الخلايا الجذعية الميزانشيمية في علاج حالات تأخر الإنجاب لدى الإناث

المقدمة:

الجهاز التناسلي الأنثوي : Systema Genitale Femininum

الجهاز التناسلي الأنثوي (أو جهاز التكاثر الأنثوي) يتكون من الأعضاء الجنسية الداخلية والخارجية والتي تقوم بوظيفتها في التكاثر(1).

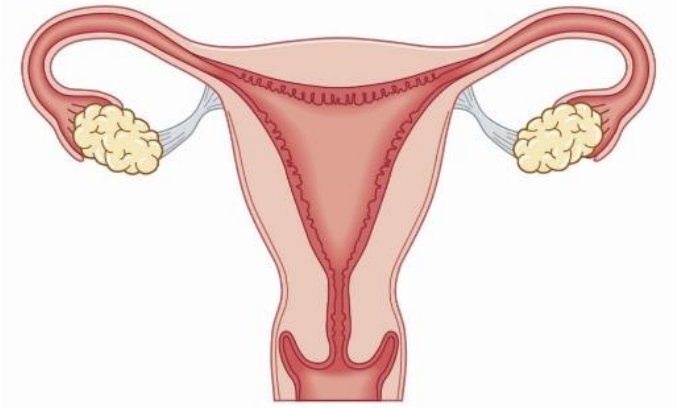
يكون الجهاز التناسلي غير ناضج عند الولادة ويتطور للنضج عند البلوغ ليصبح قادرًا على إنتاج أمشاج، وحمل الجنين حتى الولادة.

الأعضاء الجنسية الداخلية هي المهبل، الرحم، عنق الرحم، قنوات فالوب، والمبيضين (1).

يستوعب الرحم الجنين الذي يتطور لجنين حي. ينتج الجهاز التناسلي إفرازات مهبلية ورحمية تساعد في نقل الحيوان المنوي إلى قناة فالوب. ينتج المبيضان البويضات (الخلايا البيضية).

الأعضاء الجنسية الخارجية تعرف كذلك بالأعضاء التناسلية وهي الفرج ويشمل الشفران، والبظر وفتحة المهبل. يتصل المهبل بالرحم عن طريق عنق الرحم (1) .

عند البلوغ يحرر المبيض بويضة، تمر عبر قناة فالوب إلى الرحم. يحدث التخصيب عادة في قناة فالوب ويشير لبداية تكوين الجنين. تنقسم بعد ذلك البويضة المخصبة لتشكل كيسة أرومية، التي تنغرس في جدار الرحم، فتبدأ فترة الحمل ويستمر الجنين في النمو حتى نهاية الحمل.



Female Reproductive System (14)

العقم: Infertility

العقم عند النساء أو العقم عند الرجال أو عند كليهما هو حالة منتشرة يُعاني منه نحو ١٥٪ من الأزواج (2).

يجري تعريف العقم بأنه عدم النجاح بتحقيق الحمل رغم محاولة ذلك من خلال ممارسة الجماع بالكامل وبشكل منتظم بدون استخدام الوسائل الواقية للحمل على مدار سنة واحدة أو أكثر(2).

وهناك مصطلح اخر للعقم (Subfertility) لكنه مختلف قليلا. أي تعني العقم من الباطن، من المرجح أن يحدث الحمل دون تدخل طبي، ولكنه يستغرق وقتا أطول من المعتاد (5).

تنجم نحو ثلث حالات العقم عن اضطرابات لدى النساء، والثلث الثاني نتيجة اضطرابات لدى الرجل، بينما في الثلث الأخير من الحالات يكون الاضطراب لدى الطرفين، أو أن السبب مجهول (4-3).

من الممكن أن يكون سبب العقم عند النساء غير قابل للتشخيص، لكن يُوجد الكثير من العلاجات للاضطرابات المختلفة، ولا يكون العلاج ضروريًا دائمًا؛ لأن نحو نصف الأزواج الذين يُعانون من العقم ينجحون بالإنجاب بعد سنتين من المحاولة.

أسباب وعوامل خطر العقم عند النساء
Causes and risk factors for female infertility

لدى ٢٥٪ من الأزواج يُوجد مشكلة بعملية الإباضة لدى المرأة، وقد تكون هذه المشكلة متعلقة بطول المحور المسؤول عن عملية الإباضة، ابتداءً من الغدة تحت المهاد (Hypothalamus) ومرورًا بالغدة النخامية (Pituitary gland) وصولًا لاضطرابات بالمبيض نفسه.

١. أسباب العقم عند النساء
Causes of female infertility

من أهم أسباب العقم عند النساء ما يأتي:

- اضطراب إفراز هرمونات الملوتنة (LH) والهرمون المنبه للجريب (FSH)

يُسبب هذا الاضطراب عدم انتظام عملية الإباضة، أو الإباضة غير السليمة التي تتمثل بعدم انتظام الدورة الشهرية ونزيفها (9).

- متلازمة تكيّس المبايض (Polycystic ovary syndrome)

يحدث في هذه المتلازمة تغيير بعدة عناصر في المنظومة الهرمونية، وتؤدي هذه التغييرات لارتفاع مستويات الهرمونات الذكرية والمساس بعملية الإباضة (9-10).

❖ خلل في تطور الجسم الأصفر (Luteal phase)

عندما لا يُفرز المبيض كمية كافية من البروجيستيرون (Progesterone) بعد الإباضة لا يكون الرحم قادرًا على استقبال البويضة المخصبة، ولذلك لا يُتاح تقدم الحمل.

❖ فشل مبيضي مبكر

يدور الحديث هنا عندما يتوقف المبيضان عن العمل قبل سن الأربعين أو بسبب مرض مناعي ذاتي يُسبب الضرر للمبيضين مما يؤدي لعدم حصول عملية الإباضة، وكذلك انخفاض مستويات الإستروجين في الجسم أو بعض الحالات الوراثية متل متلازمة تيرنر او حاملي متلازمة X الهشة، والعلاج الشعاعي أو الكيميائي (7-9).

❖ انسداد قنوات فالوب (8-9)

تلعب قنوات فالوب دور الوسيط الموصل بين المبيضين اللذين ينتجان البويضات، وبين الرحم الذي يفترض أن يستقبل البويضة المخصبة.

من الممكن أن يحصل الانسداد في أعقاب التعرض لعدوى، أو حمل منتبذ في القناة نفسها، أو عمليات جراحية تم إجراؤها هناك وتسببت ببعض الالتصاقات.

او نتيجة لانسداد ميكانيكي ناتج عن مظهر غير سليم لعنق الرحم، أو انسداد كيميائي يتمثل بعدم إفراز المادة المخاطية التي من المفترض أن تُساعد الحيوانات المنوية على الحركة بصورة سليمة.

٢. عوامل الخطر
Risk factors

❖ العمر

مع التقدم بالسن تنخفض جودة البويضات، كما تنخفض كميتها بشكل ملموس مما يؤدي لصعوبة حدوث الحمل والإنجاب (6-9).

