الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

مشروع تخرج في الجامعة السورية الخاصة - كلية الصيدلة
أعد للحصول على درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية
بعنوان

ما بعد استئصال الرحم وملحقاته: التأثيرات الفيزيولوجية المرافقة للمرض والتدبير العلاجي

Post-Hysterectomy and Adnexectomy: Associated Physiological Effects and Therapeutic Management

إعداد الطالبتان

ثريا عبيدة الحجي ليلى شاكر جعفر

بإشـــراف الدكتور

شادي سكرية

2025-2024

كلمة شكر

في دربٍ طويلٍ من السعي والاجتهاد، لا يُمكن للنجاح أن يُزهر دون أيدٍ آمنت بنا، وقلوبٍ أعطت دون انتظار، وعقولٍ أضاءت لنا الطريق بالعلم والمعرفة..

إلى أصحاب الفكر والعطاء...

إلى من كانت بصماتهم راسخة في كل مرحلة من مراحل هذا الدرب...

لكم جميعاً نقدم خالص التقدير على عطائكم الذي لم يعرف حدوداً، وعلى مرافقتكم النبيلة لمسيرتنا العلمية...

أساتذتنا الأجلاء، أعضاء لجنة التحكيم والمشرفين الكرام

إلى من كان حريصاً على أن يُعلّم لا أن يُلقّن، وأن يُلهم لا أن يُملي...

إلى من عرفناه في قاعات الدرس مثالاً وقدوةً في الإخلاص...

نتوجه بعميق الامتنان لتفانيه وإيمانه بنا....

الدكتور شادي سكرية

كما لا يسعنا إلا أن نُعرِبَ عن امتناننا الكبير إلى جامعتنا العزيزة

الجامعة السورية الخاصة

التي احتضنت طموحنا، وقدّمت لنا بيئةً محفِّزة للعلم والمعرفة،

وكانت الحاضن الذي مهّد لنا دروب النجاح والتخرّج...

ولكل من ساند، ولكل من آمن، ولكل من منحنا من خبرته أو وقته أو دعمه...

لكم منا جزيلُ الشكر بحجم هذا الحلم الذي أصبح حقيقة

Abstract:

يُعد استئصال الرحم، مع أو بدون إزالة الملحقات (المبيضين وقناتي فالوب)، من أكثر الإجراءات الجراحية شيوعاً في طب النساء، ويُستخدم لعلاج مجموعة واسعة من الحالات المرضية الحميدة والخبيثة. وعلى الرغم من الفوائد العلاجية المرجوّة من هذا التدخل، إلا أنه يرتبط بجملة من التغيرات الفيزيولوجية والمضاعفات الجهازية التي قد تؤثر بشكل ملموس في نوعية حياة المرأة بعد الجراحة.

يتناول هذا البحث تحليلاً معمقاً للاختلاطات الفيزيولوجية المرافقة لاستئصال الرحم، بما في ذلك المضاعفات الحادة والمزمنة، مثل العدوى، الخثار الوريدي العميق، التهاب المسالك البولية، هبوط أعضاء الحوض، هشاشة العظام، الاضطرابات القلبية، والهَبّات الساخنة الناتجة عن الاضطراب الهرموني، لا سيّما في حالات استئصال المبيضين. كما يُعنى البحث بالآثار النفسية والعصبية المرافقة، مثل الاكتئاب، القلق، وتقلّبات المزاج، الناتجة عن التبدلات الهرمونية المفاجئة.

ويستند هذا العمل إلى مراجعة منهجية للأدبيات العلمية الحديثة، بالإضافة إلى تحليل سريري لحالات واقعية مختارة، بهدف تسليط الضوء على أهمية التقييم المسبق للمريضة، والمتابعة المتعددة التخصصات بعد الجراحة، والدور المحوري للصيدلي السريري في ضبط المعالجات الدوائية والحد من المضاعفات. ويسعى هذا البحث، في مجمله، إلى الإسهام في تعميق الفهم الطبي للتغيرات الفيزيولوجية التي تلي استئصال الرحم، ووضع توصيات إكلينيكية قائمة على الأدلة، بغرض تحسين جودة الرعاية الصحية المقدّمة لهؤلاء المريضات.

فهرس المحتوى

الهدف من البحث..... 7
المقدمة..... 8
الفصل الأول: الخلفية النظرية
1.1 فيزيولوجية الرحم ووظائفه..... 9
1.1.1 الوظيفة الهرمونية للمبيضين 10
2.1.1 الوظائف التناسلية..... 11
3.1.1 الوظائف الهيكلية والداعمة..... 11
4.1.1 الوظائف الهرمونية والتنظيمية..... 11
5.1.1 الوظائف العصبية و النفسية..... 12
6.1.1 الوظائف المناعية..... 12
7.1.1 الوظائف في تنظيم سوائل الجسم..... 12
2.1 تصنيف عمليات استئصال الرحم 13
1.2.1 التصنيف حسب مدى الاستئصال..... 13
2.2.1 التصنيف حسب الطريقة الجراحية..... 14
3.1 المؤشرات الجراحية الطبية لإجراء العملية 15
1.3.1 المؤشرات الطبية الحميدة..... 15
2.3.1 المؤشرات الطبية الخبيثة..... 16
4.1 الاختلاطات الشائعة بعد استئصال الرحم 17
1.4.1 الاختلاطات الحادة بعد الجراحة..... 17
2.4.1 التأثيرات الجهازية البعيدة..... 17
الفصل الثاني التأثيرات الجهازية المتعددة بعد الجراحة
1.2 التأثيرات على الجهاز الهرموني والغدد الصم..... 19
2.2 هشاشة العظام 23
3.2 الاضطرابات القلبية الوعائية 25
4.2 الاضطرابات العصبية والنفسية 28
5.2 تقييم الاضطرابات المرضية المصاحبة 30
الفصل الثالث: التدبير العلاجي بعد الجراحة
1.3 العلاج الهرموني المعاوض..... 32
1.1.3 الأدوية السريرية الشائعة HRT..... 32
2.1.3 آلية عمل الإستروجينات والبروجستينات..... 33
3.1.3 الأدلة السريرية على فعالية و سلامة HRT..... 35
5.1.3 مقارنة بين أنظمة علاج HRT المختلفة..... 36
2.3 الأدوية الموصى بها لتدبير الألم..... 37
1.2.3 مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية..... 39
2.2.3 الأفيونات..... 40
3.3 الوقاية من الاختلاطات 41
1.3.3 الوقاية من الخثار الوريدي العميق والانسداد الرؤوي..... 41
2.3.3 مكملات الفيتامينات والمعادن..... 42
4.3 الرعاية النفسية: دعم دوائي لحالات الاكتئاب و القلق..... 43
1.4.3 مضادات الاكتئاب..... 44
2.4.3 أدوية القلق..... 45
5.3 التقانة الحيوية و العلاج الجيني..... 46
1.5.3 الخلايا الجذعية المحفزة iPSCs..... 47
2.5.3 Romosozumab..... 48
3.5.3 تقنية CRISPR..... 49

4.5.3 العلاج الجيني للاكتئاب واضطرابات السيرتونين..... 49
5.5.3 تقنية siRNA..... 50
الفصل الرابع: الحالات السريرية ومناقشتها
1.4 الحالة الأولى: استجابة مثالية للعلاج..... 51
2.4 الحالة الثانية: مضاعفات ناتجة عن تداخل دوائي في خطة HRT..... 54
3.4 الحالة الثالثة: فشل علاج الألم المزمن بعد الجراحة..... 56
4.4 الحالة الرابعة: ترقق عظام متقدم..... 59
5.4 الحالة الخامسة: اكتئاب شديد بعد استئصال الرحم و المبيضين..... 62
6.4 الحالة السادسة: تجلط وريدي متكرر رغم استخدام العلاج الهرموني..... 65
References..... 69

قائمة الأشكال

الشكل	الصفحة
الشكل 1: فيزيولوجية الرحم.	10
الشكل 2: أنواع استئصال الرحم.	14
الشكل 3: تأثير الإستروجين على ناقضات العظم.	20
الشكل 4: آلية الإستروجين في الحفاظ على مرونة الأوعية الدموية.	21
الشكل 5: آلية الإستروجين في تنظيم الناقلات العصبية.	22
الشكل 6: تأثير الإستروجين على الغدد الثديية و الجهاز المناعي.	22
الشكل 7: تأثير نقص الإستروجين على العظام.	24
الشكل 8: آلية عمل الإستراديول.	33
الشكل 9: آلية عمل الديدروجستيرون.	34
الشكل 10: آلية عمل ال NSAIDs.	39
الشكل 11: آلية عمل الأفيونات.	40
الشكل 12: آلية عمل ال Romosozumab.	48
الشكل 13: آلية عمل CRISPR.	49

الهدف من البحث:

يهدف هذا البحث إلى تحديد وفهم التأثيرات الفيزيولوجية المصاحبة لاستئصال الرحم وملحقاته، من خلال التركيز على أبرز المضاعفات التي قد تنشأ بعد الجراحة، وتحليل مدى تأثيرها في الجوانب الصحية المختلفة لدى المريضة. كما يسعى إلى استكشاف الارتباط بين نوع الإجراء الجراحي (مع أو بدون استئصال الملحقات) والعوامل الفردية كالعمر والحالة الهرمونية، وبين احتمالية حدوث مضاعفات معينة.

يركّز البحث بشكل خاص على الجوانب التي غالبًا ما يتم إغفالها في الممارسة السريرية، مثل دور الصيدلي السريري في تقييم الخطط العلاجية، ورصد المضاعفات الدوائية، والتوعية بمخاطر هشاشة العظام، والخثار الوريدي، والاختلالات القلبية والبولية بعد الجراحة. كما يهدف إلى إبراز أهمية الرعاية المتكاملة متعددة التخصصات في تحسين نتائج المرضى، وتقديم مقترحات عملية مبنية على الأدلة لدعم اتخاذ القرار العلاجي ومتابعة الحالة الصحية للنساء اللواتي خضعن لهذا النوع من التدخل الجراحي.

المقدمة:

• لمحة عامة عن استئصال الرحم وملحقاته

يعد استئصال الرحم (Hysterectomy) من أكثر العمليات الجراحية شيوعاً في مجال أمراض النساء، حيث يجرى لعلاج مجموعة متنوعة من الحالات المرضية، سواء الحميدة أوالخبيثة.

تتضمن هذه الحالات الأورام الليفية الرحمية، النزف الرحمي غير الطبيعي، الانتباذ البطاني الرحمي، تدلي الرحم، وسرطانات الجهاز التناسلي الأنثوي.

تختلف أنواع الاستئصال بين الاستئصال الكلي (إزالة الرحم وعنق الرحم) الاستئصال الجزئي (إزالة الرحم مع الإبقاء على عنق الرحم)، وقد يشمل الإجراء أيضاً إزالة المبيضين وقناتي فالوب حسب الحالة المرضية.

تُجرى العملية عبر تقنيات جراحية متعددة، منها الجراحة البطنية، المهبلية، أوبالمنظار. ويُحدد اختيار التقنية بناءً على الحالة السريرية للمريضة وتوصيات الفريق الطبي.

• أهمية الموضوع من الناحية الطبية والصيدلانية

تتجاوز أهمية استئصال الرحم الجانب الجراحي، لتشمل تأثيراته الفيزيولوجية والنفسية والدوائية على المريضة.

فمن الناحية الطبية، يؤدي استئصال الرحم، خاصةً عند إزالة المبيضين، إلى تغيرات هرمونية قد تسبب أعراض سن الضهي المبكر، مثل الهبَّات السَّاخنة، تقلبات المزاج، وزيادة خطر الإصابة بهشاشة العظام وأمراض القلب. كما قد تظهر مضاعفات أخرى مثل العدوى، النزف، والآثار النفسية المرتبطة بفقدان الخصوبة والهوية الأنثوية.

أما من الناحية الصيدلانية، فيبرز دور الصيدلي السريري في تقديم الرعاية الدوائية المثلى للمريضة، من خلال إدارة الألم، والوقاية من العدوى، وتقديم العلاج الهرموني المعاوض عند الحاجة. كما يسهم الصيدلي في التثقيف الصحي للمريضة، وتقديم المشورة حول التداخلات الدوائية المحتملة، ومراقبة الآثار الجانبية للعلاجات المستخدمة.[1]

الفصل الأول: الخلفية النظرية

1.1 فيزيولوجية الرحم ووظائفه:

الرحم (Uterus) هوعضوعضلي أجوف على شكل كمثرى، يقع في الحوض بين المثانة من الأمام والمستقيم من الخلف، ويقسم إلى ثلاثة أجزاء رئيسة:

- **قاع الرحم (Fundus):** وهوالجزءالعلوي المقوَّس من الرحم،ويقع فوق مستوى فتحة قناتي فالوب.

- **جسم الرحم (Body):** هو الجزء المتوسط والأكبر من الرحم، يحتوي على التجويف الرحمي (Uterine Cavity)، و يتكون بشكل أساسي من عضلة الرحم وبطانته.

- **عنق الرحم (Cervix):** الجزء السفلي الضيق الذي يربط الرحم بالمهبل (Vagina)، و يحتوي على القناة العنقية (Cervical Canal). ينتج مخاطاً خاصاً يسهم في الحماية من العدوى، ويسهّل مرور الحيوانات المنوية أثناء الإباضة.

كما يتكون الرحم من ثلاث طبقات من الداخل إلى الخارج:

- **بطانة الرحم (Endometrium):** هي الطبقة الداخلية المبطنة للتجويف الرحمي، وتتكون من طبقة قاعدية رقيقة مسؤولة عن تجديد الطبقة الوظيفية، وطبقة وظيفية أكثر سمكاً مخاطية غنية بالأوعية الدموية وتخضع لتغيرات دورية خلال الدورة الشهرية وتطرح أثناء الحيض.

- **عضلة الرحم (Myometrium):** عضلة ملساء تنقبض أثناء الولادة.

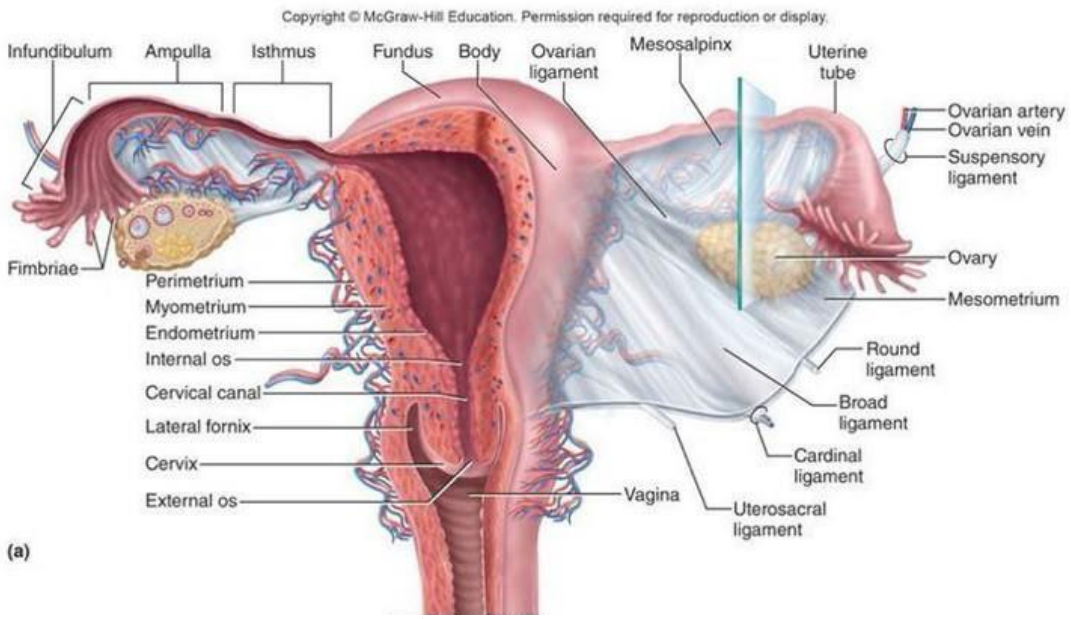
- **الطبقة المصلية (Perimetrium):** الطبقة الخارجية، وهي امتداد للصفاق البطني (Peritoneum)، تغطي السطح الخارجي للرحم وتوفر له الحماية.[2]

وتشمل ملحقات الرحم:

- **قناتي فالوب (Fallopian Tubes):** أنابيب عضلية بطول 10-12 سم، تنقل البويضات من المبيضين إلى الرحم، وتُعد الموقع الرئيسي للإخصاب.

- **المبيضين (Ovaries):** غدد تناسلية تُنتج البويضات والهرمونات الجنسية مثل الإستروجين والبروجستيرون، وترتبط بالرحم عبر الرباط المبيضي (Ovarian Ligament).

