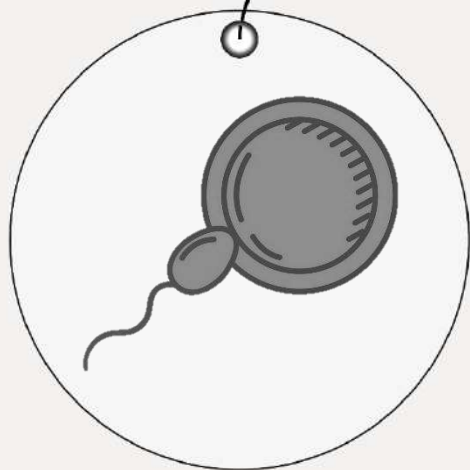


BR08



تاریخ

شنبه ۹۸/۴/۲۲

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (محور هیپوفیز - هیپوتالاموس - غدد جنسی)

تعداد صفحات

۱۰

استاد

دکتر اصحابی

اعضای گروه

- اسما مفهومی
- آسان ولی نژاد
- فاطمه قاسمی
- ارسلان یزدچی



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96



aidin.sh1377@gmail.com

محور هیپوفیز - هیپوتالاموس - غدد جنسی

GnRH ← ترشح در median eminence هیپوتالاموس (نورون های هسته های قوسی در محل median eminence ، GnRH را ترشح می کنند). که سبب آزاد سازی گاندوتروپها (LH , FSH) از هیپوفیز می شود . این دو هورمون بر گنادها اثر می گذارند .

GnRH ← gonadotropin releasing hormone

به محور " LH , FSH ← GnRH " گنادها " ، محور HPG (hypothalamus – pituitary – gonad axis) گفته می شود.

GnRH از نورون های هیپوتالاموس به فضای پورتال هیپوفیزی آزاد می شود و سپس به هیپوفیز قدامی رفته و در آنجا به رسپتور های مربوطه اش در نورون های ترشح کننده ی LH و FSH متصل می گردد. و آزاد سازی LH,FSH را تحریک می کند ، LH,FSH وارد خون شده به گنادها می رسند و در آنجا بسته به نوع گناد باعث ترشح استروژن (در تخمدان) و یا تستوسترون (در تستیس) می شوند .

نورون هایی از هسته قوسی هیپوتالاموس به median eminence می روند ، در این ناحیه یک فضای پورتال (حاوی عروق پورتال) قرار گرفته است . ترشح GnRH در median eminence رخ می دهد و سپس عروق پورتال آن ناحیه GnRH را به هیپوفیز قدامی می برند .

LH و FSH در ovary : (۱) تحریک فولیکولوژن (۲) ترشح استروژن

LH و FSH در بیضه : (۱) تحریک اسپرماتوژن (۲) ترشح تستوسترون

به علت تشابه الگوی ترشحی هورمون GnRH با هورمون LH ، گاهی به هورمون GnRH ، هورمون LHRH و یا به LH ، GnRH می گویند . (هر دو الگوی Pulsative دارند و ترشحشان از یکدیگر تبعیت می کنند .)

ترشح Pulsative یعنی ، چند بار در روز مقدارشان به پیک رسیده و بعد افت می کند.

FSH ترشح Pulsative ندارد ، علت : نیمه عمر FSH بالاست و مقدارش در خون به اندازه LH افت نمی کند که نیاز به pulse ترشحی جدید داشته باشد .

(ارتباط هیپوفیز و هیپوتالاموس از طریق median eminence)

GnRH در پستانداران ۱۰ پپتید دارد (دکا پپتید) که نوع اسید آمینه های آن بر اساس نوع گونه متفاوت است .

ترشح LH و FSH براساس مقدار ترشح GnRH ، فرکانس های ترشح GnRH و میزان بیان رسپتور های آن در سلول های گنادوتروپ و عملکردی بودن آن رسپتور و چگونگی روند post signaling یا intra cellular signaling آن تنظیم می شود.

هورمون ها ← مهم ترین تنظیم کننده LH , FSH (می توان گفت تقریباً همه هورمون ها در بدن اثراتی بر محور HPG دارند . ولی مهم ترین آن ها ، استروژن ، پروژسترون ، تستوسترون ، inhibin ، activating ، T3 ، T4 ، پدولاکتین و هورمون های آدرنال است .)