❖ التدخين

حيث يضر بالمادة المخاطية الموجودة في عنق الرحم، كما يؤدي لاضطرابات في قنوات فالوب مما يزيد احتمال حصول حمل خارج الرحم، كذلك يكون هنالك انخفاض بكمية البويضات، كما يظهر انخفاض مبكر بقدرة المبيضين على الأداء السليم (7-9).

الكثير من الأطباء يصرون على التوقف عن التدخين قبل البدء بعلاجات حالات نقص الخصوبة.

❖ الوزن

الوزن الزائد عن الحد أو القليل جدًا يؤثر بشكل ملموس على انتظام عملية الإباضة ويزيدان من احتمال العقم عند النساء.

مؤشر كتلة الجسم الطبيعي يزيد بشكل كبير من القدرة على الإخصاب والحمل بصورة سليمة (7-9).

❖ النشاط الجنسي

كلما مارست المرأة الجنس غير الآمن مع عدد أكبر من الرجال ازداد احتمال إصابتها بالأمراض الجنسية (7-9).

❖ شرب القهوة والكحول

لدى النساء اللاتي يُبالغن بشرب القهوة والكحول نُلاحظ انتشارًا أكبر لاضطرابات الخصوبة وحالات عقم النساء (7-9).

تشخيص العقم عند النساء :
Diagnosis of female infertility

❖ القصة المرضية (11) :

قبل اختبار العقم، يقوم الطبيب بالحصول على القصة المرضية عن طريق توجيه أسئلة كالتالي :

- كم كان عمركِ عندما بدأَتْ دورة الطمث لديك؟
- ما طبيعة دورات الطمث لديك؟ إلى أي حد تبدو الدورة منتظمة لديكِ، وكم يبلغ طولها ومدى كثافتها؟
- هل سبق وحملْتِ من قبل؟
- ما نظامكِ الغذائي المثالي اليومي؟
- منذ متى تحاولان الحمل بصورةٍ نشطة؟
- كم مرة يحدُث الجماع؟
- هل تستخدمان أي مُزلِّقات خلال الجماع؟
- هل يدخن أي منكما او تتناولان مشروبات كحولية أو أدوية؟
- هل خضع أحدكما للعلاج من أي حالاتٍ طبيةٍ أخرى، بما في ذلك العدوى المنقولة جنسيًّا؟

❖ اختبارات الخصوبة (11-12) :

- *اختبار الإباضة Ovulation test:*

اختبار لقياس الهرمونات الموجودة في الدم لكشف مستوى الهرمونات المسؤولة عن عملية الاباضة مثل فحص بروجسترون الدم وهرمون البرولاكتين.

- تصوير الرحم والبوقين Imaging of the uterus and tubes:

يُقيم تصوير الرحم والبوق حالة الرحم وقناتي فالوب ويبحث عن الانسدادات أو المشكلات الأخرى.

- *فحص مخزون المبيض Ovarian stock check:*

يساعد هذا الفحص على تحديد كمية البويضات المتاحة للإباضة. يبدأ هذا النهج عادةً بفحص هرموني مبكر أثناء دورة الحيض.

- *فحوصات هرمونية أخرى Other hormonal tests :*

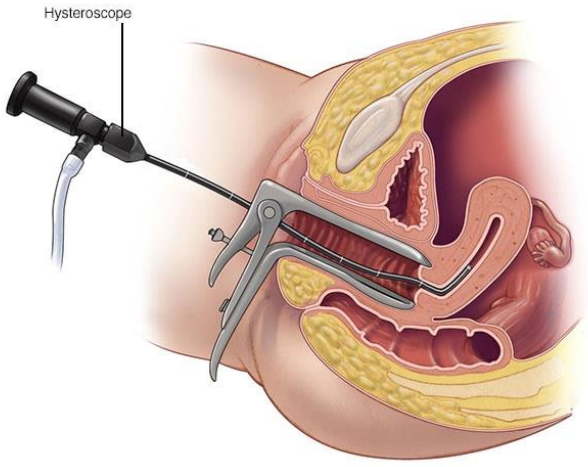
تتحقق الفحوصات الهرمونية الأخرى من مستويات هرمونات الإباضة، وكذلك هرمونات الغدة الدرقية والغدة النخامية التي تتحكم في العمليات التناسلية.

- *الفحوصات التصويرية Imaging examinations:*

يبحث اختبار التصوير فوق الصوتي على الحوض عن وجود أمراض في الرحم أو المبيضين.

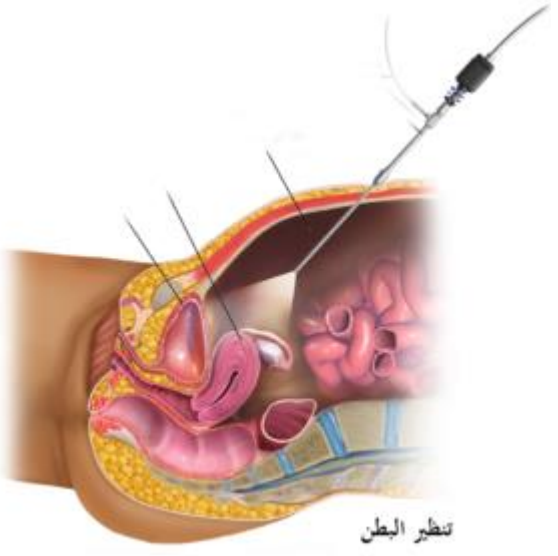
❖ تنظير جوف الرحم Hysteroscopy (11) :

فحص تنظيرجوف الرحم للبحث عن وجود أمراض في الرحم. يتم ادخال جهازًا رفيعًا مضيئًا عبر عنق رحم إلى جوف الرحم لرؤية أي شذوذات محتملة.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

❖ تنظير البطن Laparoscopy (11) :



تتضمن تلك الجراحة إجراء شِقٍّ صغير أسفل السُّرَّة وإدخال جهاز رؤية رفيع لفحص قناتي فالوب، والـمِبيَضين، والرحم. يمكن لتنظير البطن أن يكشف عن انتباذ بطانة الرحم (بطانة الرحم المهاجرة)، أو التندب، أو الانسدادات، أو العيوب في قناتي فالوب والمشكلات المتعلقة بالـمِبيَضين والرحم.

العلاج :

Female infertility treatment

إن بعض النساء تحتاج إلى علاج واحد أو اثنين فقط لتحسين الخصوبة. وقد تحتاج أخريات إلى أنواع علاج مختلفة عديدة لتحقيق الحمل.

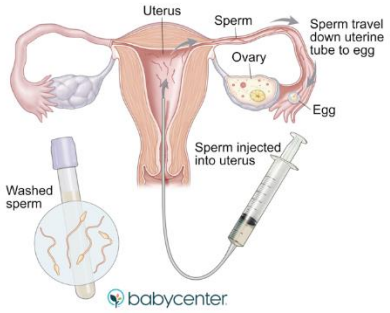
❖ *تحفيز الإباضة بأدوية الخصوبة (11) :*

إن أدوية الخصوبة هي العلاج الرئيسي للنساء المصابات بالعقم نتيجة لاضطرابات الإباضة.