- **الأربطة الرحمية (Uterine Ligaments):** تشمل الرباط العريض (Broad Ligament)، الرباط المستدير (Round Ligament)، الرباط الأساسي (Cardinal Ligament)، والرباط العجزي الرحمي (Uterosacral Ligament)، وتلعب دوراً في تثبيت الرحم داخل الحوض.[2]



الشكل (1): فيزيولوجية الرحم

- الوظائف الفيزيولوجية للرحم وملحقاته

أولاً: الوظيفة الهرمونية للمبيضين:

يُفرز المبيضان هرموني الإستروجين والبروجسترون، اللذان يساهمان في:

1. تنظيم الدورة الشهرية والخصوبة.
2. حماية العظام عبر تثبيط امتصاص الكالسيوم المفرط.
3. تنظيم وظيفة القلب والأوعية بفضل تأثيراتهما الموسعة على الأوعية وتحفيز الكوليسترول النافع High density lipoprotein (HDL).
4. الحفاظ على التوازن النفسي العصبي من خلال دعم مستقبلات السيروتونين.[2]

ثانياً: الوظائف التناسلية:

1. الدورة الشهرية (Menstrual Regulation):

يُعد الرحم المحور الأساسي في دورة الطمث، حيث تُبطن جدرانه بطانة رحمية (Endometrium) تستجيب لتغيرات الإستروجين والبروجسترون. أما في حال عدم حدوث الإخصاب، تنسلخ هذه البطانة وتُطرح على شكل دم الطمث. وله أيضاً وظيفة حيوية في الحفاظ على انتظام الدورة ودعم الخصوبة.

2. الزرع والحمل (Implantation and Gestation):

يستقبل الرحم البويضة الملقحة ويوفِّر بيئة آمنة لزرعها في البطانة الرحمية. وخلال الحمل، يتوسع الرحم ويزداد وزنه وحجمه أضعافًا لتأمين بيئة نمو الجنين.

3. الولادة (Parturition):

يحتوي الرحم على عضلات ملساء قوية تنقبض أثناء المخاض في عملية الولادة. ويُنظَّم نشاطه عبر هرمونات مثل الأوكسيتوسين والبروستاغلاندينات.[2]

ثالثاً: الوظائف الهيكلية والداعمة:

يُعد الرحم عنصراً مهماً في دعم الأعضاء الحوضية مثل المثانة والمستقيم. كما يُسهم مع أربطته (كالرباط المستدير والعريض) في الحفاظ على الوضع التشريحي الطبيعي. وقد يُحدث استئصاله خللاً في توازن الضغط داخل الحوض، مما يؤدي إلى هبوط مهبلي و سلس بولي أو صعوبات في التغوط.[2]

رابعاً: الوظائف الهرمونية والتنظيمية:

على الرغم أنّ المبيضين هما المصدر الأساسي للإستروجين والبروجسترون، إلا أنّ الرحم غني بالمستقبلات الهرمونية (estrogen & progesterone receptors). إذ يُشارك في تنظيم التغذية الدموية للمبيضين، وبالتالي في استقرار الوظيفة الهرمونية.

فبعد استئصال الرحم؛ حتى مع بقاء المبيضين، قد تتأثر التروية الدموية المبيضية، مما يؤدي إلى:

- انخفاض تدريجي في إفراز الإستروجين.

- اضطرابات في الدورة الهرمونية والخصوبة.

- سن ضهي جراحي غير مباشر.[2]

خامساً: الوظائف العصبية والنفسية:

يُشارك الرحم في تنظيم الاستجابة الجنسية عبر مستقبلات عصبية في عنقه وجدرانه. إذ يرسل إشارات إلى الجهاز العصبي المركزي تُسهم في الإحساس بالإثارة والإشباع. كما أنّ وجود الرحم يرتبط نفسياً بالهوية الأنثوية عند كثير من النساء، واستئصاله، خاصة عند نساء صغيرات السن، قد يؤدي إلى:

- اضطرابات في المزاج.

- اكتئاب أوقلق.

- ضعف الرغبة الجنسية.[2]

سادساً: الوظائف المناعية:

يحتوي الرحم وبطانته على خلايا مناعية متخصصة (مثل الخلايا القاتلة الطبيعية uterine natural killer cells (uNk)، ويشارك في التوازن المناعي أثناء الحمل لمنع رفض الجنين، كما يُعد حاجزاً مناعياً أمام انتقال الميكروبات من المهبل إلى الأعضاء العليا.[2]

سابعاً: الوظائف في تنظيم سوائل الجسم:

الإستروجين الذي يتأثر بوظيفة الرحم والمبيضين، ينظم مستقبلات الألدوستيرون في الكلية، وهذا ينعكس على تنظيم توازن الماء والأملاح. إذ إنّه بعد الاستئصال الكامل، قد يحدث احتباس سوائل، أوبالعكس، فقدان مفرط للماء نتيجة تغيرات هرمونية.[2]

1.2 تصنيف عمليات استئصال الرحم

تُصنَّف عمليات استئصال الرحم بحسب النسيج المستأصل والنهج الجراحي المستخدم، ويُحدد النوع بناءً على الحالة السريرية والتشخيص الأساسي. لكن من الناحية الفيزيولوجية والدوائية، تختلف حدة التأثيرات الجهازية تبعاً لنوع العملية:

أولاً: التصنيف حسب مدى الاستئصال:

1. الاستئصال الكلي (Total Hysterectomy):

يشمل إزالة الرحم بالكامل مع عنق الرحم، مع الإبقاء على المبيضين.

- التأثيرات الهرمونية:

تكون أقل حدة من الأنواع الأخرى، ولكن قد يحدث نقص ثانوي في التروية الدموية للمبيضين يؤدي إلى قصور وظيفي تدريجي.

- الاعتبارات الصيدلانية:

يجب مراقبة علامات سن الضهي المبكر، و الحذر من إعطاء العلاج الهرموني المعاوض (HRT) Hormone replacement therapy إلا عند الضرورة، مع التركيز على وجود احتمال تأثير الاستئصال على الأدوية ذات الامتصاص الحوضي أوالهرموني.

2. الاستئصال الكلي مع ملحقاته (Total Hysterectomy with Bilateral Salpingo-Oophorectomy):

يشمل إزالة الرحم والمبيضين وقناتي فالوب.

- التأثيرات الجهازيّة:

انقطاع فوري للإستروجين والبروجسترون، مما يؤدي إلى "سن ضهي جراحي مفاجئ" يترافق مع جميع التأثيرات الجهازيّة الحادة.

زيادة خطر كل من: هشاشة العظام، أمراض القلب، اضطرابات النوم، الاكتئاب.

- الاعتبارات الصيدلانيّة:

يجب بدء العلاج الهرموني المعاوض عند عدم وجود موانع، ووصف مكملات الكالسيوم وفيتامين D، و تقييم الحاجة لمضادات الاكتئاب أومحسنات المزاج.

3. الاستئصال الجزئي (Supracervical/Partial):

يُزال فقط جسم الرحم، مع الحفاظ على عنق الرحم، والمبيضين غالباً.

- الآثار الفيزيولوجيّة:

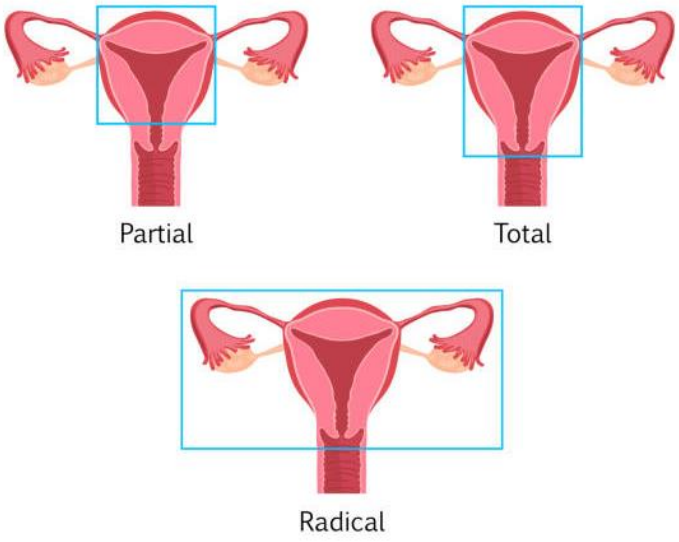
تبقى الخصوبة منعدمة، وقد تبقى الدورة الشهريّة جزئياً.

- الاعتبارات الصيدلانيّة:

لا حاجة لـ HRT ما لم تُستأصل المبايض، ولكن تُراقب الأعراض التناسليّة أوالمهبليّة.

4. الاستئصال الجذري (Radical Hysterectomy):

يُجرى غالباً في حالات الأورام ويشمل استئصال الأنسجة المجاورة. و تعتبر تأثيراته الجهازيّة أشد بسبب مدى الاستئصال الكبير، وغالباً ما تُرافقه علاجات أخرى (مثل العلاج الكيميائي).[3،4]



الشكل (2): أنواع استئصال الرحم

ثانياً: التصنيف حسب الطريقة الجراحية وتأثيرها على الخطة الدوائيّة:

1. الاستئصال البطني (Abdominal Hysterectomy):

يُجرى عبر شق في جدار البطن.

- الخصائص: وقت تعافي أطول، ألم أكثر، خطر عدوى أعلى.

2. الاستئصال المهبلي (Vaginal Hysterectomy):

يتم من خلال المهبل دون شق بطني.

- الميزات: أقل ألم، تعافي أسرع، مفضل للرحم صغير الحجم.

3. الاستئصال بالمنظار (Laparoscopic Hysterectomy):

باستخدام أدوات دقيقة وكاميرة عبر ثقوب صغيرة في البطن.

- الميزات: نزف أقل، إقامة أقصر في المشفى، شفاء سريع.

4. الاستئصال بمساعدة الروبوت (Robotic-Assisted):

هوتَطوُّر للمنظار يستخدم أذرع روبوتية بقيادة الجراح.

- الخصائص: دقة أعلى، خاصة في حالات الأورام المعقدة.[4]

1.3 المؤشرات الجراحية الطبيّة لإجراء العمليّة

يُعد استئصال الرحم من الخيارات العلاجيّة النهائيّة التي يُلجأ إليها فقط عندما تفشل الخيارات المحافظة الأخرى، أوعندما تكون الحالة السريريّة لا تقبل التأجيل. إذ تُقسَم المؤشرات الطبيّة إلى حميدة (Benign) وخبيثة (Malignant)، مع اعتبار السياق العمري، الإنجابي، والوظيفي لكل مريضة

أولاً: المؤشرات الطبية الحميدة (Benign Indications):

1. النزف الرحمي غير المنتظم أوالغزير (Abnormal Uterine Bleeding - AUB):

يُعدّ من أكثر الأسباب شيوعاً للاستئصال، ويحدث عادةً بسبب خلل في عمل المبيض أوأمراض في بطانة الرحم أوالأورام العضليّة، ويصبح الاستئصال مبرّراً حين تفشل الخيارات الهرمونيّة أو التنظيريّة في السيطرة على النزف.

2. الأورام الليفيّة (Uterine Fibroids):

سبب شائع للاستئصال عند النساء في العقد الرابع والخامس من العمر، وهي أورام حميدة تنموضمن الجدار العضلي للرحم، تسبب أعراض ضاغطة، آلام مزمنة، عقم ثانوي، أونزف مفرط. إذ يتم أخذ

قرار الاستئصال عند تضخمها أوفشل الاستئصال الجزئي أوالعلاج بالأدوية مثل Gonadotropin Releasing Hormone analogs "GnRH").

3. الانتباذ البطاني الرحمي (Endometriosis):

هونموبطانة الرحم خارج الرحم، ويسبب ألم حوضي شديد مزمن، عقم، واضطراب في الدورة. قد لا تستجيب الحالات المتقدمة للعلاج الدوائي أوالجراحي التحفظي، مما يستدعي الاستئصال الكامل للرحم مع أودون استئصال المبيضين، خاصةً في غياب الرغبة الإنجابية.

4. تدلي الرحم (Uterine Prolapse):

يُشاهد غالباً بعد الولادات المتعددة أو في النساء المتقدمات في السن، وعند وجود هبوط متقدم سيسبب اضطرابات بوليّة أو تناسليّة. كما يُجرى الاستئصال كجزء من الجراحة الترميميّة للحوض.

5. آلام الحوض المزمنة (Chronic Pelvic Pain):

في بعض الحالات المعندة والتي ترافقها أمراض رحمية مؤكَّدة (ألياف، التهابات مزمنة، بطانة مهاجرة)، يكون الاستئصال حلًّا نهائياً للسيطرة على الأعراض.[5]

<u>ثانياً: المؤشرات الخبيثة (Malignant Indications)</u>

1. سرطان بطانة الرحم (Endometrial Cancer):

غالباً ما يُكتشف في المراحل المبكرة بسبب النزف، ويكون الاستئصال هوحجر الأساس في العلاج، ويتضمن عادةً إزالة الرحم، المبيضين، مع أودون إزالة العقد اللمفاويّة.

2. سرطان عنق الرحم (Cervical Cancer):

يُعالج حسب المرحلة السريريّة، وغالباً ما يُجرى استئصال جذري في المراحل المبكرة.

3. سرطان المبيض وقناة فالوب:

يُعالج باستئصال كامل لجميع الأعضاء التناسلية الداخلية، بالإضافة لإزالة الأنسجة المحيطة.

4. الاستئصال الوقائي:

يُجرى لدى النساء الحاملات لطفرات Breast Cancer gene1,2 (BRCA1/2) أوعند وجود آفات سابقة للتسرطن.[5]

1.4 الاختلاطات الشائعة بعد استئصال الرحم:

رغم اعتبار العملية آمنة نسبياً، إلا أنّها قد تترافق بمجموعة من المضاعفات التي تختلف حسب نوع الجراحة، سن المريضة، وجود أمراض مزمنة، ووجود المبايض بعد العملية.

وتنقسم إلى اختلاطات جراحية حادة وتأثيرات جهازية بعيدة المدى:

أولًا: الاختلاطات الحادّة بعد الجراحة:

1. النزف (Hemorrhage):

من المضاعفات المباشرة الشائعة، ويعدّ أحد أكثر الاختلاطات خطورة، والنزف الحاد قد يستلزم نقل دم أوإعادة فتح جراحي. حيث يحدث خلال أوبعد العملية، ويعتمد على حجم الرحم، خبرة الجراح، وجود التصاقات.

2. العدوى (Infection):

تشمل عدوى الجرح، التهاب بطانة الحوض، خراجات، أوالتهاب بولي مرافق، وتزداد الخطورة في حال السمنة، السكري، والعمليات المطولة.

3. إصابة الأحشاء المجاورة:

كالمثانة، الحالب، أوالمستقيم، خصوصاً في الجراحات الجذرية أوعند وجود التصاقات شديدة، وقد تظهر لاحقاً كألم بطني أوانسداد أوصعوبة تبول.

4. الخثار الوريدي العميق (DVT) والانصمام الرؤوي:

يرتبط مع قلة الحركة، البدانة، وموانع الحمل، ويقوم الصيدلاني بتحديد بروتوكول الوقاية (Heparin /Low molecular weight heparin/Warfarin/NOACs).[6,7]

ثانياً: التأثيرات الجهازيّة البعيدة:

1. هشاشة العظام (Osteoporosis):

تحدث عند إزالة المبيضين، بسبب نقص الإستروجين، ما يسرع من ارتشاف العظم وفقدان الكثافة العظمية.

2. الاضطرابات النفسية:

فقدان الإحساس بالأنوثة، الاكتئاب، واضطرابات النوم، إذ تُعزى إلى التغير الهرموني المفاجئ وفقدان الخصوبة.

3. الاضطرابات القلبيّة الوعائيّة:

فقدان دور الحماية الخاص بالإستروجين يزيد خطر ارتفاع الضغط والكوليسترول.

4. التهاب المسالك البوليّة المزمن:

خاصةً بعد الاستئصال المهبلي أوعند وجود تدلي لاحق.

5. هبوط أعضاء الحوض:

قد يحدث على المدى الطويل نتيجة غياب الرحم كدعامة أساسية، خاصة في حال عدم إجراء تثبيت للحوض. [6,7]

الفصل الثاني: التأثيرات الجهازية المتعددة بعد الجراحة

2.1 التأثير على الجهاز الهرموني والغدد الصم

يُعدّ الجهاز التناسليّ الأنثويّ وتحديداً المبيضين من المحاورالرئيسة في تنظيم المحور الهرموني المركزي، حيث يشكّل مع الوطاء والغدة النخاميّة ما يُعرف بـمحور الوطاء-النخامى-المبيض (Hypothalamic–pituitary–ovarian axis "hpa"). يؤدي استئصال الرحم، وخصوصاً عند ترافقه مع إزالة المبيضين، إلى اختلالات عميقة في هذا المحور، مما ينعكس على أجهزة وظيفيّة عدّة في الجسم، تشمل العظام، القلب، الجهاز العصبي، والوظيفة الإدراكيّة والنفسيّة.[8]

- أثر استئصال الرحم على التوازن الهرمونيّ الأنثويّ:

<u>أولاً: في حال استئصال الرحم مع الإبقاء على المبيضين:</u>

أظهرت دراسات متعددة أنّ الحفاظ على المبيضين لا يضمن استمرار الوظيفة الهرمونيّة الطبيعية، والسبب الرئيس هوالتأثير على التروية الدمويّة للمبيضين نتيجة قطع الشرايين الرحميّة، ما يؤدي إلى ضمور تدريجي في المبيضين خلال أشهر إلى سنوات. حيث ينتج عن ذلك انخفاض تدريجي في إفراز الإستروجين والبروجسترون، ما يُسهم في حدوث أعراض سن الضهي حتى قبل موعده الطبيعي، وإن كانت بشكل غير حاد.[8]

<u>ثانياً: في حال استئصال الرحم مع استئصال المبيضين (Bilateral Salpingo-Oophorectomy):</u>

يُسبب هذا الإجراء انقطاعاً هرمونيّاً فجائيّاً لجميع الهرمونات الجنسيّة، لا سيما الإستروجين، البروجسترون، والتستوستيرون. إذ تدخل المريضة في ما يُعرف بِسن الضهي الجراحي (Surgical menopause) والذي يتميز بأعراض شديدة ومبكرة مقارنة بانقطاع الطمث الطبيعي.[8]

- استجابة الغدد الصماء الأخرى:

1. الغدة النخاميّة والوطاء:

بعد إزالة المصدر الطرفي للهرمونات (المبيض)، يرتفع تركيز الهرمونين Follicle-Stimulating Hormone (FSH) وLuteinizing Hormone (LH) بسبب غياب التغذية الراجعة السلبيّة، ما يُظهر نمطاً هرمونيّاً مشابهاً لسن الضهي، ولكن بشكل أسرع وأقسى.

