة الوحيدة التي يمكن أن تمنع تمامًا تطور (1).

ومن الخيارات الأخرى أيضا خفض جرعات محفز موجه الاقناده المشيمية البشرية (hCG)، واستخدام GnRH agonist بدلا عنه، أوصى Smith et al. (2015) في دراستهم باستخدام نظام معد لتحريض الإباضة ، واستخدام الميتفورمين عقار metformin المساعد ، واستخدام GnRH agonist كمحفز للإباضة ، واستخدام عقار كابيرجولين cabergoline (38). تشمل طرق الوقاية الحديثة إعطاء دواء ناهض للدوبامين dopamine agonist يتم حاليًا التحقيق في ناهضات الدوبامين لمنع وتحسين المسار السريري في OHSS (1).

اما بالنسبة للمريضات في فئة الاستجابة العالية high responders فتكون هذه الفئة اكثر عرضة لخطر OHSS إذا تم اختيار hCG بدلاً من تحفيز GnRH agonist لغرض نضج البويضات النهائية. يزداد خطر الإصابة بمتلازمة فرط تحفيز المبيض في حالة الاستجابة العالية للمبيض في الدورة الجديدة. ومع ذلك ، فإن استخدام بروتوكول التحفيز المضاد جنبًا إلى جنب مع محفز GnRH متنوعًا بسياسة "تجميد الكل" يقلل بشكل كبير ، إن لم يكن يزيل ، OHSS في غالبية المرضى المعرضين للخطر الذين لديهم نقل جديد (40). اقترحت بعض الدراسات قدرة مضاد GnRH أو حجب hCG (إلغاء الدورة) لمنع حدوث OHSS. بينما تناقضت دراسات أخرى تمامًا مع هذا المفهوم ونتائجها (13). فقد وجدوا أن استخدام بروتوكول ناهض طويل GnRH long agonist في المريضات صغيرات السن، قد يحدث انخفاض في حالات OHSS المعتدلة والشديدة عند اختيار ناهض GnRH لتحفيز الإباضة الفائقة للمبيض (41). وأخيرا فان الوقاية خير من العلاج، لذا يمكن الاعتماد على بعض السيتوكينات وعوامل الخطورة (السن، عدد الجريبات وجودتها، الخ) كمؤشرات حيوية للتنبؤ باحتمالية حدوث المتلازمة قبل وقوعها.

## 5. الاستنتاجات Conclusions

- 1) متلازمة فرط التحفيز المبيضي هي متلازمة علاجية المنشأ ناجمة عن استجابة مفرطة للمبيض تجاه بروتوكولات التحفيز المختلفة .
- 2) إمكانية استخدام السيبتوكينات وعوامل الخطورة (السن، عدد الجريبات وجودتها، متلازمة تكيس المبايض، وبروتوكولات التحفيز المبيضي) كمؤشرات حيوية للتنبؤ باحتمالية حدوث المتلازمة.
- 3) VEGF هو السيبتوكين الوحيد لحد الان المعروف الذي يسهم فعليا في حدوث المتلازمة.
- 4) نظرا للنتائج المتناقضة والمتضاربة للسيبتوكينات الأخرى مثل  $IL-1\beta$  ،  $IL-6$  ،  $IL-8$  ،  $IL-10$  و  $TNF-\alpha$  ، فإننا بحاجة الى دراسات مستقبلية لتوضيح العلاقة بين هذه السيبتوكينات وحدث المتلازمة .
- 5) يمكن إدارة المتلازمة باستعمال الخيارات الاتية إلغاء دورة التحفيز المبيضي، وخفض جرعات محفز موجهة الاقناد المشيمية البشرية (hCG)، واستخدام GnRH agonist بدلا عنه، وحفظ جميع الأجنة بالتبريد embryo cryopreservation.