ومن هذه الأدوية التي تُنظِّم الإباضة أو تستحثُّها (13) :

- Clomifene cetrate (Clomid, Serophene) : يحرض الإباضة عند النساء اللاتي يعانين من إضطرابات مختلفة. حيث يحفز الغدة النخامية على إفراز هرموني FSH و LH .
- Metformin (Glucophage): يساعد النساء المصابات بالمبيض متعدد الكيسات خاصة عندما يرتبط بمقاومة الانسولين.
- Human Menopausal Gonadotropin (hMG) <Repronex>: يحتوي على كل من هرموني FSH وLH . يعطى للنساء اللواتي ليس لديهن إباضة بسبب اضطراب في وظيفة الغدة النخامية.
- Follicle-stimulating hormone (Gonal-F, Bravelle): يحفز المبيضين على نضج البويضات.
- Human chorionic gonadotropin (Ovidrel, Pregnyl): يستخدم مع Clomiphene و,hMG , و FSH الذي يحفزالاباضة.

❖ *التلقيح داخل الرحِم (IUI) (11) :*



أثناء التلقيح داخل الرحم، تُوضَع الحيوانات المنوية السليمة مباشرة في الرحم في الوقت الذي يسبق مباشرة إطلاق المبيض بيضة أو أكثر للتخصيب. واستنادًا إلى أسباب نقص الخصوبة، يُمكن تنسيق التلقيح داخل الرحم مع الدورة العادية أو مع أدوية الخصوبة.

❖ *إجراء جراحة لاستعادة الخصوبة (11) :*

يُمكن علاج مشكلات الرحم مثل الأورام الحميدة في بطانة الرحم والحاجز الرحمي والأنسجة المتندِّبة داخل الرحم وبعض الأورام الليفية عن طريق جراحة الرحم بالمنظار. قد يتطلَّب كل من انتباذ بطانة الرحم (بطانة الرحم الهاجرة) والأورام الليفية الكبيرة إجراء جراحة باستخدام المنظار أو تدخُّل جراحي بعمل شِقٍّ أكبر في البطن.

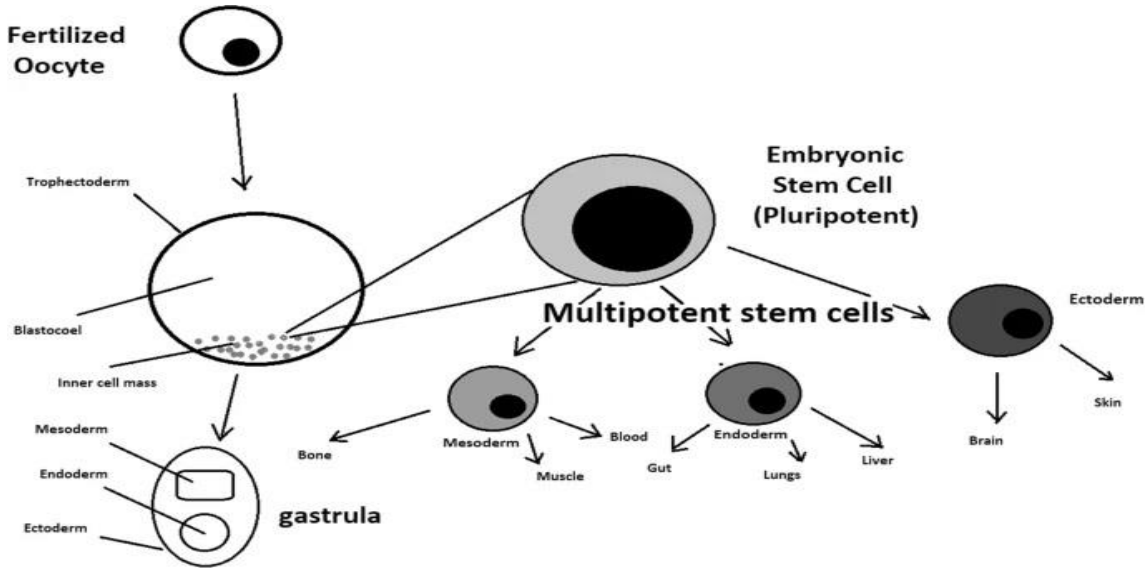
❖ *استخدام الخلايا الجذعية الوسيطة (الميزانشيمية) (MSCs) :*

لاقت الخلايا الجذعية الوسيطة MSCs اهتمامًا متزايدًا لفائدتها العلاجية المحتملة عند مختلف الإناث (14).

ترجع الإمكانات العلاجية للخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) في تمايزها إلى سلالات متعددة من الخلايا وتنظيم الاستجابات المناعية عبر التحصين المناعي. يمكن أن تتمايز الخلايا الجذعية الوسيطة إلى خلايا حلقية لحمية وسطحية ، وقد ثبت أنها يمكن أن تعيد وظيفة بطانة الرحم وتحسن معلات الحمل (14).

وقد ثبت بأن الخلايا الجذعية الوسيطة تنتقل تلقائيًا إلى المبيض المصاب وتلتصق وتتكاثر استجابة لعوامل النمو والهرمونات المختلفة. وقد أفادت هذه الدراسات بأن خلايا MSCs تحسن وظيفة المبيض وتساعد على الانتعاش الوظيفي للمبيض ، ولكن لا يزال من غير الواضح ما إذا كان هذا التأثير يتحقق من خلال تمايز هذه الخلايا الجذعية إلى بويضات أو دعم الخلايا الحويصلية أو اللحمية بعد هجرتها أو انتقالها إلى المبيض (14).

وهناك العديد من مصادر الخلايا الجذعية الوسيطة : مثل نخاع العظم والأنسجة الدهنية و السائل الأمنيوسي و أنسجة الحبل السري و أنسجة المشيمة و دم الحيض و الغدة اللعابية وهلام وارتون و لب الأسنان والخلايا الجذعية متعددة القدرات (14).



١- خلايا أنسجة نخاع العظام اللحمية (BMSCs):

تتكون خلايا أنسجة نخاع العظم BMSCs من مجموعة غير متجانسة من الخلايا التي تدعم الخلايا المكونة للدم (14). إن خلايا BMSCs هي مصدر مهم للخلايا الجذعية متعددة القدرات وتعمل كمعيار لتمييز خلايا أنسجة نخاع العظم MSCs عن مصادر مختلفة أخرى (14).

قامت العديد من الدراسات بدراسة الطبيعة الوظيفية وقدرة التمايز لخلايا أنسجة نخاع العظام وتبين بأن هذه الخلايا يمكن أن تتمايز إلى أَرومَات غُضْروفِيَّة وخلايا مكونة للعظم وخلايا شحمية. وقد أظهرت النتائج أن هذه الخلايا تمثل عددًا محدودًا فقط من خلايا نخاع العظم ذات النواة ، نظرًا لطول دورة الاستنساخ المتماثل لديها (14).