هذا الاضطراب في المحور النخامي–المبيضي يؤدي إلى تغيرات أيضيّة تُسهم في مقاومة الأنسولين وزيادة تراكم الشحوم.[9]

2. الغدة الكظريّة والغدة الدرقيّة:

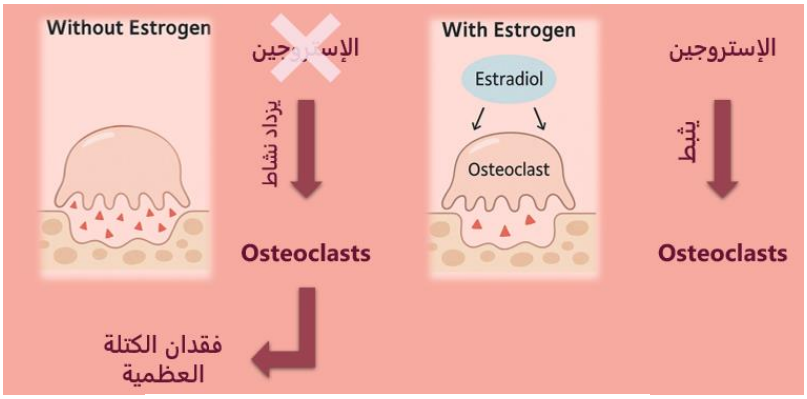
تُظهر بعض الدراسات وجود علاقة بين استئصال المبيضين واختلال وظيفة الغدة الدرقيّة، إمّا بسبب التأثيرات المباشرة على استقلاب T4,T3 ، أوبسبب تغيرات في المناعة الذاتية.

كما أنّ نقص الإستروجين يؤثر على استجابة الجسم للكورتيزول، ما يغيّر من تعامل الجسم مع التوتر والاستقلاب القاعدي.[10]

- التأثيرات الجهازيّة الناتجة عن نقص الهرمونات الجنسيّة:

أولًا: التأثير على الجهاز الهيكلي (العظام):

الإستروجين يُعدّ عاملاً مثبطاً لنشاط ناقضات العظم (Osteoclasts)، وغيابه يؤدي إلى تسارع فقدان الكتلة العظميّة بنسبة تصل إلى 5-7% سنوياً بعد الجراحة، وتزداد مخاطر الإصابة بهشاشة العظام وكسور عنق الفخذ، خاصة عند النساء تحت عمر 45 عاماً.[9]

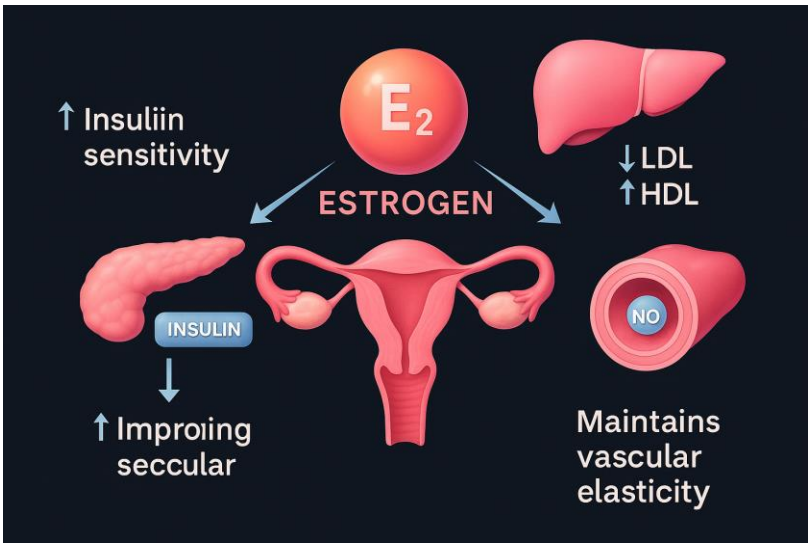


الشكل (3): تأثير الإستروجين على ناقضات العظم

ثانياً: التأثير على الجهاز القلبي الوعائي:

إنَّ الإستروجين يُعزز فعالية الأنسولين ويُخفض LDL ويزيد HDL، ويُحافظ على مرونة الأوعية الدموية. و تبعاً لذلك فإنَّهُ بعد الجراحة، تتزايد معدلات:

- ارتفاع الضغط.
- اضطرابات دهون الدم.
- السكتة الدماغيّة وأمراض الشريان التاجي، خاصة عند غياب العلاج الهرموني المعاوض.[9]

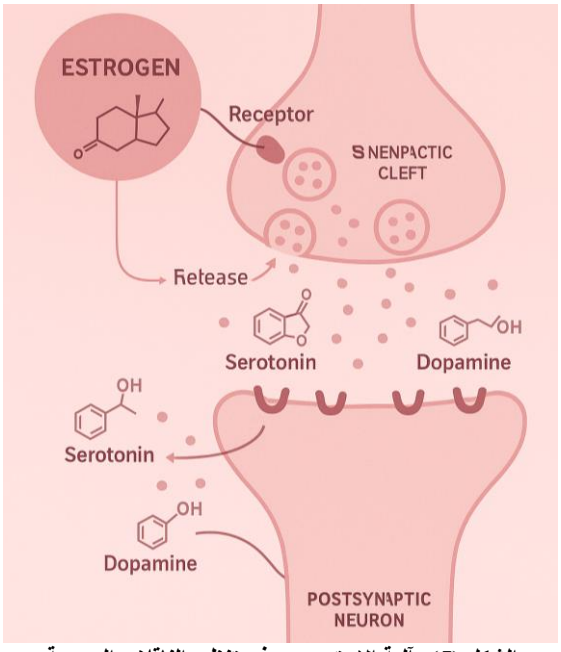


الشكل (4): آلية الإستروجين في الحفاظ على مرونة الأوعية الدموية

ثالثاً: التأثير على الجهاز العصبي والنفسي:

الإستروجين يُنظّم الناقلات العصبيّة مثل السيروتونين والدوبامين، وهوضروري للوظيفة الإدراكيّة والمزاجيّة، ونقصه المفاجئ بعد الاستئصال يرتبط بزيادة معدلات:

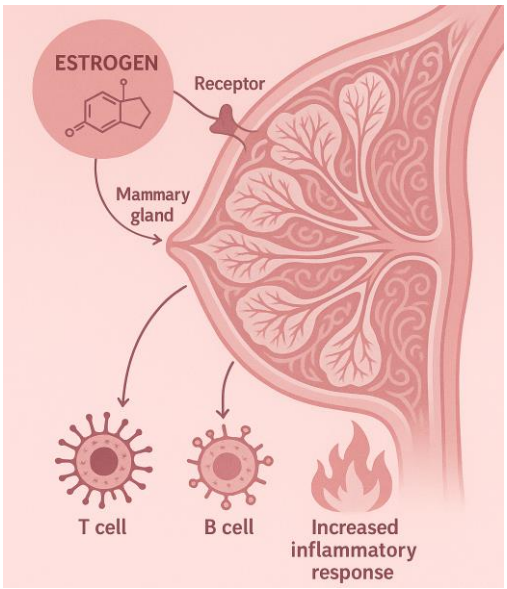
- الاكتئاب.
- القلق العام.
- ضعف الذاكرة والانتباه.
- الأرق واضطرابات النوم.[9]



الشكل (5): آلية الإستروجين في تنظيم الناقلات العصبية

رابعاً: التأثير على الغدد الثديية والجهاز المناعي:

نقص الإستروجين يؤدي إلى تغيرات في نسيج الثدي، كما يُعطّل التوازن المناعي، ما يزيد من احتمال الإصابة بأمراض مناعيّة ذاتيّة أوتفاقمها، مثل الذئبة الحماميّة أوالتهاب المفاصل.[9]



الشكل (6): تأثير الإستروجين على الغدد الثديية والجهاز المناعي

2.2 هشاشة العظام

هشاشة العظام من أهم التأثيرات الجهازيّة المتأخرة التي تلي استئصال الرحم، خاصةً عندما يُجرى بالترافق مع إزالة المبيضين. ويُعرّف هذا المرض بأنّه اضطراب جهازيّ في الهيكل العظمي يتميز بانخفاض الكتلة العظمية وتدهور البنية المجهرية للعظم، ما يؤدي إلى هشاشته وزيادة خطر الكسور. يعود تطور هذه الحالة إلى مجموعة من العوامل الهرمونيّة، الفيزيولوجيّة، والمناعيّة، التي تؤثر على توازن إعادة تشكيل العظم، خاصة في ظل نقص الإستروجين المفاجئ بعد الجراحة.

1. الآليات الفيزيولوجيّة المؤديّة إلى هشاشة العظام بعد استئصال الرحم

- اضطراب توازن إعادة تشكيل العظم:

العظام هي نسيج ديناميكي يخضع باستمرار لعمليّة إعادة تشكيل (Remodeling) عبر توازن دقيق بين عمليتين:

- بناء العظم بواسطة بانيات العظم (Osteoblasts).

- هدم العظم بواسطة ناقضات العظم (Osteoclasts).

ويُحافظ الإستروجين على هذا التوازن من خلال:

- تقليل معدل تكوّن ناقضات العظم.

- زيادة فترة بقاء بانيات العظم ونشاطها.

- تقليل إنتاج السيتوكينات الالتهابية المحفزة لهدم العظم مثل IL-1 وTNF-α وIL-6.

وعند حدوث انقطاع هرموني مفاجئ بعد استئصال المبيضين، ينكسر هذا التوازن لصالح ارتشاف العظم، فتبدأ الكتلة العظمية بالانخفاض بمعدل قد يصل إلى 5–7% سنوياً، خاصة خلال السنوات الأولى بعد الجراحة.[11]

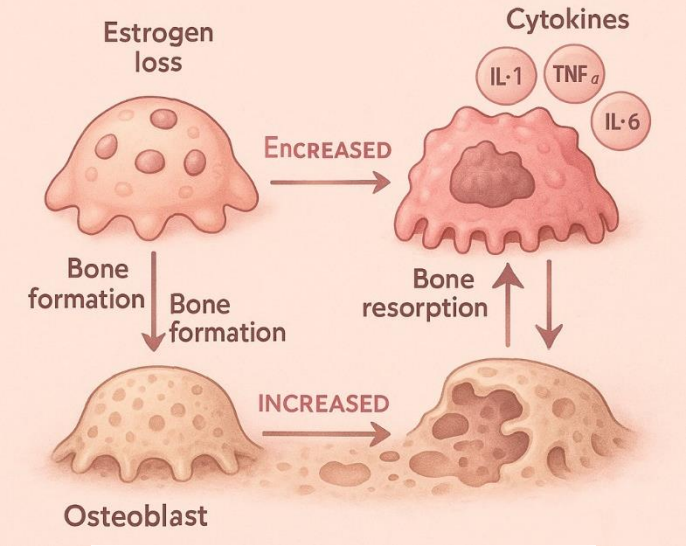
- الدور المناعي والالتهابي في هشاشة العظام:

- تشير الدراسات الحديثة إلى أنَّ الإستروجين لا يؤثر فقط على الخلايا العظميّة، بل ينظّم أيضاً الجهاز المناعي، ويكبح إنتاج السيتوكينات المؤثرة على نشاط ناقضات العظم.

في حالات نقص الإستروجين:

تزداد مستويات IL-1 وTNF-α وIL-6 ، وهي عوامل تساهم في تنشيط ناقضات العظم.

تحفِّز مستقبلات Receptor activator nuclear factor-κB ligand (RANKL) ، ويقلِّل من البروتين الواقي Orthopantomography (OPG) ، مما يسرع تخلخل العظام.[12]



الشكل (7): تأثير نقص الإستروجين على العظام

<u>- تأثيرات أخرى مرافقة:</u>

- نقص فيتامين D المترافق مع الجراحة أوتغير نمط الحياة يزيد من سوء امتصاص الكالسيوم.

- زيادة نشاط الغدد جارات الدرقيّة كرد فعل لنقص الكالسيوم يسرع من ارتشاف العظم.

- تغير توازن الهرمونات الكظريّة والدرقيّة بعد الجراحة قد يؤثر على كثافة العظم.

2. الفئات عالية الخطورة للإصابة بهشاشة العظام بعد الاستئصال

<u>a. النساء في سن ما قبل الضهى:</u>

إنَّ استئصال المبيضين قبل عمر ال 50 يعرِّض المرأة "لسن ضهي جراحي مبكر"، ما يجعلها تفقد الحماية الإستروجينية في فترة لا يزال العظم فيها تحت التشكل، فتزداد معدلات الفقد العظمي بسرعة، وتبدأ هشاشة العظام مبكراً. حيث أنَّ النساء تحت سن 40 أكثر عرضة بثلاثة أضعاف للكسور مقارنةً بمن بلغنَ سن الضهي الطبيعي.[13]

b. فئات ذات عوامل خطورة إضافية:

تؤدي بعض العوامل دوراً في الزيادة من خطر هشاشة العظام بعد الجراحة، منها:

- النحافة "Body Mass Index (BMI) < 20".

- التاريخ العائلي لهشاشة العظام أوالكسور.

- قلّة الحركة أوالجلوس الطويل.

- التدخين واستهلاك الكحول.

- نقص التغذية بالكالسيوم والبروتين.[14]

c. المصابات بأمراض مزمنة أويتناولن أدوية معينة:

أمراض مثل السكري، التهاب المفاصل الروماتويدي، أمراض الكلى المزمنة، وأمراض الكبد تزيد من خطر هشاشة العظام.

الأدوية مثل الكورتيكوستيرويدات، مضادات الاختلاج، مثبطات البروتون تضعف العظام.[15]

2.3 الاضطرابات القلبيّة الوعائيّة

أولاً: الآليات الفيزيولوجية المؤدية إلى الاضطرابات القلبيّة الوعائيّة:

a. نقص الإستروجين وتسارع الشيخوخة الوعائيّة:

يُعتبر الإستروجين من العوامل الحامية للقلب والأوعية الدموية، حيث يُسهم في:

- تحسين وظيفة البطانة الوعائيّة.

- تنظيم مستويات الدهون في الدم.

- تقليل الالتهاب والأكسدة.

وعند استئصال الرحم مع المبيضين، يحدث انخفاض حاد في مستويات الإستروجين، مما يؤدي إلى:

- زيادة تصلب الشرايين الكبرى، وارتفاع ضغط الدم.

- تغيرات في تركيب الدهون، مثل ارتفاع الكوليسترول الضار.[16]

b. العلاقة بين الاستئصال المبكر للمبيضين وخطر الأمراض القلبيّة الوعائيّة:

إنَّ إزالة المبيضين قبل سن الضهي الطبيعي تُعرّض المرأة لفقدان الحماية القلبية المبكرة، ما يجعل الاستئصال المبكر عاملاً خطراً مستقلاً لأمراض القلب. يُعزى هذا الارتباط إلى الانخفاض الحاد والمبكر في مستويات الإستروجين، مما يُسرّع من التغيرات الوعائيّة المرضيّة. لذلك توصي الإرشادات الحديثة بالحفاظ على المبيضين في الجراحات غير السرطانية متى أمكن، وبدراسة جدوى العلاج الهرموني المعاوض بعد الجراحة المبكرة.

إنَّ الآليات المحتملة لحدوث الأمراض القلبية الوعائية في هذه الحالة:

1. فقدان التأثير الواقي للإستروجين:

يُنظّم الإستروجين توسّع الأوعية الدموية عبر زيادة إنتاج أكسيد النتريك (NO)، وبالتالي يُقلّل من التصلب الوعائي ويثبّط الالتهاب داخل الشرايين. أمَّا انخفاضه المفاجئ سيؤدي إلى زيادة التصلب الشرياني وخلل في وظيفة البطانة الوعائيّة.

2. التحوّل المبكر في استقلاب الدهون:

يُلاحظ بعد الاستئصال المبكر للمبيضين:

- ارتفاع الكوليسترول الضار (LDL).

- انخفاض الكوليسترول الجيد (HDL).

- ازدياد مقاومة الأنسولين، ما يُساهم في تطور المتلازمة الاستقلابيّة.