میزان ترشح GnRH قبل از بلوغ پایین است ← برخی عوامل این ترشح GnRH را قبل از بلوغ سرکوب می کنند اما در زمان بلوغ این عوامل سرکوبگر حذف شده ، آزاد شدن GnRH رخ می دهد .

در همه مردان و در زنان به جز در زمان اوولاسیون ← ترشح GnRH پالساتیو است (۸ تا ۱۲ بار در شبانه روز به حداکثر خود می رسد) ← مزیت ترشح پالساتیو : در حضور طولانی مدت سوپسترا در کنار رسپتور ، یا receptor downregulation رخ می دهد و یا

desensitization (عدم پاسخ رسپتور به آن dosage سوبسترا) ← پس ترشح پالساتیو GnRH باعث می شود بدنهمواره به یک میزان ثابت از GnRH نیاز داشته باشد (و ترشح GnRH در بدن ثابت بماند). چون اگر به صورت **continues** ترشح می شود، پس از مدتی حساسیت رسپتورها به دز ترشح شده کاهش می یابد و بدن مجبور بود میزان ترشح GnRH را افزایش دهد.

در پیک هورمون GnRH ترشح LH هم افزایش می یابد (همسو بودن ترشح LH و GnRH) با وجود اینکه ترشح FSH هم باید از میزان ترشح GnRH تبعیت کند ولی به علت نیمه عمر بالا، تقریباً همواره یک ترشح یکنواخت دارد.

زنان و مردان هر دو اندروژن ها (تستوسترون، دی هیدرو تستوسترون و آندروستندیون) و استروژن ها (استریول و استرون و 17-β-stradiol) را ترشح می کنند با این تفاوت که ترشح اندروژن ها در مردان بیشتر (هورمون غالب در مردان) و استروژن در زنان بیشتر (هورمون غالب در زنان) است.

عوامل موثر بر GnRH

۱) Inhibin: تاثیر مهاری بر FSH

۲) Activin: تحریک FSH

۳) تستوسترون: مهار GnRH

۴) دوپامین، اندورفین و پرولاکتین: مهار HPG

پرولاکتین

پرولاکتین ← در زنان به ویژه در زمان شیردهی بالاتر است ← یک **contraceptive** طبیعی برای جلوگیری از فولیکولوژنز

شانس بارداری در دوران شیردهی نزدیک به صفر است؛ اما در مواردی دیده می شود که به علت افت غلظت پرولاکتین در آن زمان احتمال بارداری هست. طبق پروتکل WHO این زنان باید حداقل روزی ده بار یا ساعتی یک بار به نوزادان خود شیر دهند تا میزان پرولاکتین در سطح بالا حفظ شود و از بارداری جلوگیری شود.

پرولاکتین در اثر بیماری کبدی، تیروئیدی، تخمدانی و کلیوی و اختلال مغزی و تومور و پرکاری هیپوفیز و همچنین تحریک نوک پستان در شیردهی افزایش می یابد. یکی از مولفه های مورد اندازه گیری در سنجش **fertility** در آزمایشگاه: پرولاکتین، دو نوع پرولاکتین داریم: **active** و **inactive** یا ماکروپرولاکتین ← برای اندازه گیری پرولاکتین در سنجش میزان باروری حتما باید فقط پرولاکتین فعال را بسنجیم (در دیابت و بیماری های تیروئیدی میزان پرولاکتین افزایش می یابد).

اندورفین

اندورفین در استرس و **exercise** و همچنین در **vaginal delivery** سخت در مادر و نوزاد بالا میرود. برخی مواد مخدر هم باعث افزایش اندورفین می شوند.

activin

افزایش **activin** به طور کلی و استروژن در تخمک گذاری باعث تحریک GnRH می شود.

چون بخشی از هیپوتالاموس در لیمبیک قرار دارد و لیمبیک در احساسات فرد دخیل است، عوامل عاطفی می تواند در سیکل جنسی موثر باشد

فیدبک مثبت ← فقط در زمان اوولاسیون : افزایش استروژن باعث بالا رفتن میزان LH می شود (LH باعث اوولاسیون می شود .)
دستگاه لیمبیک و عوامل عاطفی باعث اثر بر سیکل جنسی زن (و مرد) و طولانی یا کوتاه کردن آن می شود.
نوراپی نفرین اثر مثبت بر GnRH دارد (ولی جای بحث دارد).