BMSCs لديها القدرة على التمايز إلى خلايا بطانة الرحم ، وخلايا بطانية ، وخلايا حبيبية. وفي ظل ظروف محددة ، يمكن لهذه الخلايا أيضًا تكوين عظام جديدة بعد زراعة نخاع العظم . لقد بينت نتائج البحث بأن هذه الخلايا يمكن معالجتها من خلال التجارب وبالتالي يمكن أن يقدم تكوين العظام سريريا نظامًا نموذجيًا مهمًا لاختبار الاستراتيجيات العلاجية الرامية إلى تحسين الخلل الوظيفي الإنجابي (14).

وقد أظهرت النتائج بان استخدام هذا النموذج ، يمكن لخلايا أنسجة نخاع العظم BMSCs أن تُحسّن وظيفة المبيض وأن تقلل من فشله. وهناك دراسات أفادت بأن خلايا أنسجة نخاع العظم BMSCs تُحسّن فشل المبايض المبكر الناجم عن السيكلوفوسفاميد ؛ وزيادة مستويات الاستراديول ، واستعادة بنية المبيض ، وعامل موت الخلايا المبرمج. أظهر تحقيق آخر بأن علاج خلايا أنسجة نخاع العظم BMSC يزيد من الخصوبة ويقلل من ضعف المبيض عند الفئران بعد العلاج الكيميائي. قد تكون هذه

التأثيرات الملحوظة لـ BMSCs ناتجة عن الأوعية الدموية و عوامل النمو المفرزة من هذه الخلايا (14).

أفادت تخمينات أخرى بأن خلايا أنسجة نخاع العظم BMSCs يمكن أن تهاجر إلى الرحم وتحفز على استعادة وتجديد الأجزاء التالفة من بطانة الرحم عند كل من البشر والحيوانات (20).

أظهر التأثيرات العلاجية لـخلايا أنسجة نخاع العظم في تَحسّن ضعف بطانة الرحم والعقم لدى مرضى متلازمة أشرمان ، عن طريق زيادة بطانة الرحم وتحفيز تكوين الأوعية وإزالة التليف (14).

الشكل (14).

الارتباط بين miRNAs و MSCs فيما يتعلق بتأثيرهما على الجهاز التناسلي الأنثوي . الخلايا الجذعية الوسيطة BMSCs ، خلايا نخاع العظم اللحمية AFSCs ، الخلايا الجذعية للسائل الذي يحيط بالجنين PMSCs ، الخلايا الجذعية المشيمية الوسيطة miR microRNA ،miRNAs ؛ الخلايا جرانولوسا أو الحبيبية PDCD4 ، بروتين موت الخلية المبرمج ٤ PTEN ، الفوسفاتيز والتنسين متماثل .

٢- الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون (ADSCs) (14):

الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون ADSCs هي مصدر أحدث من خلايا أنسجة نخاع العظم MSCs ، التي تم تطبيقها بنجاح لتجديد الأنسجة.

يمكن عزلها بسهولة عبر طرق بسيطة ولها وظائف مثبطة للمناعة. تمتلك الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون ADSCs نفس قدرة التمايز التي تمتلكها الخلايا الجذعية الوسيطة الميزانشيمية MSCs الأخرى ، مثل إنتاج الخلايا الدهنية و بانيات العظم والخلايا الغضروفية و كذلك الخلايا العصبية وخلايا عضلة القلب والخلايا العضلية والخلايا البطانية الوعائية وخلايا الكبد.

أظهرت بيانات بأن العلاج القائم على الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون ADSC ينظم عامل نمو بطانة الأوعية الدموية VEGF، ويعزز نمو الأوعية الدموية الجديدة ، كما يُحسن نوعية المبيض عند الفئران.

حسنت الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون ADSCs وظيفة المبيض عند الفئران بعد العلاج الكيميائي, أي التي تعرضت لعلاج كيميائي ، مما أدى إلى زيادة عدد الأوعية الدموية الجديدة وجريبات المبيض.

أدت إضافة الكولاجين إلى زيادة الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون وبالتالي الحفاظ على المدى القصير على ADSCs في مبيض إناث الفئران المصابة بـ POF مقارنة بعلاج ADSC وحده.

تبين أن خلايا ال ADSCs تزيد عدد الحويصلات وتُحسّن الإباضة ، كما تقلل الوفيات الناتجة عن السيكلوفوسفاميد . والأهم من ذلك تم عزل عدد من النساء المصابات بمرض التصلب الوعائي الرحمي للتحقق من آثارها على الخلايا المستخلصة من بطانة الرحم .

لا ينبغي استخدام الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون ADSCs كإستراتيجية علاجية للمرضى الذين يعانون من التهاب الغدد الصم ، لأنها قد تحفز نمو أنسجة بطانة الرحم وتدعم تطور الانتباذ البطاني الرحمي. ومن المثير للاهتمام أن استخدام الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون ADSCs مع هرمون الاستروجين يفيد في تجديد بطانة الرحم عند الجرذ الأنثى وفق متلازمة أشرمان . تشير هذه النتائج إلى أن الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون ADSCs هي واحدة من أهم الخلايا العلاجية لاستعادة وظيفة المبيض.

٣- الخلايا الجذعية الوسيطة (الميزانشيمية) المشتقة من دم الحيض (MenSCs) (14):

تعتبر الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من دم الحيض MenSCs مصدرًا جديدًا لخلايا MSCs التي لفتت اهتمامًا كبيرًا منذ اكتشافها في العام ٢٠٠٧.

حيث يتم جمع خلايا MenSCs من دم الحيض وإظهار بعض الخصائص الحصرية للخلايا الجذعية المعروفة مع تقديم مصدر بديل للخلايا من أجل التطبيقات السريرية في إعادة تجديد الأنسجة. من السهل جمع الخلايا الجذعية المذكورة MenSCs عن طريق استخدام تقنيات غير جراحية حيث لها معدل تكاثر مرتفع. كما لا يوجد هناك تقارير عن استجابات رفض المناعة الذاتية MenSCs.

أظهرت العديد من الاستقراءات الآثار المفيدة للـ MenSCs في أمراض مختلفة ، بما في ذلك الاضطرابات العصبية التنكسية.

ومن الجدير بالملاحظة أن بعض الدراسات أشارت إلى دور وقائي للخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من دم الحيض MenSCs مقابل حالة موت الخلايا الحبيبية في المبيض لنموذج حيواني . حيث استعادت الخلايا الجذعية المشار اليها MenSCs وظيفة المبيض.

ثبت أن العلاج بالخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من دم الحيض (MenSCs) إلى جانب التحفيز الهرموني ، يُحسّن بنية بطانة الرحم وقدرة الخصوبة لدى النساء المصابات بمتلازمة أشرمان.

و يزيد من الخصوبة من خلال تحريض العوامل الوعائية والمضادة للالتهابات في نموذج الفئران لمتلازمة أشرمان .

نتيجة أخرى أظهرت أن الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من دم الحيض (MenSCs) تنتج أجسام شبه كروية وظيفية ، يبدو أنها ضرورية لتأثيراتها العلاجية الملحوظة.