3. زيادة الالتهاب الجهازي:

ترتفع مؤشرات الالتهاب مثل CRP، IL-6، TNF-α، والتي تُعزز تصلّب الأوعية.[17]

وحسب نتائج سريرية مدروسة:[18]

إنَّ النساء اللواتي خضعن لاستئصال المبيضين قبل عمر 45 عاماً دون علاج هرموني تعويضي، أظهرن زيادة في:

خطر النوبات القلبيّة بنسبة تصل إلى 40%.

تطور مرض الشريان التاجي وفشل القلب خلال العقد التالي للجراحة.

c. التأثيرات المباشرة لاستئصال الرحم على وظيفة المبيض:

حتى في حالات الحفاظ على المبيضين أثناء استئصال الرحم، قد يحدث:

- انخفاض في تدفق الدم إلى المبيضين.

- تراجع في وظيفة المبيض وإنتاج الهرمونات.

وإنَّ هذا الانخفاض في الوظيفة الهرمونية قد يؤدي إلى:

- زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية.

- ارتفاع معدلات فشل القلب الاحتقاني.[19]

ثانياً: الفئات عالية الخطورة بعد استئصال الرحم:

a. النساء تحت سن 50 عاماً:

إنَّ النساء اللاتي يخضعن لاستئصال الرحم قبل سن الضهي الطبيعي يواجهن:

- زيادة في خطر الإصابة بأمراض القلب بنسبة تصل إلى 19%.

- ارتفاع في معدلات السكتات الدماغيّة.[20]

b. النساء مع عوامل خطر إضافيّة:

تشمل العوامل التي تزيد من خطر الاضطرابات القلبيّة الوعائيّة بعد استئصال الرحم:

- السمنة.

- ارتفاع ضغط الدم.

- داء السكري.

- التدخين.

وعند تواجدها مع انخفاض مستويات الإستروجين، تُضاعف من خطر الإصابة بأمراض القلب.[19]

2.4 الاضطرابات العصبية والنفسيّة:

يتداخل العامل البيولوجي (نقص الإستروجين)، مع العامل النفسي (فقدان الخصوبة)، والعامل العصبي (تغير النواقل العصبية) في خلق بيئة معقدة لحدوث اضطرابات عصبية ونفسية بعد استئصال الرحم. وتتزايد هذه الاضطرابات بوضوح في حال إجراء الجراحة في سن مبكرة أومن دون علاج وقائي داعم.

أولاً: التأثيرات النفسيّة: الاكتئاب والقلق واضطرابات المزاج

1. زيادة خطر الاكتئاب والقلق بعد استئصال الرحم:

أظهرت دراسة طويلة الأمد نشرتها Mayo Clinic (2020) أنّ النساء اللاتي خضعن لاستئصال الرحم بين سن 18–35 عاماً سجَّلن زيادة بنسبة 12% في خطر الاكتئاب و6% في القلق خلال العقود التالية للجراحة.

السبب الفيسيولوجي الذي توصلت إليه الدراسة:

تُعزى هذه الزيادة إلى انقطاع الإستروجين المفاجئ أوتراجعه حتى عند بقاء المبيضين، مما يُحدث خللاً في توازن النواقل العصبية مثل السيروتونين والدوبامين، وهما عنصران رئيسيان في تنظيم المزاج.

كذلك يؤدي استئصال الرحم إلى تعديل في المحور HPA، مما يزيد من الاستجابة للتوتر واضطرابات المزاج.[21]

2. اضطرابات الهوية والخصوبة والصدمة النفسيّة:

حسب مقالة تحليلية في News-Medical.net ، فإنَّ الكثير من النساء يُصبن بأعراض اضطراب هوية جسدية بعد الاستئصال، تتجلى في فقدان الشعور بالأنوثة والخصوبة.

وحسب التحليل، كان السبب النفسي والاجتماعي:

أنَّ النساء ترى الرحم رمزاً للخصوبة والهوية الأنثوية. إذ أنَّهُ بعد الجراحة، يشعر بعضهن بفقدان جزء جوهري من الذات، ما يؤدي إلى أعراض اكتئابية حتى في غياب اضطراب هرموني حاد.[22]

ثانياً: الاضطرابات العصبيّة: التدهور المعرفي والخرف:

1. زيادة خطر التدهور المعرفي:

أشارت دراسة منشورة في PubMed Central إلى أنّ النساء اللواتي خضعن لاستئصال الرحم مع الحفاظ على المبيضين أظهرن زيادة ملحوظة في خطر ضعف الذاكرة والانتباه على المدى الطويل.

وكانت الآلية العصبية المدروسة المسببة لهذا الأمر أنَّ انخفاض الإستروجين بعد الجراحة، حتى بوجود المبيضين، يُؤثر على مناطق الدماغ المرتبطة بالتعلُّم مثل الحصين (hippocampus). إذ يلعب الإستروجين دوراً واقياً ضد الضمور العصبي المرتبط بالعمر ويعزز التروية الدموية للدماغ.[23]

2. اضطرابات النوم والصداع والألم المزمن:

بعض النساء يعانين من أعراض عصبيّة مثل الصداع النصفي، الأرق، الألم العضلي الليفي (Fibromyalgia) بعد الجراحة.

الأسباب المُفترضة حسب الدراسات العصبيّة:

- تغيرات في تنظيم مستقبلات الألم والمواد الناقلة (مثل Substance P) بعد انقطاع الإستروجين.
- اضطراب محور النوم-الميلاتونين نتيجة التغير الهرموني.
- خلل في الاستجابة العصبيّة للتوتر.[24]

ثالثاً: العوامل المؤثرة في شدة هذه الاضطرابات:

العمر: كلما كان الاستئصال مبكراً، زادت المخاطر النفسيّة والعصبيّة.

نوع الجراحة: الجراحة الجذرية أوالتي تشمل المبيضين أكثر تأثيراً من الجزئيّة.

الدعم الاجتماعيّ والنفسيّ: نقصه يؤدي إلى تضخيم الأعراض.

2.5 تقييم الاضطرابات المرضية المصاحبة

تُظهر الأدلة العلمية أن استئصال الرحم، خصوصاً عندما يُرافق بإزالة المبيضين، قد يُسهِم في تطوير أوتفاقم اضطرابات جهازية مزمنة مثل السكري من النوع الثاني، ارتفاع ضغط الدم، وأمراض المناعة الذاتية. وقد أثبتت دراسات متعددة أنّ لهذه العلاقة جذوراً فيزيولوجيّة وهرمونيّة، ترتبط بشكل وثيق بانخفاض الإستروجين واختلال التوازن المناعيّ والتمثيل الغذائيّ بعد الجراحة.

1. السكّري من النوع الثاني: خلل استقلابي ما بعد الجراحة:

أظهرت دراسة منشورة في Diabetes Care أنّ النساء اللواتي خضعن لاستئصال المبيضين كجزء من الجراحة يواجهن خطراً أعلى للإصابة بداء السكري من النوع الثاني.

الأسباب التي شرحتها الدراسة:

- الإستروجين يُنظّم حساسية الخلايا للأنسولين، ويُساعد في الحفاظ على توازن الغلوكوز عبر التأثير على مستقبلات الأنسولين في الكبد والعضلات.

- بعد الجراحة، يؤدي نقص الإستروجين إلى انخفاض الحساسية للأنسولين، وارتفاع في مستويات الغلوكوز الصيامي وبعد الوجبات.

- كما أنّ الإستروجين يُقلل من تخزين الدهون في البطن، وبالتالي فإنّ غيابه بعد الاستئصال يؤدي إلى تراكم الدهون الحشوية، والتي تُعد محفِّزاً رئيساً لمقاومة الأنسولين.[25]

2. ارتفاع ضغط الدم: التغيرات الهرمونيّة والوعائيّة:

ربطت دراسة سكانية منشورة في BJOG بين استئصال الرحم وارتفاع خطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم، خاصة لدى النساء الأصغر سناً.

التفسير الفيزيولوجي الذي توصَّلت إليه الدراسة:

- الإستروجين يُعزز إنتاج أكسيد النيتريك (NO) من بطانة الأوعية، مما يُساعد على تمدد الأوعية الدموية وتقليل المقاومة الوعائية، وبالتالي غياب الإستروجين بعد الجراحة يؤدي إلى تضيق مزمن في الأوعية وزيادة في ضغط الدم الانقباضي والانبساطي.

إضافة إلى ذلك، يُحفز الإستروجين مستقبلات بيتا في القلب والأوعية، وغيابه يُغيّر استجابة الجهاز العصبي الودي، مما يؤدي إلى فرط التوتر الودي وارتفاع الضغط.[26]

3. اضطرابات المناعة الذاتية: تعديل التوازن المناعي بعد الجراحة:

أظهرت دراسة في مجلة Lupus أنّ النساء اللواتي خضعن لاستئصال الرحم قد يُظهرن تغيراً في مسار بعض أمراض المناعة الذاتية، مثل الذئبة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus (SLE)، إما بتفاقمها أوخمودها الجزئي.

الآلية المناعية التي ناقشتها الدراسة:

- الإستروجين يمتلك خصائص معدِّلة للمناعة (Immunomodulatory)؛ فهويُعزز الاستجابة المناعية من النمط T helper 2 (Th2)، والتي تؤدي دوراً في أمراض المناعة الذاتية، وبالتالي فإنَّ استئصال المبيضين يؤدي إلى نقص حاد في هذه الحماية التنظيمية، واختلال التوازن بين الخلايا T المساعدة والمنظّمة.

كما أنّ التغيُّر في التعبير الجيني للمستقبلات المناعية قد يجعل النساء أكثر عرضة لتفاقم الذئبة أوتحفيز اضطرابات كامنة مثل التصلب المتعدد أوأمراض الغدة الدرقية المناعية.[27]

الفصل الثالث: التدبير العلاجي بعد الجراحة

3.1 العلاج الهرموني المعاوض (HRT)

العلاج الهرموني المعاوض (HRT) هوالنهج العلاجي المستخدم لتعويض نقص الإستروجين فقط أوالإستروجين والبروجسترون معاً بعد انقطاع الطمث أوالاستئصال الجراحي للرحم والمبيضين، حيث يسعى لتخفيف الأعراض الناتجة عن ذلك مثل الهبات الساخنة، التعرق الليلي، التقلبات المزاجية، وجفاف المهبل، بالإضافة إلى الوقاية من هشاشة العظام والمضاعفات القلبية.[28]

- أولاً: الأدوية السريرية الشائعة في HRT

a. الإستروجينات:

1. إيثينيل إستراديول (Ethinyl estradiol): ضمن الأدوية:

- Femoston (يحتوي على استراديول + ديدروجستيرون).

- Climara (لاصقة عبر الجلد).

2. إستراديول فاليرات (Estradiol valerate):

- متوفر في بعض الدول تحت اسم Progynova.

3. Conjugated Estrogens:

- مثل Premarin.

b. البروجستينات (في حال بقاء الرحم موجوداً لتفادي سرطان بطانة الرحم):

1. ديدروجستيرون (Dydrogesterone):

- مثل: Duphaston.

2. نورثيستيرون (Norethisterone):

- يستخدم في بعض التركيبات.

c. التركيبات المركبة:

- حبوب تجمع بين الاستراديول والبروجستين.

- ممكن أن تتواجد على شكل لاصقات جلدية، جيلاتين مهبلي، بخاخات أنفية، كريمات موضعية.[29]

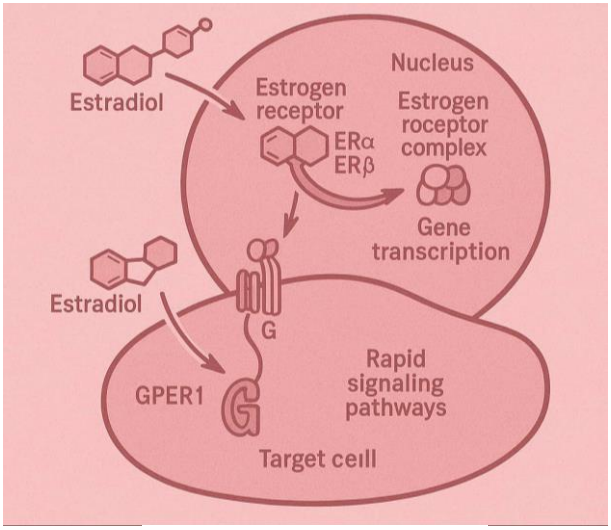
ـ ثانياً: آلية عمل الإستروجينات والبروجستينات:

1. آلية عمل الإستراديول (Estradiol):

الإستراديول هوالهرمون الإستروجيني الأساسي لدى النساء قبل انقطاع الطمث.

يرتبط الإستراديول بمستقبلات الإستروجين النووية Estrogen receptor (ER) بنوعيها (ERα وERβ) في نوى الخلايا المستهدفة (العظام، الأوعية، الجهاز التناسلي، الجهاز العصبي المركزي) ليُفعِّل عمليات نسخ جينية تؤثر في نموالأنسجة وتنظيم الدورة الشهرية، بالإضافة لدوره في تثبيط ارتشاف العظام وتحفيز إنتاج أكسيد النيتريك المسبب لتوسع الأوعية.[30,31]

كما يقوم الإستراديول بالارتباط بمستقبلات الإستروجين الغشائية، مثل مستقبل الإستروجين المرتبط بالبروتين G protein-coupled estrogen receptor1 (GPER1). هذا التفاعل يؤدي إلى تنشيط مسارات إشارة سريعة داخل الخلية، مما يؤثر على وظائف الخلية في التعبير الجيني.[32]



الشكل (8): آلية عمل الإستراديول

أمَّا بالنسبة لآثاره الفيزيولوجية:

على العظام: يقلل من ارتشاف العظام ويعزز تكوينها، مما يحافظ على كثافة العظام.

على القلب والأوعية الدموية: يحسن وظيفة البطانة الوعائية، ويقلل من تصلُّب الشرايين.

على الجهاز العصبي المركزي: يؤثر على المزاج والوظائف المعرفيّة.[33]

2. آلية عمل ديدروجستيرون (Dydrogesterone):

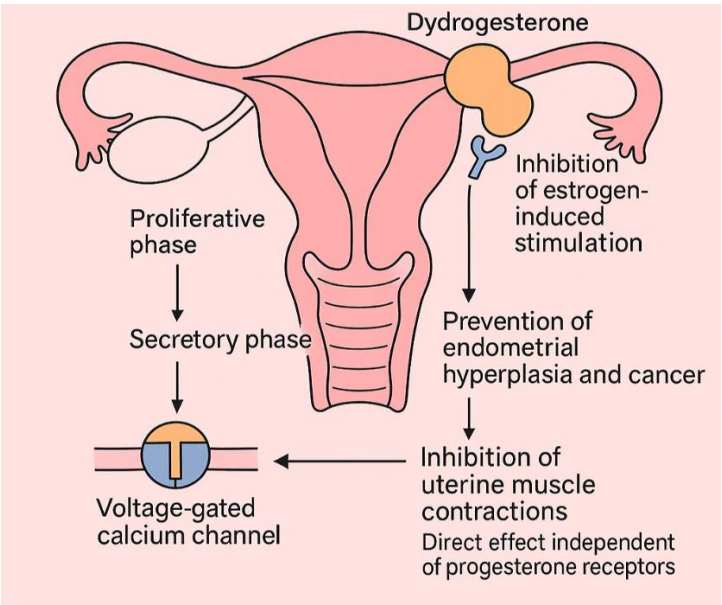
هو بروجستين صناعي مصمم ليحاكي تأثيرات البروجستيرون الطبيعي ويتميز بانتقائيته العالية لمستقبلات البروجستيرون. حيث يقوم بالارتباط بمستقبلات البروجسترون في الرحم، ويُثبّط التأثير المُحفز للإستروجين على بطانة الرحم، مما يؤدي إلى تحويل بطانة الرحم من المرحلة التكاثرية إلى المرحلة الإفرازية، ويمنع فرط التنسج وسرطان بطانة الرحم الناتج عن تأثير الإستروجين. ويتميز بأنّه لا يمتلك تأثير أندروجيني أوإستروجيني أوكورتيزوني وبالتالي يقلل من الآثار الجانبية المرتبطة بالإستروجينات الأخرى.

تشير الدراسات إلى أنّ الديدروجستيرون يمكنه تثبيط تقلصات عضلة الرحم بشكل مباشر، دون الاعتماد على مستقبلات البروجستيرون، من خلال التأثير على قنوات الكالسيوم المعتمدة على الجهد.[34]

أمَّا بالنسبة لآثاره الفيزيولوجية:

على بطانة الرحم: يمنع فرط التنسج ويقلل من خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم عند استخدامه مع الإستروجين.

على الحمل: يدعم المرحلة الأصفرية ويعزّز تثبيت الحمل.[35]



الشكل (9): آلية عمل الديدروجستيرون

ثالثاً: الأدلة السريرية على فعالية وسلامة HRT

وفقاً لدراسة منشورة في The Lancet، فإنّ النساء اللواتي تلقين HRT بعد استئصال الرحم كانت لديهن معدلات أقل من أمراض القلب وهشاشة العظام والاكتئاب مقارنة باللواتي لم يتلقين أي علاج [36].