1. Alper MM, Smith LP, Sills ES. Ovarian hyperstimulation syndrome: current views on pathophysiology, risk factors, prevention, and management. *J Experi Clinic Assist Reprod.* 2009; 6:3.
2. Grossman L, Michalakis K, Browne H, Payson M, and Segars J. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril.* 2010; 94 (4): 1392-8.
3. Marak CP, Chopra A, Alappan N, Ponea AM, Guddati AK. Ovarian hyperstimulation syndrome as an etiology of obstructive uropathy. *Case Reports in Obstet Gynecol.* 2013; (1): Article ID 653704. [www.https//doi.org//10.1155/2013/653704](http://www.https//doi.org//10.1155/2013/653704).
4. Haas, J., Baum, M., Meridora, K., Hershko-Klementb, A., Elizura, S., Hourvitza, A., Orvieto, R., Yinon, Y., 2014. Is severe OHSS associated with adverse pregnancy outcomes? Evidence from a case-control study. *Reprod. BioMed. Online.* 29, 216–221. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.04.015>.
5. Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli U, and Taylor H. The role of growth factors and cytokines during Implantation: Endocrine and paracrine interactions. *Semin Reprod. Med.* 2009; 27(1): 62–79.
6. Ashrafi M, Bahmanabadi A, Akhond M, Arabipoor A. Predictive factors of early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome in non-polycystic ovarian

syndrome patients: a statistical model. *Arch Gynecol Obstet.* 2015. [www.https://doi.org/10.1007/s00404-015-3723-0](http://www.https://doi.org/10.1007/s00404-015-3723-0).

7. Mathur R, Kailasam C, Jenkins J: Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2007, 10, 75–85.

8. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 901–907.

9. Mathur RS, Jenjkins JM, Bansal AS. The possible role of the immune system in the aetiopathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1997; 12(12):2629-2634.

10. Orvieto R, Storobinsky O, Lantsberg D, Haas J, Mashich R, Cohen Y. Interlukien-2 and SOCS-1 proteins involvement in the pathophysiology of severe ovarian hyperstimulation syndrome- a preliminary proof of concept. *J Ovarian Res.* 2014; 7:106: 1-6.

11. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. CD003357.

12. Griesinger G, Verweij PM, Gates D, Devroey P, Gordon K, Stegmann BJ, et al. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in patients treated with corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH antagonist protocol. *Plos One.* 2016. [pone.0149615](http://pone.0149615). P: 1-14. [www.https://doi.org/10.1371/journal](http://www.https://doi.org/10.1371/journal).

13. Busso CE, Garcia-Velasco JA, Simon C, Pellicer A. Prevention of OHSS: Current strategies and new insights. *Middle East Soci J.* 2010; 15: 223-30.
14. Shibahara H, Shimada K, Morimatsu Y, Kikuchi K, Hirano Y, Suzuki T, . Severe ovarian hyperstimulation syndrome in a 42-year-old woman with successful pregnancy after intracytoplasmic sperm injection embryo transfer: Case report. *Reprod Med Bio.* 2005; 4: 265–269.
15. Ocal P, Sahmay S, Cetin M, Irez T, Gurlap O, Cepni I. Serum anti-mullerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28:1197–203.
16. Delvigne A. Epidemiology of OHSS. *Reprod Bio Med Online.* 2009; 19(1): 8-13.
17. Geary T, Smith M, MacNeil M, Day M, Bridges G, Perry G, Abreu F, Atkins J, Pohler K, Jinks E, and Madsen C. Influence of follicular characteristics at ovulation on early embryonic survival. *J. Anim. Sci.* 2013; 91: 3014–3021.
18. Shi S, Peng Z, Yao G, Jin H, Song W, Yang H, et al. Expression of CD11c+HLA-DR+dendritic cells and related cytokines in the follicular fluid might be related to pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(11):15133-15137.
19. Valckx S, Pauw I, De Neubourg D, Inion I, Berth M, Franssen E, et al. BMI-related metabolic composition of the follicular fluid of women undergoing assisted



reproductive treatment and the consequences for oocyte and embryo quality. *Hum Reprod.* 2012; 10: 1–9.

20. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann transl Med.* 2015; 3(10):137. [www.https//doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.09](http://www.https//doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.09).

21. Alper M, Fauser B. Ovarian stimulation protocols for IVF: is better than less? *Reprod Biomed Online.* 2017; (34): 345-53. [www.https//doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.010](http://www.https//doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.010).