٤- الخلايا الجذعية الوسيطة (الميزانشيمية) للحبل السري (UC-MSCs) (14):

هي مصدر غني للخلايا الجذعية التي تُظهر علامات خاصة بالخلايا الجذعية ويمكن تمييزها إلى عدة أنواع من خلايا الأديم المتوسط لناحية إصلاح الأنسجة وتنظيم الاستجابة المناعية.

تتميزبالتجديد الذاتي السريع و نقص الأورام وخصائص المناعة الضعيفة والقدرة على جمعها بطريقة غير مؤلمة وغير جراحية.

وفي حال أخذنا بعين الاعتبار هذه الميزات ، فإننا نجد أن هذه الخلايا UC-MSCs ظهرت كمصدر بارز للخلايا الجذعية الخاصة بالزرع مقارنة بالمصادر الأخرى للخلايا الجذعية الوسيطة الخاصة بالحبل السري .

لقد تم تطوير عدة طرق لعزل هذه الخلايا عن هلام وارتون (داخل الحبل السري) و في الشرايين والعروق. أفادت بعض المجموعات أن الخلايا الجذعية الخاصة بالحبل السري UC-MSCs يمكنها تنشيط الجريبات البدائية وزيادة وظيفة المبيض وتقليل موت خلايا المبيض عند نماذج معينة من الحيوانات والبشر ممن يعانون من فشل المبايض المبكر ، لا سيما في وجود الكولاجين.

تشير بعض الدراسات إلى أن الخلايا الجذعية الوسيطة للحبل السري UC-MSCs من المحتمل أن تقلل من موت الخلايا المبرمج من خلال التأثير على بروتين كيناز(MAPK) المنشط لمسار الإشارات ، و مسار مستقبلات البروتين الخاص بسطح الخلية (GPCR) ، ومسار إشارات الأنسولين.

و تقلل من موت خلايا المبيض عن طريق تنظيم الجزيئات الخطيرة المُشاركة في تثبيط موت الخلايا المبرمج الذي تسببه.

وتعمل على تحفيز عوامل النمو الوهمية ، بما في ذلك عامل النمو البطاني الوعائي VEGF (الذي يشكل جزءًا من الآلية التي تعيد إمداد الدم إلى الخلايا والأنسجة عندما يتم حرمانها من الدم المؤكسد بسبب ضعف الدورة الدموية) ، وعامل نمو خلايا الكبد (HGF) ، وعامل نمو المشيمة (PGF).

و تعمل على تحسين التغيرات المرضية في متلازمة المبيض المتعدد الكيسات (PCOS) عند النساء اللواتي يمتلكن كميات أعلى من المعتاد من هرمونات الذكورة ، ما يجعل من الصعب عليهن الحمل. حيث وجد الباحثون أن زرع هذه الخلايا يعيد وظيفة المبيض في إنتاج هرمونات أخرى مثل هرمونات التستوستيرون والإستروجين الذاتية , (DHEA) الناجمة عن متلازمة تكيس المبايض عند الفئران.

أظهرت النتائج الحديثة إن زرع الخلايا الجذعية الوسيطة الخاصة بالحبل السري UC-MSCs مفيدة في علاج المرضى الذين يعانون من التصاقات الرحم المتكررة من خلال تحريض عامل فون ويلبراند (VWF) و جينات التعبير الخاصة بمستقبلات هرمون الاستروجين ألفا (ERα) ، وبالتالي زيادة تكاثر الخلايا وتمايزها.

٥- الخلايا الجذعية للسائل الذي يحيط بالجنين (السائل الأمنيوسي) (AFSCs) (14):

يدعم السائل الذي يحيط بالجنين نمو الجنين وتطوره من خلال توفير العناصر الغذائية الأساسية أثناء التكوين الجنيني والحمل. إضافة إلى أنه أيضا مصدر للخلايا الجذعية ذات التطبيقات الواسعة. هذه الخلايا ليست مناسبة فقط للاستخدام كعلاج ، بل قد تكون ذات قيمة سريريه لناحية تشخيص ضعف المبيض.

إن هذه الخلايا تفتقر للقيود الأخلاقية للخلايا الجذعية الجنينية ، إضافة إلى أنها ذات خصائص مناعية. إن بالإمكان جمع الخلايا المذكورة بسهولة وتمييزها إلى عدة أنواع من الخلايا ، بما في ذلك العظام والعضلات والخلايا الدهنية لاستخدامها في العلاجات التجديدية. لقد تم اختبار قدرة الخلايا المشار إليها على إصلاح العظام والغضاريف والعضلات في العديد من النماذج الحيوانية.

أظهرت بيانات سابقة أن الخلايا الجذعية للسائل الذي يحيط بالجنين (AFSCs) قد تقوم بتعديل- وظيفة المبيض من خلال تنظيم مسارات إشارات الباراكرين مثل TGF-α و TGF-β و FGF1 و VEGF وبروتين العظام ٤ (BMP-4) ومسارات عامل النمو البشري (الديموغرافي) (EGF) .

حيث ثبت بأنها تحسن وظيفة المبيض في نموذج الفأر عن طريق إيقاف رتق الجريب والحفاظ على الحويصلات السليمة.

٦- الخلايا الجذعية الوسيطة (الميزانشيمية) المشتقة من السلى البشرية (AD-MSCs) (14):

إن الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من السلى البشرية (AD-MSCs) (الغشاء الأمنيوسي) هي مصدر خلوي آخر محتمل للطب التجديدي والزرع.

حيث يمكن جمعها بسهولة من السلى البشرية باستخدام طرق لا تتطلب إدخال أدوات إلى الجسم .
أظهرت دراستان حديثتان وجود آثار نافعة يمكن أن يسببها العلاج الكيميائي على وظيفة المبيض في نموذج فشل المبايض المبكر عند الفئران (POF). حيث أفادتا بأن الخلايا الجذعية المذكورة (AD-MSCs) يمكن أن تحمي من فشل المبايض المبكر عند الفئران POF الناجم عن العلاج الكيميائي عن طريق تقليل موت الخلايا المبرمج وزيادة خلايا الانتشار وتكوين الأوعية من خلال مسارات إشارات الباراكرين في مسارات المبيض الصغير

تقوم الخلايا الجذعية (AD-MSCs) بمنع الالتهاب الناجم عن العلاج الكيميائي عن طريق الحد من الالتهابات السيتوكينية .

ومن خلال دراسة باستخدام الموجات فوق الصوتية النبضية المنخفضة الكثافة (LIPUS) تم معالجة الخلايا الجذعية المذكورة (AD-MSCs) ، عبر تخفيض العديد من عوامل النمو ، بما في ذلك IGF1 و FGF2 و VEGF، IL-1β و IL-6 و TNF-α و فشل المبايض المبكر عند الفئران POF .