بينما أظهرت دراسة مشهورة ضمن Women's Health Initiative (WHI) أنّ النساء اللواتي تلقين HRT بالإستروجين فقط (بعد استئصال الرحم) لم يكن لديهن خطر متزايد لسرطان الثدي.[37]

كما أشارت دراسة أخرى منشورة على PubMed إلى أنّ لصاقات الإستروجين عبر الجلد قللت من شدة الهبات الساخنة خلال أسابيع، دون زيادة في خطر الجلطات.[38]

1. تخفيف الأعراض الحركية الوعائية:

إنَّ HRT فعال في تخفيف الأعراض الحركية الوعائية مثل الهبّات الساخنة والتعرق الليلي، وتشير الأدلة إلى أن الإستروجين هوالعامل الرئيس في تحقيق هذا التأثير، حيث يُعيد التوازن الهرموني ويُحسّن من استقرار الجهاز العصبي المركزي.[28]

2. الوقاية من هشاشة العظام:

يُسهم HRT في الحفاظ على كثافة العظام وتقليل خطر الكسور، خاصةً في العمود الفقري والورك. يُعزى ذلك إلى دور الإستروجين في تنظيم عملية إعادة تشكيل العظام وتقليل نشاط الخلايا الناقضة للعظم.[39]

3. التاثيرات القلبيّة الوعائيّة:

إنَّ HRT قد يكون له تأثيرات إيجابية على الصحة القلبية الوعائية عند استخدامه في وقت مبكر من انقطاع الطمث. ومع ذلك، يجب توخي الحذر، حيث أن بعض الأبحاث أظهرت زيادة في خطر السكتات الدماغية والجلطات الوريدية، خاصةً عند استخدام HRT في وقت متأخر من انقطاع الطمث.[40]

رابعاً: الاعتبارات الفردية

عند وصف HRT يجب أخذ عوامل عدَّة بعين الاعتبار:

العمر: يُفضل البدء بـ HRT قبل عمر 60 أوخلال 10 سنوات من انقطاع الطمث، ويجب إعطاء جرعات أعلى لفترات أطول قبل سن 40.

تُظهر الأدلة أن بدء HRT في السنوات الأولى من انقطاع الطمث يُقلل من المخاطر ويزيد من الفوائد، خاصةً فيما يتعلق بصحة القلب والعظام. أما البدء في وقت متأخر، فقد يرتبط بزيادة بعض المخاطر الصحية.[41]

وجود أمراض قلبية أوسابقة للسرطان: يجب تقييم المخاطر والفوائد.

وجود تاريخ عائلي لأورام الثدي أوتخثر وريدي: يُفضل استخدام الإستروجينات الموضعية أوعبر الجلد لتفادي تأثير المرور الكبدي.

نوع الجراحة: إذا أُزيل الرحم فقط، يمكن استخدام إستروجين لوحده، وإذا أُبقي الرحم، يجب إضافة بروجستين.[42]

خامساً: مقارنة بين أنظمة علاج HRT المختلفة

1. Estrogen-only Therapy:

يُستخدم في النساء اللواتي خضعن لاستئصال الرحم.

2. Combined Estrogen-Progestin Therapy:

غير ضروري بعد استئصال الرحم، إلا إذا كانت هناك حاجة خاصة (مثل بعض حالات الـ endometriosis).

- الإستروجين وحده، إذا أُعطي بوجود رحم، يمكن أن يُحفز بطانة الرحم ويسبب فرط تنسج (Hyperplasia)، بل وحتى سرطان بطانة الرحم لاحقاً.

لذلك:

• في النساء اللواتي لم يُستأصل لديهن الرحم ← يجب إضافة بروجستين لتثبيط نموبطانة الرحم وللوقاية من السرطان.

• في النساء اللواتي خضعن لاستئصال الرحم ← لا يوجد بطانة رحم أصلاً، وبالتالي لا حاجة للبروجستين، ويُعطى الإستروجين وحده.

- رغم أنّ الإستروجين وحده هوالقاعدة بعد استئصال الرحم، يوجد حالات استثنائية نادرة يُضاف فيها البروجستين، مثل:

إذا كانت هناك بؤر من بطانة الرحم خارج الرحم (Endometriosis) لم تُستأصل كلها خلال الجراحة، فهذه البؤر قد تنموتسبب أعراضاً عند التعرض للإستروجين، وهنا يُضاف البروجستين لتثبيطها.[44,43]

- طرق الإعطاء:

الطريق:	أمثلة دوائية:	ملاحظات:
فموي	Estradiol oral (Estrofem, Premarin)	سهل الاستخدام، لكنه يرتبط بزيادة طفيفة في خطر الجلطات.
عبر الجلد	لصاقات Transdermal (Climara, Estraderm)	أكثر أماناً للقلب والكبد، بالإضافة لفعالية ممتازة.
مهبلي	تحاميل أوكريم (Estriol, Ovestin)	مفيد لجفاف المهبل، ولا يعالج الأعراض الجهازية.
حقن	Estradiol valerate IM	نادر الاستخدام، ويستخدم لحالات الخاصة.

3.2 الأدوية الموصى بها لتدبير الألم

- تدبير الألم بعد استئصال الرحم لا تقتصر على تخفيف المعاناة الجسدية فحسب، بل هي تدخل حاسم في منع التحول من ألم حاد إلى ألم مزمن، وتحقيق تعافٍ وظيفي ونفسي متكامل. تشير الدلائل إلى أن أكثر من 20% من النساء يعانين من ألم متواصل بعد 3 أشهر من الجراحة إذا لم يُعالج بشكل صحيح منذ البداية. تتعقد الصورة أكثر عند النساء اللواتي أجرين استئصالاً للمبيضين أيضاً، إذ يتداخل الألم مع أعراض هرمونيّة ونفسيّة.[45]

- <u>أنماط الألم بعد استئصال الرحم:</u>

ألم التهابي (Inflammatory Pain): ناتج عن شق الأنسجة، الاستجابة المناعية، وتحرر البروستاغلاندينات.

ألم عصبي (Neuropathic): نتيجة أذية في الألياف العصبية أثناء الجراحة، شائع في العمليات المفتوحة.

ألم نفسي المنشأ (Psychogenic): غالباً يترافق مع القلق والاكتئاب، ويزيد الإحساس بالألم.

تُعد هذه الأنماط دليلاً على أن استخدام دواء واحد غير كافٍ، بل يجب اتباع نهج التسكين متعدد الوسائط *Multimodal Analgesia*.

ـ التسكين متعدد الوسائط (Multimodal Analgesia):

هو نهج جديد في السيطرة على الألم بدون أفيونات، ويدمج بين أصناف دوائية عدَّة وغير دوائية تعمل بآليات مختلفة للسيطرة على الألم، بهدف تحسين الفعالية وتقليل الحاجة للأفيونات، وبالتالي تقليل آثارها الجانبية مثل الاعتماد الدوائي، الاكتئاب التنفسي، الغثيان، والإمساك.

ـ يستهدف هذا النهج مستقبلات ومسارات متعددة في نقل الألم، مثل:

- البروستاغلاندينات (NSAIDs, COX-inhibitors).
- النواقل العصبية المركزية (مثل غابا وNMDA - باستخدام Gabapentinoids Ketamine).
- المستقبلات الأفيونيّة (عند الضرورة فقط).
- بوابات الألم الطرفيّة (Lidocaine موضعيًا أوIV).
- الإدراك المركزي للألم (العلاج النفسي والدعم السلوكي).

أي يعمل على منع الألم من مستويات فيزيولوجية عدَّة بدلاً من الاعتماد على وسيلة واحدة فقط.[46]

ـ خطة علاج حسب Multimodal Analgesia من دون أفيونات (opioid-free protocol) مقترحة بعد استئصال الرحم:

اليوم:	الدواء:	الجرعة:	آلية العمل:
0 _ 2	ديكلوفيناك IM + باراسيتامول IV	كل 6 و12 ساعة	مسكن أساسي.
1 _ 5	Gabapentin 300mg Per Os (PO)	مرة مساءً	للسيطرة على الألم العصبي.

2 _ 7	باراسيتامول + ايبوبروفين PO	تناوبياً كل 6 ساعات	مسكن مركب.
دائم	لاصقات ليدوكائين 5%	عند الحاجة موضعياً	لتخفيف ألم المنطقة الجراحية.

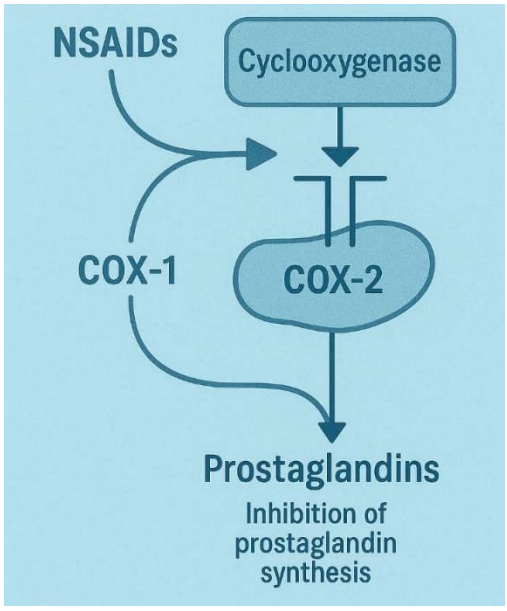
- أظهرت دراسة منشورة في Anesthesia & Analgesia (2021) أن المرضى الذين تلقوا بروتوكولات متعددة الوسائط بعد جراحة نسائية استخدموا أفيونات أقل بنسبة 55%، دون أي تأثير سلبي على جودة التسكين .[46]

- في دراسة أخرى نُشرت في Journal of Pain Research، تبين أن إضافة Gabapentin وباراسيتامول إلى NSAIDs قلّلت بشكل كبير من الحاجة لترامادول بعد استئصال الرحم، مع انخفاض ملحوظ في الغثيان والدوار .[47]

أولاً: مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs)

- آلية العمل:

تعمل عبر تثبيط أنزيم Cyclooxygenase (COX) بنوعيه COX-1 و COX-2 المسؤولين عن تصنيع البروستاغلاندينات، مما يقلل الألم، والالتهاب، والحرارة . ويتميّز هذا الصنف بأنه:



الشكل (10): آلية عمل NSAIDs

- يقلل من الالتهاب الموضعي في الجرح.
- يخفف من الحاجة إلى أفيونات بنسبة تصل إلى 30% بحسب دراسات WHOPainManagement2023 .[48]
- فعّال في المراحل المبكرة من الألم.

- أمثلة:

- Ibuprofen: متوفر بأشكال صيدلانية متعددة.
- Diclofenac: فعَّال جداً بعد الجراحة.
- Dexketoprofen: بدء تأثير سريع.

- السلامة الدوائيّة والتحذيرات:

يُفضل استخدامه لمدة قصيرة لتقليل مخاطر النزف المعدي والكلوي.

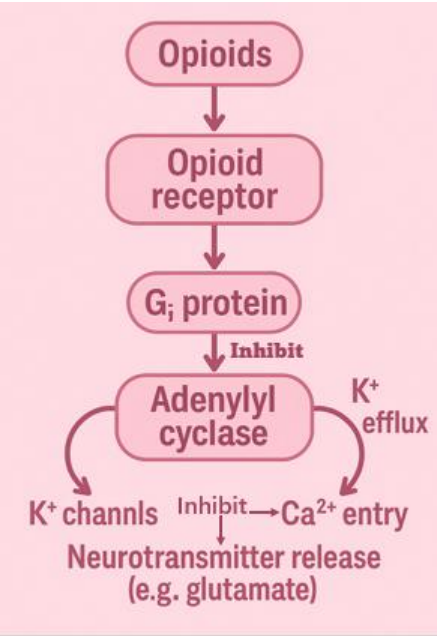
يُنصح بمشاركته مع مثبط مضخة البروتون مثل أوميبرازول (Omiprazol) خاصة في المرضى المعرضين للقرحات.[49]

ثانياً: الأفيونات (Opioids)

نلجأ إليها في حالات الألم الشديد أوالألم العصبي المقاوم، حيث تُعد الأفيونات الخيار المنقذ، لكنها تتطلب الحذر الشديد نظراً لاحتمالية التعود وسوء الاستخدام.

- آلية العمل:

يرتبط الأفيون بالمستقبلات الأفيونية، المقترنة مع البروتين المثبط GI، فتقوم بتثبيط الأدينيليل سيكلاز فيؤدي لفتح قنوات البوتاسيوم وخروج شوارد البوتاسيوم فيحدث فرط الاستقطاب. كذلك تُنقص من دخول شوارد الكالسيوم فيمنع تحرر النواقل العصبية المحرضة مثل الغلوتامات.



الشكل (11): آلية عمل الأفيونات

- أشهر الأدوية المستخدمة:

- Tramadol: يستخدم بجرعة ≥ 400 mg/day

- Morphine: للحالات الشديدة جداً

- Codeine: يعطى غالباً مع باراسيتامول.

- خطة السلامة في وصف الأفيونات:

البدء بأقل جرعة ممكنة ولفترة لا تتجاوز 3 أيام.

عدم وصفها كخيار أول، بل بعد فشل NSAIDs.

مراقبة الأعراض الجانبية كالاكتئاب النفسي أوالإمساك.[50]

3.3 الوقاية من الاختلاطات: مضادات التخثر، مكملات الفيتامينات والمعادن، ودور المتابعة الصيدلانية

بعد عملية استئصال الرحم والمبيضين، تزداد مخاطر حدوث اختلاطات مثل الخثار الوريدي العميق Deep vein thrombosis (DVT) والانسداد الرئوي Pulmonary embolism(PE) ، بالإضافة إلى نقص الفيتامينات والمعادن نتيجة التغيرات الفزيولوجية والدوائية. تتطلب هذه المرحلة تدخلاً صيدلانياً دقيقاً لضمان الوقاية من هذه الاختلاطات وتحسين نتائج العلاج.

أولاً: مضادات التخثر والوقاية من الخثار الوريدي العميق والانسداد الرئوي

تُعد جراحة استئصال الرحم، خاصة بالطريقة المفتوحة أومع الاستلقاء لفترات طويلة، من عوامل الخطر المتوسطة إلى العالية لحدوث خثار وريدي عميق وانصمام رئوي. آلية تشكّل الخثرة الجراحية تُفسّر بثلاثي فيرشو(Virchow's Triad): ركود الدم، تلف بطانة الأوعية، وفرط تخثر الدم.

- **الركود الوريدي** يحدث بسبب قلة الحركة بعد الجراحة.
- **فرط التخثر** نتيجة استجابة التهابية جهازية لجراحة كبيرة.
- **إصابة الأوعية** خلال العملية الجراحية نفسها.

في هذا السياق، يُوصى باستخدام مضادات التخثر كوسيلة وقائية في الحالات المتوسطة والعالية الخطورة، وفقًا لتوصيات ACCP (American College of Chest Physicians).

- الآلية الدوائية للأدوية شائعة الاستخدام:

الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH: مثل Enoxaparin يرتبط بعامل مضاد للثرومبين III ويثبط العامل Xa، ما يعيق تحويل البروثرومبين إلى الثرومبين، ويمنع تكون الفيبرين النهائي للخثرة.[51]

مضادات التخثر الفموية المباشرة: مثل Rivaroxaban يعمل كمثبط مباشر للعامل Xa، ويُظهر فعالية مماثلة مع ميزة الراحة في الاستخدام دون الحاجة لحقن.[52]

- مدة العلاج:

تختلف مدَّة الوقاية حسب نوع الجراحة والمخاطر الفردية، وقد تمتد من 7 إلى 28 يوماً أوأكثر.

ثانياً: مكملات الفيتامينات والمعادن: الأساس الأيضي للوقاية طويلة الأمد

بعد استئصال الرحم و/أو المبيضين، تتسارع التأثيرات الجهازية نتيجة الانخفاض الحاد في الإستروجين، مما يُؤدي إلى اضطرابات في أيض العظم، فقر دم، ونقص في العناصر الأساسية الضرورية للوظائف العصبية والدموية. من هنا، تأتي أهمية التدخل الدوائي الوقائي والداعم.

1. الكالسيوم وفيتامين D:

يعد الكالسيوم و فيتامين D حجر الأساس في الوقاية من هشاشة العظام. إذ يؤدي استئصال المبيضين إلى نقص الإستروجين المفاجئ، مما يُعطّل التوازن بين نشاط ناقضات وبانيات العظم، فينتج عن ذلك تسريع في الارتشاف العظمي، وانخفاض الكثافة المعدنية للعظام Bone minerl (BMD) density.

لذلك يتم إعطاء:

- **الكالسيوم:** ضروري في المحافظة على استتباب العظم، ويُوصى بجرعة يومية 1000–1200 ملغ من كربونات أو سيترات الكالسيوم، ويُفضّل تقسيمها على جرعتين لزيادة الامتصاص.

- **فيتامين D3 (كوليكالسيفيرول):** يُسهل امتصاص الكالسيوم في الأمعاء ويُثبط إفراز parathyroid hormone (PTH) المسبب لفقدان العظم، و يُعطى بجرعة 800–2000 وحدة دولية يومياً.[53]

- **العوامل الإضافية: البيسفوسفونات (Bisphosphonates):** تستخدم عندما يكون BMD منخفضًا أو هناك عوامل خطر إضافية لهشاشة العظام. مثل Alendronate 70 mg/week فموياً، ويعمل على تثبيط ناقضات العظم وتحسين بنية العظم.