22. Costello MF, Chew CY, Lindsay K, Wang A, McNally G. Effect of polycystic ovaries on in vitro and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome. *Asian Pacific J of Reprod.* 2016; 5(3): 182-7. [www.https//doi.org/10.1016/j.apjr.2016.04.011](http://www.https//doi.org/10.1016/j.apjr.2016.04.011).

23. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome – views and ideas. *Hum Reprod.* 1997; 12: 1129–37.

24. Chen C, Chen H, Lu H, Chen S, Ho H, Yang Y. Value of serum and follicular fluid cytokine profile in prediction of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 2000; 15(5): 1037-1042.

25. Revel A, Barak V, Lavy Y, Amit A, Finci-Yeheskel Z, Mayer M, et al. Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fert Steril.* 1996; 66:66-71.

26. Chung MT, Yi-Chun YC, Wu SP, Liu JY, Wu GJ. Relationship between cytokines in ascites and the severity of ovarian hyperstimulation syndrome: A case report. *Taiwanese J Obstet Gynecol: Short communication*. 2004; 43 (2): 107-9.
27. Kumar P, Sait SF, Sharma A, Kumar M (2011) Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 4(2):70–75.
28. Soares RS. Etiology of OHSS and use of dopamine agonists. *Fertil Steril: Views and reviews*. 2012; 97: 517-522. [www.https//doi.org/10.1016/j.fertnst.2011.12.046](http://www.https//doi.org/10.1016/j.fertnst.2011.12.046).
29. Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MJ. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Science*. 2008; 121: 2115-2122. [www.https//doi.org/10.1242/jcs.0178972008](http://www.https//doi.org/10.1242/jcs.0178972008).
30. Herr D, Bekes I, Wulff C. Regulation of endothelial permeability in the primate corpora lutea: Implications for ovarian hyperstimulation syndrome. *Reproduction*. 2015; 194: R71-R79. [www.https//doi.org/10.1530/REP-13-0296](http://www.https//doi.org/10.1530/REP-13-0296).
31. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10(1):32.
32. Artini PG, Monteleone P, Parsien Todin MR, Matteucci C, Ruggiero M, Cela V, and Genazzani AR. Growth factors and folliculogenesis in polycystic ovary patients. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab*. 2007; 2(2): 215-223.

33. Field S, Dasgupta T, Cummings M, and Orsi N. Cytokines in ovarian folliculogenesis, oocyte maturation and luteinisation. *Mol. Reprod. Develop.* 2014; 81:284–314.
34. Capaldo CT, Nusrat A. Cytokine regulation of tight junctions: A review. *Biochemica et Biophysica Acta.* 2009; 1788: 864-871. [www.https//doi.org/10.1016/j.bbamen.2008.08.027](https://doi.org/10.1016/j.bbamen.2008.08.027).
35. Chistyakova GN, Remizova II, Gazieva IA, Qhermyaninova OV. Immunological and hemostasiological disorders in women with ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2014; 30(S1): 39–42.
36. Kilic S, Evsen M, Tasdemir N, Yuksel B, Dogan M, Batiloglu S. Follicular fluid vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor alpha concentrations in patients with endometriosis undergoing ICSI. *Reprod Biomed Online.* 2007; 15(3): 316-320.
37. Soares SR, Go´mez R, Simo´n C, Garcı´a-Velasco JA, Pellicer A. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod. Update.* 2008; 14(4): 321- 333.
38. SmithV, Osianlis T, and Vollenhoven B. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A review. Hindawi Publishing Corporation *Obstet Gynecol International.* 2015, Article ID 514159, 10 pages. [www.https//doi.org/10.1155/2015/514159](https://doi.org/10.1155/2015/514159).

39. Blumenfeld Z. Why more is less and less is more when it comes to ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet.* 2015; 32:1713–9. [www.https://doi.org/10.1007/s10815-015-0599-7](http://www.https://doi.org/10.1007/s10815-015-0599-7).

40. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, deVos M, Tournaye H, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod.* 2016; 31(2): 370–376. [www.https://doi.org/10.1093/humrep/dev316](http://www.https://doi.org/10.1093/humrep/dev316).

41. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzario M, Giorgino F, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:26. [www.https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-26](http://www.https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-26).