ومن المثير للاهتمام أن المعالجة المسبقة باستخدام LIPUS عن طريق زرع خلايا جذعية وسيطة AD-MSC كانت أكثر فاعلية في تقليل الالتهاب الناجم عن العلاج الكيميائي في أنسجة مبايض الفئران POF.

بفحص مستويات البروتين الكيميائي أحادي الخلية ١ (MCP-1) الذي هو أحد المنشطات الرئيسية في حالات الحمل الطبيعي وحالات ما قبل الولادة ولكن لم يلاحظ أي فروقات في خلايا AD-MSCs.

يبدو أن زرع AD-MSC يقلل من إصابة المبيض وقد يكون علاج جديد لمعالجة فشل المبايض المبكر(POF) لتحسين الصحة الإنجابية لدى الفئران.

٧ - الخلايا الجذعية الوسيطة (الميزانشيمية) الخاصة بالمشيمة (PMSCs) (14):

الخلايا الجذعية الوسيطة للمشيمة هي فئة جديدة من الخلايا الجذعية للزرع وهي ذات خصائص مناعية ضعيفة.

هناك إمكانية لاستعادة وظيفة المبيض في نموذج فشل المبايض المبكر (POF) عند الفئران . وهي تملك أيضًا بعض المزايا غير العادية مقارنةً بالخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) الأخرى ، نظرًا لارتفاع إمكانات التمايز والانتشار لديها ، مما يجعلها مصدرًا جذابًا للخلايا لأغراض الزرع والطب التجديدي.

لقد ثبت أن هذه الفئة الجديدة من الخلايا الجذعية تعمل على تحسين وظيفة المبيض عند الفئران POF عن طريق تنظيم السيتوكينات.

إن هذه الخلايا قادرة على تقليل مستويات هرمون الاستراديول والهرمون المنبه للجريب (FSH) والهرمون اللوتيني (LH) وتحفيز مستقبلات هرمون تحفيز الجريب والهرمون المضاد للمولر (AMH) وفشل المبايض المبكر عند الفئران POF.

مستقبلات هرمون تحفيز الجريب تتوسط في إشارات (FSHR) أثناء تكون الجريبات.

تتمتع زراعة الخلايا الجذعية بإمكانيات كبيرة لعلاج مقدمات الارتعاج كاضطراب ناتج عن ارتفاع ضغط الدم بسبب الحمل.

الخلايا الجذعية الوسيطة الخاصة بالمشيمة (PMSCs) تتداخل في مرحلة ما قبل الولادة عند المرضى الذين يعانون من تسمم الحمل. لذلك قد توفر الخلايا الجذعية الوسيطة الخاصة بالمشيمة (PMSCs) أداة علاجية مستقبلية للأمراض المرتبطة بالمشيمة مثل تسمم الحمل أو ما قبل الإرجاج.

٨- الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات (PSC-MSCs) (14):

يمكن أيضًا استخلاص الخلايا الجذعية الخاصة بالمشيمة للخلايا الجذعية متعددة القدرات (PSCs) ، والتي تتمتع بقدرات تجديد الأنسجة.

في العام ٢٠١٠ تبين أن بالإمكان تمييز PSC-MSCs في الخلايا العظمية والخلايا الشحمية والخلايا الغضروفية وتعزيز تكوين الأوعية.

كما ذكرت الاستطلاعات أيضًا بأن الخلايا الجذعية الوسيطة MSCs المشتقة من PSCs المتعددة القدرات لديها معدلات بقاء أفضل بعد تفاقم حالة المرض. ويرجع ذلك الى زيادة نشاط التيلوميراز عند هذه الخلايا مقارنة بالخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من نخاع العظم البشري (BM-MSCs).

إن للخلايا الجذعية المستحثة المشتقة من الخلايا الجذعية متعددة القدرات إمكانات تكاثرية أعلى ، حيث أظهرت خصائص تعديل مناعي أقوى من الخلايا الجذعية السرطانية المشتقة من نخاع العظام.

توفر خلايا PSC-MSCs مصدرًا خلويًا لاضطرابات العقم ، بسبب الخصائص التحصينية القوية التي تمتلكها.

من هذه الدراسة يمكننا تلخيص تأثير الخلايا الجذعية الوسيطة MSCs أو الخلايا اللحمية المتوسطة في الأمراض التناسلية عند لإناث (الجدول ١) (14)

أنواع الخلايا الجذعية الوسيطة	المرض	النوع / الصنف	التأثير الرئيسي
BMSC الخلايا الجذعية الوسيطة الخاصة بالنقي العظم	فشل المبايض المبكر	أرانب	زيادة إفراز VEGF
	فشل المبايض المبكر	فئران	تشكل جريبات بدائية جديدة
	فشل المبايض المبكر	جرذان	زيادة وزن المبيض و عدد الجريبات و مستويات E2
	فشل المبايض المبكر	جرذان	تثبيط موت الخلايا الحبيبية المبرمج
	فشل المبايض المبكر	جرذان	زيادة عدد الجريبات و مستويات E2 و الهرمون المضاد لمولر
	متلازمة أشرمان	إنسان	استعادة الحيض في بطانة الرحم
	متلازمة أشرمان	جرذان	إعادة البناء الوظيفي لبطانة الرحم
	متلازمة أشرمان	مورين	تجديد بطانة الرحم
	متلازمة أشرمان	إنسان	إعادة البناء الوظيفي لبطانة الرحم
أنواع الخلايا الجذعية الوسيطة	**المرض**	**النوع / الصنف**	**التأثير الرئيسي**
ADSC خلايا جذعيه مشتقة من الخلايا الشحمية	فشل المبايض المبكر	فئران	زيادة عدد الجريبات ذات البنية الطبيعية
	فشل المبايض المبكر	فئران	زيادة الجريبات في المراحل المختلفة والإباضة
	فشل المبايض المبكر	جرذان	زيادة عدد الجريبات ومستويات E2 ومعدلات الحمل
	بطانة الرحم الهاجرة	زرع خلايا	دعم تطور الانتباذ البطاني الرحمي
	متلازمة أشرمان	جرذان	تجديد بطانة الرحم

أنواع الخلايا الجذعية الوسيطة	المرض	النوع / الصنف	التأثير الرئيسي
MenSC الخلايا الجذعية المشتقة من دم الحيض	فشل المبايض المبكر	فئران	زيادة وزن المبيض وعدد الجريبات و مستوى E2
	فشل المبايض المبكر	جرذان	زيادة مستوى الهرمون المضاد لمولر و E2 و البروجسترون
	فشل المبايض المبكر	فئران	تثبيط الموت الخلوي المنظم للخلايا الحبيبية
	بطانة الرحم المنتبذة	فئران	دعم الغزو و البناء الوعائي
	متلازمة أشرمان	إنسان	تجديد بطانة الرحم
	متلازمة أشرمان	جرذان	زيادة إفراز العوامل الوعائية والمضادة للالتهابات