2. الحديد:

كثير من النساء يجرين استئصال الرحم بسبب نزوف مزمنة أوغزيرة (مثل الألياف الرحمية)، مما يؤدي إلى فقر دم بنقص الحديد المزمن. يُعتبر الحديد أساسياً لاستعادة كتلة الكريات الحمراء وتحسين التروية الدموية بعد الجراحة.

- يُفضل استخدام الحديد الفموي ثنائي التكافؤ مثل Ferrous sulfate 325 mg (65 mg عنصر الحديد) مرة أو مرتين يومياً، أو Ferrous gluconate للمرضى الحساسين. وذلك بالمشاركة مع

حمض الفوليك B9 أو فيتامين C لزيادة الامتصاص، ويوصى بتجنب تناوله مع الكالسيوم أو مضادات الحموضة. كما أنَّ قياس مستويات الفيريتين والهيموغلوبين كل 4 أسابيع ضروري لتحديد جرعة ومدة العلاج.[54]

3. فيتامين B12 وB9:

تستخدم للحفاظ على الأداء العصبي والوقاية من فقر الدم الضخم الأرومات.

فيتامين B12 ضروري لتكوين الـ DNA، والحفاظ على سلامة الأعصاب، وفي حالات النقص أو سوء الامتصاص، يُعطى حقن عضلية 1000 مكغ أسبوعياً لمدة شهر، ثم شهرياً مدى الحياة إن لزم.

بينما حمض الفوليك B9 مهم في انقسام الخلايا وتصنيع الهيموغلوبين، ويُوصى بـ 400–800 مكغ يومياً فموياً، يُمكن زيادتها حتى 1 ملغ يومياً في حالات الإرهاق أو سوء التغذية.

يتم استخدام هذه الفيتامينات بعد الجراحة خاصة في حالات سوء التغذية أوالإرهاق العام.[55]

3.4 الرعاية النفسية: دعم دوائي لحالات الاكتئاب والقلق

تُعد اضطرابات المزاج من التأثيرات الشائعة بعد استئصال الرحم، خاصة إذا ترافقت العملية باستئصال المبيضين. حيثُ يؤدي إلى انخفاض حاد في مستويات الإستروجين والبروجستيرون، وهذا الانخفاض المفاجئ يسبب اضطراباً في تنظيم الناقلات العصبية الدماغية مثل:

السيروتونين (Serotonin): المسؤول عن المزاج والرضا.

الدوبامين (Dopamine): المرتبط بالتحفيز.

النورإبينفرين (Norepinephrine): المسؤول عن الانتباه والاستجابة للضغط.

هذا الخلل في التوازن العصبي-الهرموني يُفسر شيوع الاكتئاب والقلق والتهيج واضطرابات النوم بعد الجراحة، حتى عند النساء دون تاريخ نفسي سابق.

وتشير الدراسات إلى أن ما بين 25–45% من النساء يعانين من أعراض قلق واكتئاب خلال الأشهر الستة الأولى بعد الجراحة، مع نسب أعلى في حال وجود تاريخ نفسي سابق أوغياب الدعم الأسري.[56]

أولاً: مضادات الاكتئاب

1. مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية serotonin reuptake inhibitors (SSRIs):

تُعد الخيار الأول لعلاج كل من الاكتئاب والقلق، خصوصاً بعد العمليات الجراحية.

- آلية العمل: تعمل على تثبيط إعادة امتصاص السيروتونين في المشبك العصبي بشكل انتقائي، مما يعزز من فعاليته في الدماغ.

- أمثلة:

فلوكستين Fluoxetine: دواء تنشيطي، يفضل استخدامه في حالة الاكتئاب مع الخمول.

سيرترالين Sertraline: دواء متوازن جيد للقلق.

إسيتالوبرام Escitalopram: دواء ذوتأثير جانبي أقل.[57]

2. مثبطات إعادة امتصاص السيراتونين والنورإبينفرين Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs):

تستخدم في حالة الاكتئاب المقاوم، أوفي حالة ترافق الأعراض النفسية مع ألم مزمن (كألم الحوض أوالألم العصبي).

- آلية العمل: تثبط كل من ناقلات السيروتونين والنورإبينفرين، مما يؤدي إلى تحسين المزاج. ويفيد أيضاً في إدارة الألم المزمن الذي قد يظهر بعد العمليات الكبرى.

- أمثلة:

ديلوكسيتين Duloxetine: فعَّال في الألم والاكتئاب.

فينلافاكسين Venlafaxine: فعَّال في القلق العام المرتبط بالجراحة.[58]

3. مضادات الاكتئاب اللانموذجية Antidepressants Atypical:

هي مجموعة مختلطة من الأدوية التي تؤثر بعدَّة طرق مختلفة، و أهمها:

ميرتازابين (Mirtazapine):

- **آلية العمل:** يحصر مستقبلات α2 (مما يزيد تحرر النورإبينفرين والسيروتونين)، ويثبط مستقبلات السيروتونين HT2-5 وHT3-5، مما يُفيد في تحسين النوم والشهية.

ترازودون (Trazodone):

- **آلية العمل:** مثبط ضعيف لإعادة التقاط السيروتونين، إذ يحصر مستقبلات HT2-5 فيؤدي لزيادة تحرر السيروتونين، مما يفيد في تحسين النوم.

- **الأهمية بعد الجراحة:** تفيد بشكل خاص النساء اللواتي يعانين من اضطرابات نوم واكتئاب معا بعد استئصال الرحم.[59]

ثانياً: أدوية القلق

1. بوسبيرون (Buspirone):

مضاد قلق غير بنزوديازيبيني، يستخدم للقلق المعمم.

- **آلية العمل:** منشط جزئي لمستقبلات HT1A-5 الدماغية، يُقلل من إطلاق السيروتونين المفرط المرتبط بالقلق، دون التأثير التهدئي العميق كالبنزوديازيبينات.

لا يُسبب الإدمان، ويمكن استخدامه لفترات طويلة.[60]

2. البنزوديازيبينات (Benzodiazepines):

فعالة في نوبات الهلع، ولكن يُمنع استخدامها لأكثر من أسبوعين تجنباً لخطر الاعتماد (للاستخدام قصير الأمد فقط).

- **آلية العمل:** تنشّط مستقبلات Gamma-aminobutyric acid (GABA) مما يُثبط الجهاز العصبي المركزي بشكل مؤقت ويؤدي لخفض التوتر والقلق.

- **أمثلة:**

Lorazepam: فعَّال في نوبات القلق الحادة.

Alprazolam: يستخدم بحذر (تجنباً لخطر الإدمان).[61]

ثالثاً: اعتبارات صيدلانية

- يجب تقييم الحالة النفسية للمريضة بانتظام بعد الاستئصال.

- يفضل بدء العلاج بمضادات اكتئاب من النوع SSRIs، مع مراقبة الاستجابة والآثار الجانبية.

- في حالات القلق الشديد، يمكن استخدام البنزوديازيبينات لفترة قصيرة، مع التحول إلى بوسيبيرون أوSSRIs على المدى الطويل.

يجب توعية المريضة بأهمية الاستمرار في العلاج وعدم التوقف المفاجئ.[62]

3.5 التقانة الحيوية والعلاج الجيني: آفاق جديدة في تدبير التأثيرات الفيزيولوجية ما بعد استئصال الرحم وملحقاته

تُعد **التقانة الحيوية (Biotechnology)** من أهم أدوات الطب الحديث، وتعني توظيف الأنظمة البيولوجية والكائنات الدقيقة أوأجزاء منها في تطوير علاجات دوائية أوأدوات تشخيصية أواستراتيجيات علاجية مبتكرة. أما **العلاج الجيني (Gene Therapy)** فهوأحد فروع التقانة الحيوية المتقدمة، والذي يهدف إلى تصحيح الخلل الجيني المسبب للمرض عبر تعديل الحمض النووي للمريض، إما بإدخال جينات سليمة أوتعطيل الجينات الطافرة.[63]

• آليات العمل:

1. التقانة الحيوية توظف مجموعة من الأدوات، أبرزها:

- الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لعلاج أمراض المناعة والسرطان وهشاشة العظام.

- الأنظمة النانوية لتوصيل الدواء بشكل مستهدف.

- الخلايا الجذعية المبرمجة Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) لتجديد الأنسجة وإفراز الهرمونات.

- البروتينات المحورة جينيّاً مثل الهرمونات أوعوامل النمو.[64]

2. العلاج الجيني يعتمد غالباً على:

- استخدام ناقلات فيروسية لإدخال جينات علاجية.

- تقنيات CRISPR-Cas9 Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR-Cas9) لإصلاح الطفرات أوإسكات الجينات الضارة.

- RNA interference لإيقاف التعبير الجيني غير المرغوب.[65]

ـ تطبيقات التقانة الحيوية والعلاج الجيني في معالجة التأثيرات الفيزيولوجية بعد استئصال الرحم وملحقاته

1. الخلايا الجذعيّة المحفزة (iPSCs) وإفراز الهرمونات الجنسيّة:

IPSCs: هي خلايا بالغة (مثل خلايا الجلد) يُعاد برمجتها وراثياً لتعود إلى الحالة الجذعيّة الجنينية. تمكّن هذه التقنية العلماء من توليد خلايا متخصصة جديدة، مثل الخلايا المبيضية.

ـ آلية العمل:

- يتم إدخال جينات محفزة لإعادة برمجة الخلية، التي بدورها تقوم بتحويل iPSCs إلى خلايا مبيضية تُنتج الإستروجين والبروجسترون، ثمَّ يتم زرعها في كبسولات تمنع رفض المناعة داخل الجسم.

ـ الأهمية العلاجيّة:

- هذا النظام يقدم مصدراً دائماً للإستروجين البيولوجي الطبيعي، مما يُجنّب الأعراض الجانبيّة للعلاج الهرموني الاصطناعي (مثل HRT).

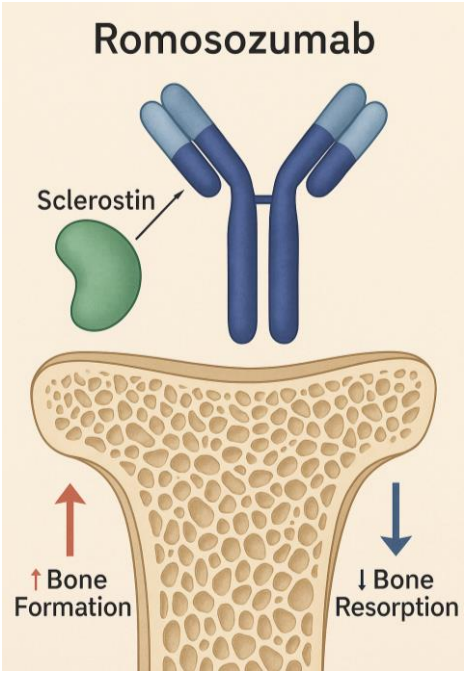
- يمكن أن يوفر خياراً طويل الأمد للنساء اللاتي خضعن لاستئصال المبيضين أويعانين من قصور مبيضي مبكر.

ـ مثال بحثي حيّ:

قام فريق من جامعة كيوتوبإنتاج خلايا مبيضية من iPSCs ضمن بيئة ثلاثية الأبعاد، وأثبتت الدراسة أن هذه الخلايا بدأت بإفراز الهرمونات الجنسية بشكل ذاتي.[66]

2. Romosozumab وآلية عمله في علاج هشاشة العظام:

Romosozumab هو من الأضداد وحيدة النسيلة، يستهدف بروتين sclerostin، و هو بروتين يُفرز من خلايا العظم (osteocytes) ويثبط تشكيل العظم عبر إيقاف مسار Wnt/β-catenin، الذي يعدّ مفتاحاً لتفعيل نموبانيات العظم (osteoblasts).



الشكل (12): آلية عمل Romosozumab

- آلية العمل:

- يثبّط Romosozumab تأثير sclerostin. فيؤدي ذلك إلى تنشيط مسار Wnt، وهومسار خلوي محفّز لبناء العظم، وبالتالي يحفز تكوين العظم الجديد (anabolic effect) ويقلل نشاط ناقضات العظم (antiresorptive effect).

- هذه الآلية المزدوجة نادرة في العلاجات الدوائية لهشاشة العظام، حيث تعمل معظم الأدوية إما على البناء أوعلى الحد من التهدم فقط.

- الفعالية السريرية:

- أظهرت الدراسات أن Romosozumab زاد من كثافة العظم في الورك والعمود الفقري بنسبة تصل إلى 13% خلال سنة واحدة.

- كما قلل خطر الكسور بنسبة 73% مقارنة بالدواء التقليدي.

- الأهميّة العلاجيّة:

- يُعد هذا الدواء خياراً ممتازاً للنساء بعد استئصال المبيضين بسبب انقطاع الإستروجين المفاجئ الذي يؤدي إلى فقدان العظم.

- يُوصى به في الحالات عالية الخطورة للكسور، وعند فشل العلاج التقليدي.[67,68]

3. تقنية CRISPR وتعديل الجينات المرتبطة بهشاشة العظام:

CRISPR/Cas9 هو "ذاكرة مناعية قابلة للبرمجة" في البكتيريا تحوّلت إلى مقصّ جزيئي بالغ الدقة بين أيدي العلماء، فأصبحت تقنية تعديل جيني تُستخدم لقص واستبدال أجزاء من الحمض النووي بدقة.

- آلية العمل:

- عند توجيه إنزيم Cas9 إلى الجين المراد، يقطع DNA في موضع محدّد؛ بعدها تُصلحه الخلية تلقائياً (مسبِّبةً طفرات تعطيل)، أو يُصبح قالب لإدخال تسلسل جديد.

- استُخدمت هذه التقنية في تعطيل جينات Receptor activator of NFκB ligand (RANKL) أو Sclerostin (SOST) (التي تثبِّط تكوين العظم)، ما أدى إلى تحسين كثافة العظم في النماذج الحيوانية. ويُتوقَّع استخدامها مستقبلاً لعلاج هشاشة العظام وراثياً.[69]



الشكل (13): آلية عمل CRISPR

4. العلاج الجيني للاكتئاب واضطرابات السيروتونين:

أظهرت دراسات حديثة دور الإستروجين في تنظيم مستقبلات السيروتونين، مثل HT1A-5، في الدماغ. بعد الاستئصال، يؤدي غياب الإستروجين إلى تغيرات في التعبير الجيني لمستقبلات المزاج.

لذلك، يدرس الباحثون إمكانية استخدام العلاج الجيني لاستعادة توازن الناقلات العصبية، من خلال إدخال جينات تدعم إنتاج السيروتونين أوعبر زرع خلايا عصبية مبرمجة جينياً لإفراز النواقل العصبية بشكل متزن، ما يُشكل بديلاً للأدوية النفسية التقليدية.

- آلية العمل:

- يُستخدم فيروس معدل، مثل Adeno-associated virus (AAV)، لنقل جين يحفّز تصنيع tryptophan hydroxylase-2، وهوالإنزيم المحدد لمعدل إنتاج السيروتونين في الدماغ. حيث يُزرع الفيروس في نواة الرفاء (raphe nucleus) لتحفيز إنتاج السيروتونين. وهذا يوازن كيمياء الدماغ ويخفف أعراض الاكتئاب الناتج عن نقص الإستروجين.[70,71]

5. تقنية Small interfering RNA (siRNA) في الوقاية الوراثية في الحالات المرتبطة بطفرات BRCA:

النساء الحاملات لطفرات BRCA غالباً ما يخضعن لاستئصال وقائي. لكن الأبحاث الآن تبحث في تعطيل الجين BRCA1/2 عن طريق CRISPR أو RNA-silencing لتجنب الاستئصال الجراحي.

siRNA (small interfering RNA): هي جزيئات RNA قصيرة ترتبط بجزيء mRNA المستهدف وتمنع ترجمته إلى بروتين، ويمكن حقنها في أنسجة مستهدفة كإجراء وقائي بديل عن الجراحة.

- آلية العمل:

- تعمل تقنية siRNA على إسكات التعبير الجيني لجينات معينة، مثل BRCA1/2 المرتبطة بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي والمبيض. يتم ذلك من خلال إدخال siRNA المستهدف، والذي يقوم بتقليل التعبير عن هذه الجينات وتقليل خطر التحول السرطاني.[72]

الفصل الرابع: الحالات السريرية و مناقشتها

- الحالة الأولى: استجابة مثالية للعلاج الهرموني المعاوض (HRT)

الحالة التالية توضح مريضة خضعت لاستئصال جراحي كامل لأساب طبية حميدة، و أُدخلت في خطة علاج هرموني معاوض مدروسة و أظهرت استجابة مثالية.

- معلومات المريضة:

الاسم: س. ح.

العمر: 45 عاماً

الجنس: أنثى

الطول: 160 سم

الوزن: 64 كغ

الحالة الاجتماعية: متزوجة

المهنة: معلمة

لا تدخن ولا تتعاطى كحول.