أنواع الخلايا الجذعية الوسيطة	المرض	النوع / الصنف	التأثير الرئيسي
UC-MSCs الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الحبل السري البشري	فشل المبايض المبكر	مورين	زيادة وزن المبيض ، عدد الجريبات ، مستويات الهرمون المضاد للمولر AMH ، التعبير عن أو مماثلة الانهبين A وهرمون الغدد التناسلية للهرمون المنبه للجريب FSHR بنمو الجريبات
	فشل المبايض المبكر	جرذان	GCsتثبيط الموت الخلوي المنظم للخلايا الحبيبية و ، تحسين نظام إفراز الغدد الصماء وتكوين الجريبات
	فشل المبايض المبكر	جرذان	استعادة الدورة الشبقية ومستويات الهرمونات الجنسية والخصوبة
	فشل المبايض المبكر	فئران	تثبيط الموت الخلوي للخلايا الحبيبية GCs، وزيادة مستوى الهرمونات الجنسية وعدد الجريبات
	فشل المبايض المبكر	إنسان	تفعيل الجريبات البدائية
	فشل المبايض المبكر	فئران	زيادة حجم المبيض وتكوين الأوعية الدموية ، وعدد الجريبات الغارية ومستويات AMH و E2
	فشل المبايض المبكر	جرذان	زيادة عدد الجريبات ومستوياتE2
	متلازمة تكيس المبايض	فئران	تثبيط الاستجابات الالتهابية الموضعية والجهازية في المبيض
	تسمم الحمل	جرذان	تثبيط الالتهاب
	تسمم الحمل	جرذان	تثبيط الالتهاب
	تسمم الحمل	جرذان	تثبيط ارتفاع ضغط الدم والالتهابات
	تسمم الحمل	جرذان	تحسين تشكل وتكوين الأوعية الدموية للمشيمة
أنواع الخلايا الجذعية الوسيطة	**المرض**	**النوع / الصنف**	**التأثير الرئيسي**
AFSC الخلايا الجذعية للسائل الذي يحيط بالجنين	فشل المبايض المبكر	فئران	تثبيط رتق الجريبات والحفاظ على الجريبات السليمة
	فشل المبايض المبكر	فئران	تجديد خلايا المبيض
	فشل المبايض المبكر	فئران	تثبيط موت الخلايا الحبيبة المبرمج و رتق الجريبات
الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من السلى البشرية (AD-MSCs)	فشل المبايض المبكر	فئران	تثبيط موت الخلايا الحبيبية المبرمج , زيادة الأوعية الدموية بالمبيض و تطور الجريبات
	فشل المبايض المبكر	فئران	تثبيط موت الخلايا الحبيبية المبرمج، وزيادة التشكلات الوعائية بالمبيضين و أعداد الجريبات و مستويات AMH
	فشل المبايض المبكر	فئران	تثبيط الالتهاب

أنواع الخلايا الجذعية الوسيطة	المرض	النوع / الصنف	التأثير الرئيسي
PMSCs الخلايا الجذعية الوسيطة الخاصة بالمشيمة	فشل المبايض المبكر	فئران	تثبيط موت الخلايا الحبيبية المبرمج و زيادة مستويات E2
	فشل المبايض المبكر	فئران	تثبيط موت الخلايا الحبيبية المبرمج ,تحسين وظيفة المبيض
	فشل المبايض المبكر	فئران	زيادة عدد الجريبات و مستويات E2 و AMH
	فشل المبايض المبكر	فئران	تثبيط موت الخلايا الحبيبية المبرمج
	تسمم الحمل	إنسان	زيادة إنتاج عامل نمو الخلايا الكبدية(HGF)

- *الخلايا الجذعية الوسيطة الخاصة بالمشيمة MSCs ,*
- *خلايا أنسجة نخاع العظم BMSCs*
- *خلايا جذعيه مشتقة من الدهون ADSCs*
- *الخلايا الجذعية المشتقة من دم الحيض MenSCs*
- *الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الحبل السري البشري UC-MSCs*
- *الخلايا الجذعية للسائل الذي يحيط بالجنين AFSCs*
- *الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من السلى البشرية (AD-MSCs)*
- *الخلايا الجذعية الوسيطة الخاصة بالمشيمة PMSCs*
- *الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات PSC-MDCs*

MSC, Mesenchymal Stem Cell; BMSC, Bone Marrow Stromal Cell; ADSC, Adipose-Derived Stem Cell; MenSC, Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell; UC-MSC, Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell; AFSC, Amniotic Fluid Stem Cell; AD-MSC, Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cell; PMSC, Placenta Mesenchymal Stem Cell; POF, Premature Ovarian Failure; PCOS, Polycystic Ovary Syndrome; GC, Granulosa Cell; E2, Estradiol; AMH, Anti-mullerian hormone.

الخلاصة: Conclusions

أظهرت الخلايا الجذعية الوسيطة MSCs قدرات كبيرة لعلاج العقم عند الإناث في نماذج حيوانية مختلفة ودراسات سريرية عديدة. حيث اتضح تأثيرها من خلال تعديل مسارات جزيئية وبيولوجية مختلفة . اذ يبدو أن miRNAs و miRNAs الخارجية على وجه الخصوص تلعب دورًا مهمًا في التوسط في تأثيرات MSCs وبالتالي فهي ذات أهداف علاجية جديدة لإجراء المزيد من الدراسة .

لقد طورت الدراسات من فهمنا للآليات والإمكانات العلاجية للعلاجات القائمة على الخلايا الجذعية للاضطرابات النسائية التي تغير وظيفة الأنسجة التناسلية. كما فتحت هذه الدراسات فرصًا لـ تطوير علاجات جديدة وفعالة تعتمد على MSC ، مع إمكانية مساعدة النساء المصابات بالعقم أو قصور المبيض من خلال استعادة صحتهن الإنجابية وتحسين طبيعة حياتهن.

يتم استخدام الخلايا الجذعية الوسيطة MSC في علاج العقم عند النساء في مراحل ما قبل إجراء البحوث أو التجارب السريرية المبكرة . تتطلب سلامة وفعالية MSC في علاج العقم المزيد من استقصاء حالات المرض المختلفة . حيث يجب الأخذ بالحسبان اختلاف الحالات المرضية بين النموذج الحيواني والإنسان وإجراء تقييم دقيق للجرعات وجودة طرق إيصالها بعناية فائقة (١٤).

الرأي العام :

- تشيوان دكتورة في جامعة شنغهاي جياو تونغ | SJTU · معهد أمراض البالغين الأصلية الجنينية

قدم تشيوان وآخرون أدلة هامة على أن زرع الخلايا الظهارية السلوية البشرية (hAEC) يمكن أن يحسن بشكل فعال وظيفة المبيض عن طريق تثبيط موت الخلايا والحد من الالتهاب في أنسجة المبيض المصابة للفئران ، ويمكن أن تكون استراتيجية واعدة لتدبير فشل المبيض المبكر أو عدم كفاية الإناث الناجيات من السرطان (15).