- التاريخ الطبي و الجراحي:

خضعت المريضة لعملية استئصال كامل للرحم والمبيضين Total Abdominal Hysterectomy with Bilateral Salpingo-Oophorectomy (TAH + BSO) بسبب وجود أورام ليفية رحميّة متعددة الحجم مسببة نزيفاً غزيراً مستمراً (Menorrhagia) غير مستجيب للعلاج المحافظ، مع كتلة مبيضية مشبوهة على التصوير، و تمت الجراحة بدون مضاعفات فورية.

خلال الأسبوع الأول بعد العملية، ظهرت أعراض هبات ساخنة متكررة، أرق، تعرق ليلي، اضطراب مزاجي طفيف. ولم تكن المريضة تعاني من أمراض مزمنة قبل الجراحة، باستثناء نقص

خفيف في كثافة العظام (تم تشخيصه سابقاً بسبب سوء الامتصاص الغذائي)، وتم تأكيده لاحقاً بقياس كثافة العظام.

- الأعراض الحالية:

هبات ساخنة 4-5 مرات يومياً، خصوصاً ليلاً.

أرق متوسط الشدة.

شحوب وجفاف في الجلد والمهبل.

توتر نفسي وتقلب مزاجي غير مصحوب بأعراض اكتئابية شديدة.

لا يوجد أعراض قلبية أو وعائية أو نزف مهبلي.

- التحاليل و الفحوصات المخبرية و الشعاعية:

Estradiol serum level: منخفض جداً (<20 pg/mL)

FSH: مرتفع (78 IU/L)، ويشير لانقطاع الطمث الجراحي.

TSH: طبيعي.

CBC: طفيف في فقر الدم (Hb = 11.2 g/dL)

Vitamin D3: 22 ng/mL (نقص طفيف).

Bone Densitometry (DEXA): T-score = -2.0 على مستوى العمود الفقري (Osteopenia).

صورة شعاعية للصدر والبطن: طبيعية.

تخطيط قلب ECG: سليم.

- التشخيص:

نقص إستروجين حاد بعد استئصال المبيضين (Surgical Menopause) مع أعراض وعائية ونفسية أولية، وبداية ترقق عظمي.

- الخطة العلاجية الموصوفة:

العلاج الهرموني التعويضي (HRT):

Estradiol valerate 2 mg/day فموياً.

Vitamin D3 1000 IU + Calcium 1000 mg/day

متابعة بدون بروجيستين نظراً لاستئصال الرحم الكامل، مع استثناء وجود بؤر محتملة للانتباذ البطاني الرحمي.

المتابعة: موعد بعد شهر لتقييم الأعراض + تخطيط لقياس DEXA بعد 6 أشهر.

- مناقشة الحالة:

اختيار الإستروجين الفموي في هذه الحالة استند إلى عدة عوامل:

الإستروجين الفموي ذو فعالية مُثبتة في تخفيف الأعراض الوعائية والنفسية المرتبطة بانقطاع الطمث الجراحي. أمَّا البدائل مثل لصاقات الإستراديول كانت ستكون مفضلة لو أن المريضة كانت مدخنة أو تعاني من أمراض وعائية أو كبدية.

كما أنَّ عدم الحاجة للبروجستيرون في الخطة العلاجية كان بسبب غياب بطانة الرحم (الرحم مستأصل تماماً)، ما يقلل من خطر التأثيرات الجانبية للبروجستينات.

تم دعم العلاج بمكملات الكالسيوم وفيتامين D بسبب خطورة ترقق العظام.

- الحالة الثانية: مضاعفات ناتجة عن تداخل دوائي في خطة HRT لدى مريضة مدخنة

تسلط هذه الحالة الضوء على مريضة شابة، مدخنة، خضعت لاستئصال جراحي كامل وتعرضت لمضاعفات دوائية نتيجة استخدام غير مناسب لنمط الإستروجين الفموي بالتزامن مع أدوية تؤثر على استقلابه الكبدي.

- معلومات المريضة:

الاسم: ر. أ.

العمر: 43 عاماً

الجنس: أنثى

الطول: 158 سم

الوزن: 59 كغ

التدخين: مدخنة بمعدل 15 سيجارة يومياً منذ 20 عاماً

المهنة: موظفة مصرفية

الحالة الاجتماعية: متزوجة

- التاريخ الطبي والجراحي:

خضعت المريضة لـ TAH + BSO قبل 6 أشهر نتيجة نزيف رحمي مزمن ناتج عن ألياف رحمية متعددة وتكيسات مبيضية. وبعد العملية، بدأت تظهر أعراض نقص الإستروجين خلال أسبوعين، وهي: هبات ساخنة متكررة، أرق، قلق وتعب عصبي. كما أنها كانت تستخدم سابقاً دواء كاربامازيبين (Carbamazepine) لعلاج نوبات عصبية منذ 4 سنوات.

- الأعراض الحالية:

هبات ساخنة شديدة ومستمرة رغم العلاج.

ضيق نفس خفيف وتسرّع نبض بعد الجهد.

قلق مستمر واضطراب نوم.

آلام عضلية خفيفة وتشنج في الطرف السفلي.

- الفحوصات والتحاليل:

FSH = 72 IU/L

Estradiol = 18 pg/mL (رغم الاستخدام اليومي لـ HRT).

D-Dimer: مرتفع (1.1 µg/mL)

CBC: طبيعي

وظائف كبد وكلى: طبيعية

Vit.D3 = 15 ng/mL (نقص واضح)

تصوير Doppler للأطراف السفلية: جلطة وريدية صغيرة تحت الركبة (Deep Vein Thrombosis "DVT" محدودة)

- التشخيص:

شُخِّصت الحالة بفشل استجابة لهرمون الإستراديول الفموي نتيجة تداخل دوائي مع كاربامازيبين (محفز لإنزيم CYP3A4)، ما أدى إلى خثار وريدي عميق DVT مرتبط باستخدام الإستروجين الفموي لدى المريضة المدخنة.

- الخطة العلاجية الأولية:

تم وصف:

Estradiol valerate 2 mg/day فموياً

Vitamin D3 + Calcium

دون تقييم عوامل خطورة متعلقة بالتدخين أو التداخلات الدوائية مع كاربامازيبين.

- التعديل العلاجي الصحيح بعد تقييم الحالة:

بعد تقييم الحالة بشكل صحيح تمَّ إيقاف الإستراديول الفموي فوراً، والبدء باستخدام لصاقة إستراديول عبر الجلد (50 mcg/day) لتجنب المرور الكبدي والتداخلات الدوائية.

و إعطاء Enoxaparin 40 mg تحت الجلد يومياً لمدة 3 أشهر للوقاية من توسع الخثار.

بالإضافة إلى تعزيز دعم العظام بإعطاء Calcium + Vitamin D3 لكن بعد التقييم الهضمي تمَّ إعطاء Alendronate sodium 70 mg/week .

- مناقشة الحالة:

الإستروجينات الفموية تمر عبر الكبد أولاً (First-pass metabolism)، مما يجعلها عرضة لتأثير الأدوية المحفزة لإنزيمات الكبد مثل كاربامازيبين، الذي يزيد من استقلاب الإستروجين ويُضعف فعاليته، ولذلك تم إيقاف الإستروجين الفموي.

كما أنَّ التدخين يزيد من خطر الخثار الوريدي، خاصة عند النساء فوق الأربعين ووجود هرمون إستروجين فموي.

فتمَّ استخدام الإستروجين عبر الجلد لأن السيدة مدخنة و تتناول دواء محفز لأنزيمات الكبد لتقليل خطر التجلطات والتداخلات الدوائية.

- الحالة الثالثة: فشل علاج الألم المزمن بعد الجراحة

تُعد آلام ما بعد استئصال الرحم من التحديات السريرية الصامتة التي قد تؤثر سلباً على جودة حياة النساء، حتى بعد مرور أسابيع أو أشهر على الجراحة. هذه الحالة تسلط الضوء على مريضة لم تستجب بشكل جيد للعلاج التقليدي للألم، وتُظهر أهمية التقييم العميق وتفادي الأخطاء في خطة تسكين الألم طويلة الأمد.

- معلومات المريضة:

الاسم: ل. خ.

العمر: 49 عاماً

الطول: 162 سم

الوزن: 76 كغ

BMI: 28.9 كغ/م^2 (زيادة وزن طفيفة)

المهنة: خياطة منزلية

الحالة الاجتماعية: أرملة، مسؤولة عن إعالة طفلين

الوضع النفسي: توتر دائم، تاريخ من الاكتئاب المتوسط، رفض سابق للعلاج النفسي

نمط الحياة: قلة الحركة، نمط نوم غير منتظم، نظام غذائي غني بالكربوهيدرات.

- التاريخ الطبي و الجراحي:

المريضة خضعت قبل 8 أشهر لعملية استئصال رحمي كلي مع الحفاظ على أحد المبيضين (Total Hysterectomy with unilateral oophorectomy) بسبب نزيف رحمي شديد ناتج عن عضال غدي رحمي مزمن (Adenomyosis). ولم تحدث مضاعفات جراحية فورية، لكن منذ الشهر الثاني بدأت تشكو من ألم مستمر في الحوض والخاصرة اليمنى، متقطع، ويشتد عند الحركة أو الجلوس لفترات طويلة. كما أنَّ المريضة كانت تعاني سابقاً من ألم بطني مزمن مرتبط بالدورة الشهرية، ومقاومة مزمنة لمسكنات الألم البسيطة.

- الأعراض الحالية:

ألم حوضي مستمر بدرجة 6-8 من 10، غير مرتبط بالدورة (لأن الرحم مستأصل)، بالإضافة لتشنجات عضلية في الجهة اليمنى السفلية من البطن، واكتئاب مترافق مع توتر ونوبات بكاء وأرق مزمن وقلق دائم، كما تعاني من تقلص في النشاط الحركي اليومي ورفض للعودة للعمل.

- الفحوصات و التحاليل:

CRP وESR: طبيعية (لا توجد علامات التهاب نشط).

صورة Ultrasound (US): عدم وجود تجمعات أو خراجات.

رنين مغناطيسي MRI للحوض: تظهر وجود تليف في الجهة اليمنى مكان إزالة المبيض، مع تندب (Sc Tissue).

CBC ووظائف الكبد والكلى: طبيعية

مقياس الألم المزمن (Brief Pain Inventory): يُظهر تأثيراً كبيراً على نوعية النوم والمزاج والأداء اليومي.

- التشخيص:

شخصت المريضة بألم مزمن ما بعد الجراحة (Chronic Post-Hysterectomy Pain) بالإضافة إلى متلازمة الألم المركزي مع عناصر من الألم الاعتلالي (Neuropathic pain) واكتئاب تفاعلي غير معالج.

- الخطة العلاجية الأولية:

Paracetamol 1 g كل 8 ساعات

Diclofenac 50 mg مرتين يومياً

تم وصف Clonazepam جرعة صغيرة لعلاج الأرق (عند الحاجة فقط)

"لم تُتبع خطة متكاملة لتقييم سبب الألم، ولم تُؤخذ الخلفية النفسية في الاعتبار".

- التعديل العلاجي بعد تقييم الحالة:

تم تقييم الحالة و تحديد نوع الألم، وتقييم الأدوية السابقة، الجرعة، مدة الاستخدام والتداخلات، ووضعت الخطة العلاجية الجديدة التالية:

1. مسكنات ذات فعالية مركزية:

Duloxetine 30 mg/day ورفعها إلى 60 mg بعد أسبوعين، وهو مضاد اكتئاب من نوع SNRI فعال في الألم الاعتلالي والمزمن، وله تأثير مضاد للقلق والاكتئاب.

2. علاج موضعي:

لصاقات Lidocaine 5% على منطقة الألم مرتين يومياً.

3. دعم للعضلات الهيكلية:

Magnesium citrate + B6 لتقليل التشنج العضلي وتحسين النوم.

4. دعم نفسي دوائي:

تمت إحالة المريضة إلى العلاج النفسي مع وصف Trazodone 25 mg قبل النوم لتسهيل النوم دون تأثير إدماني.

- مناقشة الحالة:

كثير من النساء بعد الجراحة يعانين من ألم مزمن ناجم عن تليفات مكان الجراحة أو خلل في الإشارات العصبية الحسية. تبعاً لذلك فقد أثبت استخدام Duloxetine فعالية كبيرة في متلازمة الألم المزمن عند النساء بعد الجراحات النسائية، لأنه يعمل على تعديل الاستجابة المركزية للألم ويعالج القلق والاكتئاب في الوقت ذاته .

أما استخدام المضادات الالتهابية فقط غير كافٍ في مثل هذه الحالات، خاصةً مع وجود مؤشرات على ألم عصبي وتاريخ نفسي مرافق.

- الحالة الرابعة: ترقق عظام متقدم بعد الاستئصال لدى مريضة تعاني من النحافة

تسلط هذه الحالة الضوء على امرأة تعاني من نحافة مفرطة، لم تبدأ علاج وقائي فوراً بعد الجراحة، فدخلت سريعاً في مرحلة من ترقق العظام المتقدم، مع تراجع واضح في نوعية الحياة.

- معلومات المريضة:

الاسم: ن. ف.

العمر: 42 سنة

الطول: 167 سم

الوزن: 48 كغ

BMI: 17.2 كغ/م^2 (نقص وزن واضح)

النمط الغذائي: فقير بالكالسيوم والبروتينات الحيوانية

نمط الحياة: قليلة الحركة، لا تتعرض لأشعة الشمس

التدخين: لا

الأدوية السابقة: لا شيء منتظم.

- التاريخ الطبي و الجراحي:

أُجري للمريضة استئصال رحمي كامل مع استئصال المبيضين TAH + BSO بسبب وجود بطانة رحم مهاجرة (Endometriosis) شديدة ومقاومة للعلاج الهرموني. لم تبدأ المريضة فوراً بالعلاج الهرموني التعويضي بعد الجراحة بسبب مخاوفها من السرطان (رغم عدم وجود تاريخ عائلي أو عوامل خطر حقيقية). وخلال 6 أشهر ظهرت عليها أعراض واضحة لهشاشة العظام: ألم في أسفل الظهر والحوض، انحناء بسيط في العمود القطني، وكسور انضغاطية غير مؤلمة في الفقرات T12-L1 ظهرت صدفة في تصوير شعاعي.

- الفحوصات و التحاليل:

أظهر DEXA scan:

T-score = -3.2 في العمود الفقري القطني، و بالتالي هشاشة عظام شديدة في الفقرات القطنية.

T-score = -2.7 في الورك، و بالتالي هشاشة عظام في الورك أيضاً.

Vit D3 = 13 ng/mL (نقص حاد)

Calcium = 8.4 mg/dL (حدودي منخفض

PTH: طبيعي

TSH: طبيعي

ألبومين، فوسفات، وظائف الكبد والكلى: ضمن المجال الطبيعي.

- التشخيص:

شُخصت المريضة بهشاشة عظام متقدمة ناجمة عن نقص الإستروجين بعد استئصال جراحي للمبيضين ونقص شديد في فيتامين D3.

- الخطة العلاجية:

1. مضاد لإعادة امتصاص العظم:

Alendronate sodium 70 mg/week فموياً، يُعطى على معدة فارغة صباحاً مع كوب ماء، ويُطلب من المريضة عدم الاستلقاء لمدة 30 دقيقة.

2. مكملات فيتامين D والكالسيوم:

Calcium carbonate 600 mg + Vitamin D3 400 IU مرتين يومياً، وإضافة Ampoule Vit D3 600,000 IU مرة أسبوعياً لمدة 8 أسابيع.

3. علاج هرموني مساعد:

تمت مناقشة المريضة وقبولها لاحقاً البدء بـ Estradiol 1 mg/day فموياً يومياً

لمساعدة العظام والمزاج، نظراً لغياب موانع استعمال الإستروجين.

- المتابعة الدوائية:

المتابعة كل 3 أشهر للتحقق من الالتزام، والآثار الجانبية (خاصةً الهضمية)، وإعادة DEXA scan بعد سنة. بالإضافة لتقديم نصائح تغذوية، كزيادة البروتين، تقليل الكافيين، الخروج اليومي إلى الشمس، وبدء برنامج فيزيائي خفيف لتحسين الكتلة العضلية والدعم القطني.

- مناقشة الحالة:

في النساء النحيلات واللاتي لا يتلقين HRT بعد الجراحة، يحدث فقدان سريع في الكتلة العظمية خلال الأشهر الأولى، وقد تصل نسبة الخسارة العظمية إلى 10% خلال عام واحد. لذلك فإنَّ Alendronate هو الخيار المفضل في الحالات المتقدمة، ويُظهر تحسناً ملحوظاً في الكثافة العظمية وتقليل خطر الكسور خلال 6-12 شهراً.

كما أنَّ إضافة الإستروجين في هذه الحالة لم تكن خطوة أولى، لكنها أُعيدت بعد استبعاد الموانع، لما له من دعم مباشر على العظام و المزاج.

- الحالة الخامسة: اكتئاب شديد بعد استئصال الرحم والمبيضين

تفقد بعض النساء بعد استئصال الرحم والمبيضين ليس فقط وظائف بيولوجية مهمة، بل أيضاً شعوراً بالأنوثة والهوية النفسية. هذه الخسارة المفاجئة للوظيفة الهرمونية ترفع احتمال الاكتئاب بدرجة كبيرة، خاصة إذا كانت المريضة غير مهيأة نفسياً للجراحة. في هذه الحالة، نتابع مريضة دخلت في اكتئاب شديد بعد العملية، واستفادت من خطة علاجية مدمجة موجهة من الفريق الصيدلاني والطبي.