- العالِم الحاصل على جائزة نوبل للطب، الياباني "*شينيا ياماناكا*"

هذا النوع من الممارسات يمثل تهديدًا ومشكلةً كبيرة"، مضيفًا أن الكثير من وسائل العلاج المزعومة بالخلايا الجذعية يتم دون أي بيانات عن استخدام سابق على حيوانات التجارب. وشدد على أنه يجب أن يفهم المرضى أنه إذا لم تكن هناك بيانات عما قبل المرحلة الإكلينيكية في مدى فاعلية وأمان طريقة العلاج التي يتبعونها، فمن الممكن أن تكون خطيرة للغاية (16).

- *"وفاء السيد عبد العال"* -أستاذ الباثولوجي ومدير وحدة التجارب الإكلينيكية بالمركز القومي للبحوث، عضو مجلس أخلاقيات البحث العلمي بأكاديمية البحث العلمي والتكنولوجيا (في مصر)

خلصت الدراسة إلى ضرورة المضي قدمًا في المزج الصحيح بين الإبداع في بحوث الخلايا الجذعية وتطبيقاتها وإنشاء البنوك الحيوية، مع الالتزام بمعايير الجودة وإصدار الإرشادات والقوانين اللازمة لذلك ومراعاة البُعد الأخلاقي، بما يحقق التوازن بين التحديات القائمة والآمال العريضة في مستقبل واعد لصحة أفضل للأجيال القادمة.
العلاج بالخلايا الجذعية يُعَد مجالًا بحثيًّا واعدًا، إلا أنه ما زال تحت التجريب، ويجب قصره على المراكز البحثية والمستشفيات الجامعية والحكومية، ولا يجوز الإعلان عنه كطريقة فعالة للعلاج، كما يجب أن تخضع مختبرات بحوث الخلايا الجذعية بمصر لعدد من المعايير العامة التي تضمن جودة هذه التقنية الجديدة ونجاحها (16).

- "هاني سليم"، رئيس لجنة أخلاقيات البحث العلمي بالمعهد القومي لأبحاث الأمراض المتوطنة والكبد بالقاهرة

اذا لم يتوافر الأمان الحيوي فإن هذه الخلايا يمكن أن تصاب بالبكتيريا وتنتقل إلى المريض، ومؤخرًا هناك ٣٠ أمريكيًّا أصيبوا بالتلوث البكتيري الذي استلزم علاجًا استمر ٣ أشهر كاملة؛ لأن الخلايا الجذعية كانت ملوثةً بالبكتيريا (16).

- سوزان شورين من المعهد الوطني لصحة الطفل والتنمية البشرية

إن هذا الإنجاز يفتح نافذة جديدة على ما لم يكن سوى مرحلة خفية من مراحل التنمية البشرية في الآونة الأخيرة (17).

- ألان بيسي، عالم أمراض الذكورة في جامعة شيفيلد:

قد يساعدنا هذا في إيجاد علاج لعقم الذكور. ليس بالضرورة عن طريق جعل الحيوانات المنوية في المختبر – وأنا شخصيا أعتقد أنه من غير المحتمل – ولكن من خلال تحديد أهداف جديدة للأدوية أو الجينات التي قد تحفز إنتاج الحيوانات المنوية أن يحدث بشكل طبيعي. هذا بعيد المنال، لكنه حلم جدير بالثناء (17).

Reference: المراجع:

1. Aurora M Miranda: Female Reproductive Organ Anatomy. Medscape article; 1898919; Sep 24, 2018. Overview.
2. Elizabeth E Puscheck, MD: Infertility. Medscape article; 274143: Jan 30, 2020; Practice Essentials.
3. The Office on Women's Health: Infertility. Womenshealth: April 1, 2019; Is infertility just a woman's problem.
4. Holly Ernest, PA-C : Everything You Need to Know About Infertility. Healthline; Feb 3, 2019.
5. Gnoth, C., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Friol, K., Tigges, J., & Freundl, G. (2005). Definition and prevalence of subfertility and infertility. Human Reproduction, 20(5), 1144-1147. Retrieved April 9, 2020, from (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15802321)
6. UCLA Obstetrics and Gynecology: Infertility; (https://www.uclahealth.org/obgyn/infertility)
7. Mayo Clinic: Infertility. Mayoclinic article; 20354317: Sept 1, 2021.
8. Joan Han; Nazia M. Sadiq: Anatomy, Abdomen and Pelvis, Fallopian Tube. NCBI; NBK547660: Jul 31, 2021. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547660/)
9. Mayo Clinic : Female Infertility. Mayoclinic article; 20354308: Aug 27, 2021. (https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/female-infertility/symptoms-causes/syc-20354308)
10. Amanda Kallen, MD. ; Stephanie Watson: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Healthline; Apr 19, 2021. (https://www.healthline.com/health/polycystic-ovary-disease)
11. Mayo Clinic: Infertility. Mayoclinic article; drc-20354322: Sept 1, 2021. (https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/infertility/diagnosis-treatment/drc-20354322)
12. Mayo Clinic: Female infertility. Mayoclinic article; drc-20354313: Aug 27, 2021. (https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/female-infertility/diagnosis-treatment/drc-20354313)
13. Debra Rose Wilson: Infertility in men and women. Medical News Today article: 165748; Jan 4, 2018. (https://www.medicalnewstoday.com/articles/165748)

14. Sahar Esfandyari, Rishi Man Chugh, Hang-soo Park, Elie Hobeika, Mara Ulin and Ayman Al-Hendy: Mesenchymal Stem Cells as a Bio Organ for Treatment of Female Infertility. MDPI article; cells9102253; 8 Oct 2020, <page 4>.

15. Zhang Q, Xu M, Yao X, Li T, Wang Q, Lai D. Human amniotic epithelial cells inhibit granulosa cell apoptosis induced by chemotherapy and restore the fertility. Stem Cell Res Ther. 2015;6:152 https://doi.org/10.1186/s13287-015-0148-4.

16. Scientific American; Stem Cell Therapy is still under investigation. Scientificamerican; article; 12 Jan 2019; (https://www.scientificamerican.com/arabic/articles/news/stem-cell-therapy-is-still-under-investigation/).

17. Ian Sample; science correspondent, The Guardian; Medical Research; Stem cell study leads to breakthrough in understanding infertility. TheGuardian; 28 Oct 2009; (https://www.theguardian.com/science/2009/oct/28/infertility-stem-cell-research).

الفهرس

	رقم الصفحة
❖ **كلمة شكر وتقدير.**	١
❖ **المقدمة :**	
- الجهاز التناسلي الأنثوي.	٢
- العقم.	٣
❖ **أسباب وعوامل خطر العقم عند النساء.**	٣
❖ **تشخيص العقم عند النساء :**	
- القصة المرضية.	٥
- أختبارات الخصوبة.	٦
- تنظير جوف الرحم	٦
- تنظير جوف البطن.	٧
❖ **العلاج :**	
- تحفيز الإباضة بأدوية الخصوبة.	٧
- IUI.	٨
- إجراء جراحة لاستعادة الخصوبة.	٨
- استخدام الخلايا الجذعية الوسيطة MSCs.	٩
❖ **الخلاصة.**	١٥
❖ **الرأي العام.**	١٥
❖ **المراجع.**	٢٠