- معلومات المريضة:

الاسم: ر. ص.

العمر: 39 عاماً

الطول: 155 سم

الوزن: 60 كغ

المهنة: معلمة ابتدائي

الحالة الاجتماعية: متزوجة حديثاً (زواج دام 10 أشهر فقط قبل الجراحة)

لا تدخن، لا تتناول كحول، بلا أمراض مزمنة سابقة.

- التاريخ الطبي والجراحي:

خضعت المريضة لاستئصال رحم ومبيضين كامل TAH + BSO إثر وجود أورام مبيضية كبيرة ذات مظهر مشبوه (ثبت لاحقاً أنها أورام حميدة)، ولم تُبلّغ المريضة بشكل واضح قبل الجراحة بضرورة استئصال المبيضين، ما سبب لها صدمة نفسية ما بعد العملية، خاصةً أنها كانت تخطط للحمل. وبدأت الأعراض النفسية بعد أسبوعين من الجراحة: بكاء مستمر، أرق، أفكار سوداوية، وفقدان شهية.

- الأعراض الحالية:

مزاج سوداوي دائم، عزلة اجتماعية، قلق صباحي.

أفكار انتحارية غامضة لكنها متكررة.

اضطراب شديد في النوم، فقدان الشهية، فقدان الوزن 4 كغ خلال شهر.

رفض تناول الطعام أو الخروج من المنزل.

- الفحوصات و التحاليل:

FSH: 82 IU/L

Estradiol: < 15 pg/mL

Vit D3: 17 ng/mL

PHQ-9 score: 22 ما يشير إلى اكتئاب شديد

مقابلة نفسية: لا يوجد تاريخ نفسي سابق، لكن صعوبة في التأقلم مع انقطاع الطمث المبكر والعقم الجراحي.

- التشخيص:

شُخِّصت المريضة باكتئاب شديد (Major Depressive Disorder)، وتفاعل نفسي حاد مع انقطاع الطمث الجراحي والعقم الدائم، بالإضافة لنقص هرموني حاد غير معالج.

- الخطة العلاجية المدمجة:

1. المعالجة النفسية الدوائية (مضادات الاكتئاب):

Escitalopram 10 mg/day فموياً، وهو من عائلة SSRI، يُستخدم كخط أول للاكتئاب والقلق، بتحمل ممتاز وأمان نسبي.

Trazodone 25 mg ليلياً، لعلاج الأرق المرتبط بالاكتئاب دون إحداث تهدئة زائدة أو إدمان.

2. العلاج الهرموني (HRT):

Estradiol transdermal patch، لتعويض النقص الإستروجيني وتحسين المزاج والطاقة والوظيفة الجنسية، وتجنب التأثير الكبدي الفموي.

3. المكملات والفيتامينات:

Vitamin D3 5000 IU أسبوعياً لمدة شهرين، ثم 1000 IU يومياً.

B-complex لدعم الجهاز العصبي.

4. الدعم النفسي غير الدوائي:

تمت إحالة المريضة لجلسات العلاج السلوكي المعرفي أسبوعياً، وتشجيعها على العودة للأنشطة الاجتماعية والمهنية تدريجياً. بالإضافة لتوعية الأسرة بمفهوم "الحداد بعد الجراحة" وأهمية الدعم العاطفي.

- مناقشة الحالة:

النساء دون سن 40 اللواتي يخضعن لاستئصال المبيضين دون تحضير نفسي كافٍ أكثر عرضة للاكتئاب بـ 3 أضعاف مقارنة بغيرهن، فالاستروجين يلعب دوراً عصبياً هاماً في المزاج، ويُساهم

في تنظيم السيروتونين والنورإبينفرين والدوبامين. لذلك فإنَّ الدمج بين SSRI وHRT أثبت فعالية أعلى في تحسين الحالة النفسية مقارنة بـ SSRI وحده في حالات انقطاع الطمث الجراحي. كما تُعتبر المعالجة النفسية السلوكية حجر أساس في استعادة التوازن النفسي بعد العمليات الجراحية الكبرى.

- الحالة السادسة: تجلط وريدي متكرر رغم استخدام العلاج الهرموني عبر الجلد (HRT transdermal)

يُعتبر استخدام الإستروجين عبر الجلد (transdermal) الطريقة الأكثر أماناً لتقليل خطر التجلط الوريدي عند الحاجة إلى HRT، خاصة في النساء ذوات خطورة مرتفعة. إلا أن حدوث جلطة وريدية رغم هذا الشكل العلاجي يُعد نادراً ويستوجب تحليلًا معمقًا للأسباب الصيدلانية والجينية والدوائية. هذه الحالة توضح أهمية التفكير في العوامل الوراثية النادرة التي قد تُبطِل المزايا المعروفة للعلاج الموضعي.

- معلومات المريضة:

الاسم: م. ق.

العمر: 51 عاماً

الطول: 166 سم

الوزن: 74 كغ

الحالة الاجتماعية: متزوجة

نمط الحياة: تعمل من المنزل كمترجمة

التاريخ العائلي: أخت توفيت بعمر47 عاماً بسبب جلطة رئوية

لا تدخن ولا تعاني من أمراض مزمنة.

- التاريخ الطبي والجراحي:

خضعت المريضة قبل عام لاستئصال الرحم والمبيضين الكامل TAH + BSO بسبب نزف رحمي غير مضبط وألياف متعددة. وبدأت أعراض نقص الإستروجين بعد أسبوعين من الجراحة: هبات ساخنة، تعرق، أرق، اضطراب مزاجي. فتم وصف Estradiol 50 mcg/day على شكل لصاقة كعلاج هرموني تعويضي آمن.

- الأعراض الحالية:

بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج، بدأت تعاني من: ألم في الساق اليمنى، احتقان، انتفاخ خفيف وزيادة حرارة موضعية. كما أنَّها لاحقاً عانت من ضيق تنفس مفاجئ مع ألم صدري.

- الفحوصات و التقييم:

أظهر فحص Doppler للأطراف السفلية: خثار وريدي عميق في الوريد الفخذي الأيمن.

CT Angiography: أظهر انسداداً في الشريان الرئوي الأوسط.

D-Dimer: مرتفع جداً 3.6 µg/mL.

فحوصات التخثر:

Protein C, Protein S, ATIII: طبيعي.

Factor V Leiden mutation: إيجابي (heterozygous)

Homocysteine: مرتفع نسبياً (18 µmol/L)

MTHFR polymorphism: إيجابي.

- التشخيص:

شُخِّصت المريضة بجلطة وريدية عميقة مع انصمام رئوي، رغم استخدام HRT عبر الجلد.

بالإضافة لوجود طفرة MTHFR mutation +Factor V Leiden (FVL) ما سبب استعداد وراثي قوي للخثار.

- الخطة العلاجية السابقة:

لصاقة إستراديول عبر الجلد (50 mcg/day)

Calcium + Vit D

بدون بروجيستين نظراً لاستئصال الرحم.

- الخطة العلاجية الجديدة:

تم إيقاف HRT تماماً، والقرار أُخذ استناداً إلى الدلائل السريرية والمخاطر الوراثية المرتفعة.

استخدام علاج مضاد للتخثر طويل الأمد:

Rivaroxaban 15 mg مرتين يومياً × 3 أسابيع، ثم 20 mg يومياً، مع مراقبة دائمة لوظائف الكبد والكلية.

أما بالنسبة للدعم غير الهرموني لتخفيف الأعراض فقد تم وصف:

Venlafaxine 75 mg يومياً لتقليل الهبات الساخنة والقلق.

Gabapentin 300 mg ليلاً للنوم وتحسين الأعراض العصبية الوعائية.

بالإضافة لمكملات داعمة:

B-complex عالي التركيز

Folic acid 5 mg لتقليل مستويات الهوموسيستئين.

- مناقشة الحالة:

رغم أن HRT عبر الجلد يُعتبر أقل تأثيراً على التخثر مقارنة بالأشكال الفموية، إلا أن وجود طفرات جينية مثل FVL يُضاعف خطر الجلطات 5–7 مرات، حتى بدون تحفيز دوائي. لذلك فإنَّ النساء حاملات الطفرات الخُثارية الوراثية قد يتأثرن بشكل غير متوقع حتى مع الجرعات المنخفضة من الإستروجين. في مثل هذه الحالات، تُفضل الخيارات غير الهرمونية لتخفيف الأعراض، مثل SNRIs، الغابابنتين، أو العلاج السلوكي.

- References:

1. Hysterectomy: What is the Pharmacist's Role?

https://www.uspharmacist.com/article/hysterectomy-what-is-the-pharmacists-role

2. Uterus Anatomy: Overview – Medscape.

https://emedicine.medscape.com/article/1949215-overview

3. TeachMeObGyn. Hysterectomy: Procedure – Indications – Complications.

https://teachmeobgyn.com/operations-procedures/gynaecology/hysterectomy/

4. Medscape. Hysterectomy Overview – Indications and Types.

https://emedicine.medscape.com/article/267273-overview

5. NHS UK. Hysterectomy – Why it's done and risks involved.

https://www.nhs.uk/conditions/hysterectomy/

6. Cleveland Clinic. Hysterectomy – Procedure Types and Recovery.

https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/14649-hysterectomy

7. PubMed Central. Post-Hysterectomy Complications and Management.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9834517/

8. NHS UK – Hysterectomy: Hormonal Considerations.

https://www.nhs.uk/conditions/hysterectomy/considerations

9. Lamkin Clinic – Hysterectomy and Hormone Changes.

https://www.lamkinclinic.com/hysterectomy-and-hormone-changes

10. PMC (2016) – Hysterectomy and Thyroid Cancer Risk.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5052349

11. Khosla S, et al. "Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis." Endocrinology and Metabolism Clinics, 2003.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12913868/

12. Pacifici R. "Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis." Journal of Bone and Mineral Research, 1996.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8915785/

13. Shuster LT, et al. "Premature menopause or early menopause: long-term health consequences." Mayo Clinic Proceedings, 2010.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20650382/

14. International Osteoporosis Foundation (IOF). "Risk factors for osteoporosis."

https://www.osteoporosis.foundation

15. NIH – Osteoporosis and Related Bone Diseases Resource Center.

https://www.bones.nih.gov

16. Moreau KL, et al. "Hysterectomy is associated with large artery stiffening in estrogen-deficient postmenopausal women." Menopause, 2012.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22692329/?utm_source=chatgpt.com

17. Shuster LT, et al. "Early bilateral oophorectomy is associated with increased mortality and cardiovascular disease." Menopause, 2008.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18562972

18. Parker WH, et al. "Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study." Obstetrics & Gynecology, 2009.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19461426

19. Laughlin-Tommaso SK, et al. "Hysterectomy associated with an increased risk of cardiovascular disease." Mayo Clinic Proceedings, 2018.

https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/obstetrics-gynecology/news/hysterectomy-associated-with-an-increased-risk-of-cardiovascular-disease-study-says/mac-20476157

20. Chen Z, et al. "Association of Early Hysterectomy With Cardiovascular Disease." JAMA Network Open, 2023.

https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2805939

21. Laughlin-Tommaso SK et al. Mayo Clinic News. 2020.

https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/study-finds-women-at-greater-risk-of-depression-anxiety-after-hysterectomy

22. News-Medical.net, 2021.

https://www.news-medical.net/health/How-are-Women-Emotionally-Affected-After-a-Hysterectomy.aspx

23. Rocca WA et al. "Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy." PMC. 2020.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7089568

24. Epilepsia & Neurological Disorders Journal, 2021.

https://www.epilepsia.su/jour/article/view/775/

25. Appiah D, et al. Diabetes Care, 2014; 37(3):725–733.

https://diabetesjournals.org/care/article/37/3/725/29328

26. Wang L, et al. BJOG, 2018; 125(5):567–574.

https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.15389

27. Costenbader KH, et al. Lupus, 2009; 18(11):950–955.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19762402

28. The North American Menopause Society (NAMS) 2022 Hormone Therapy Position Statement.

https://www.menopause.org/docs/default-source/professional/nams-2022-hormone-therapy-position-statement.pdf

29. British Menopause Society (BMS) HRT Guide 2022.

30. Medscape, Estradiol Pharmacology.

https://reference.medscape.com/drug/estrace-estradiol-343122

31. DrugBank Database: Estradiol

https://go.drugbank.com/drugs/DB00783

32. Mechanisms of Estrogen Receptor Signaling: Convergence of Genomic and Non-Genomic Pathways - Oxford Academic.

https://academic.oup.com/mend/article/19/4/833/2741274

33. Estrogen receptor signaling mechanisms – PMC

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549797/

34. The steroid hormone dydrogesterone inhibits myometrial contraction independently of the progesterone/progesterone receptor pathway – PubMed.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29981319/

35. The Role of Dydrogesterone in the Management of Luteal Phase Defect – PMC.

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10693668/

36. The Lancet – Hormone therapy after hysterectomy.

https://www.thelancet.com

37. Anderson GL, et al. Effects of conjugated equine estrogen... JAMA. 2004;291(14):1701-12.

38. PubMed – PMID: 21186237B

39. Verywell Health. "Menopause, Osteoporosis, and Hormone Therapy.

https://www.verywellhealth.com/hormone-therapy-for-osteoporosis-6826115

40. Cochrane. "Hormone replacement therapy for postmenopausal women: does it help or harm your heart?

https://www.cochrane.org/news/hormone-replacement-therapy-postmenopausal-women-does-it-help-or-harm-your-heart

41. PubMed. "Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Risk: Where are we Now?

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29984659/

42. NICE guidelines NG23; Endocrine Society Clinical Practice Guidelines.

https://www.nice.org.uk/guidance/ng23?utm_source=chatgpt.com

43. L'Hermite M. HRT optimization using transdermal estradiol and oral progesterone. Climacteric. 2013.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23848491/

44. Santen RJ, et al. Risks of estrogen-alone therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2010.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566620/

45. UpToDate, "Posthysterectomy pain management", 2024.

https://www.uptodate.com/contents/posthysterectomy-pain-management

46. Kehlet H, Dahl JB. “Multimodal strategies to improve surgical outcome”, Lancet.

https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2018/11000/Multimodal_General_Anesthesia__Theory_and.9.aspx

47. Ali M et al. “Gabapentin in posthysterectomy pain management”, J Pain Res.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34393759

48. WHO Pain Guidelines, Paracetamol in Postoperative Care.

https://www.who.int/publications/i/item/9789241564823

49. UpToDate: NSAID risks and prescribing guidelines .

https://www.uptodate.com/contents/nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-nsaids-beyond-the-basics

50. CDC Opioid Prescribing Guidelines, 2022.

https://www.cdc.gov/opioids/providers/prescribing/guideline.html

51. Geerts WH, et al. "Prevention of venous thromboembolism: ACCP evidence-based clinical practice guidelines", Chest, 2012. https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(12)60125-9/fulltext

52. Eriksson BI et al., "Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip replacement", NEJM, 2008. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa076528

53. Weaver CM, et al. "Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures", NEJM, 2006. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa055218

54. Tolkien Z, et al. "Ferrous sulfate supplementation in iron-deficiency anemia", Am J Clin Nutr, 2015. https://academic.oup.com/ajcn/article/102/4/936/4569603

55. O'Leary F, Samman S. "Vitamin B12 in health and disease", Nutrients, 2010. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257642

56. Kilkku P et al. "Psychological effects of hysterectomy", Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology, 1983.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6618349

57. Cipriani A et al. "Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs", The Lancet, 2018.

https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32802-7/fulltext

58. Thase ME et al. "SNRIs in the treatment of major depressive disorder", CNS Drugs, 2008.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18484781

59. Anttila SA, Leinonen EV. "A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine."

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11922841

60. Rickels K et al. "Buspirone: An update of its clinical pharmacology and therapeutic applications."

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6366300

61. Bandelow B et al. "Efficacy of treatments for anxiety disorders", Int Clin Psychopharmacol, 2012.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453331

62. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Guidelines for Depression and Anxiety.

https://www.nice.org.uk/guidance

63. Gene Therapy Overview – National Human Genome Research Institute

https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene-Therapy

64. Therapeutic applications of biotechnology – Nature Reviews Drug Discovery

https://www.nature.com/articles/nrd2193

65. How CRISPR gene editing works – NIH

https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/how-crispr-edits-genomes

66. Large-scale production of eggs and sperm using human-iPS cells – JST, 2024

https://sj.jst.go.jp/stories/2024/s0701-01p.html

67. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis

https://www.dovepress.com/profile-of-romosozumab-and-its-potential-in-the-management-of-osteopor-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT

68. FDA Approves EVENITY™ for the treatment of osteoporosis.

https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-osteoporosis-postmenopausal-women-high-risk-fracture

69. CRISPR-mediated targeting of SOST in osteoporosis models

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164607/

70. Alpha-1 Antitrypsin Gene Therapy Ameliorates Bone Loss in Ovariectomy-Induced Osteoporosis Mouse Model

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158796/

71. Gene therapy approaches for major depression

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6433050/

72. RNA Interference Induces BRCA1 Gene Methylation and Increases the Radiosensitivity of Breast Cancer Cells

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35180362/