نقش testis

(۱) اسپرماتوژنز (اثر FSH) (توسط سرتولی) (۲) تولید تستوسترون (از سلول های Leydig تحت اثر LH)

GnRH در مردان همواره ترشح pulsative دارد (ده بار در شبانه روز)

Follisthine

مهار GnRH تا زمان بلوغ؛ پس از بلوغ میزان فولیستاتین افت می کند.

ترکیب پروژستین و تستوسترون: مهار GnRH در مردان

هورمون درمانی روش درستی نیست و امروزه به دنبال دارو های اپیدرمال برای مردان هستیم. هدف دارو های جدید کاهش حرکت و کارایی اسپرم است.

تاریخچه دارو های contraceptive در زنان

۱- استفاده از استروژن : احتمال اندومتروزیس و سرطان رحم پس از مصرف آن بالا رفت

۲- سپس تصمیم بر استفاده از پروژسترون شد که پس از مصرف آن احتمال سرطان سینه افزایش یافت

۳- پس از آن high dose استروژن و پروژسترون استفاده شد ولی این درمان هم پس از مدتی منسوخ شد و پزشکان به استفاده از low dose مجموع استروژن و پروژسترون روی آوردند.

Low dose استروژن+ پروژسترون اگر برای بیش از ۷-۸ سال مصرف شود باعث سرطان اندومتر و breast می شود.

در ابتدای سیکل زنان LH,FSH هردو افزایش می یابند ولی اثر FSH در فاز فولیکولار بیشتر است.

اثر FSH بر فولیکول: ترشح استروژن از فولیکول و بزرگ تر شدن آن ← استروژن فیدبک مثبت GnRH را برای تخمک گذاری ایجاد می کند.

Kisspeptin یا metastatin

رسپتور وابسته به G pro+ فعال کردن یک آبشار درون سلولی (مثل آبشار MAP Kinase)

در مردان از یک ناحیه (هسته قوسی یا arcuate) و در زنان از دو ناحیه (هسته قوسی و هسته AVPV) تولید می شود. در کبد، تخمدان یا بیضه هم یافت می شود.

در مردان باعث ترشح پالساتیو GnRH بعد از بلوغ می شود.

در زنان چون ترشح GnRH در زمان تخمک گذاری بر خلاف سایر زمان ها پالساتیو نیست، فقط در این زمان هسته AVPV (چند ساعت قبل از تخمک گذاری) فعال شده و باعث این اتفاق می شود؛ اما در سایر زمان ها فقط هسته قوسی فعال است. ← به علت تفاوت در سیناپس های ایجاد شده (ترشح تجمعی: AVPV ترشح پالساتیو: هسته قوسی)

سیناپس های ایجاد شده بر AVPV و هسته قوسی

در هسته AVPV نورون های ترشح کننده kisspeptine همواره projection های خود را به جسم سلولی می فرستند و تولید GnRH را تحریک می کنند اما نورون های هسته قوسی فقط روی پایانه آکسونی سیناپس برقرار می کنند، فقط همان GnRH تولید شده را وادار به اگزوسیتوز می کنند.

روی نورون های ترشح کننده kisspeptin رسپتور استرادیول بیان می شود که در زنان در زمان تخمک گذاری این رسپتورها در AVPV و در سایر زمان ها در هسته قوسی بیان می شود و اثر استرادیول بر این نورون ها باعث ترشح Kisspeptin می شود. ولی در مردان این رسپتورها فقط بر هسته قوسی بیان شده و فعالیت دارند.

-آنالوگ (آگونیست) های GnRH به عنوان دارو: برای هیرسوتیسم و اندومتریوزیس و فیبروزیس، لقاح in vitro (assisted reproductive technology) و سندروم پیش از قاعدگی و خونریزی رحمی ناکارآمد.

این آنالوگ ها نیمه عمر طولانی دارند.

اگر GnRH را یکنواخت تزریق کنیم (تزریق نامنظم) باعث Infertility یا ناباروری می شود ولی اگر به صورت پالساتیو و هماهنگ با پالس های فیزیولوژیک بدن تزریق کنیم باعث profertility می شود GnRH در ایجاد یا عدم ایجاد باروری مثل شمشیر دو لبه عمل می کند.

Sex differentiation (تمایز از یک جنین تمایز نیافته به جنین نر یا ماده)

Genetic sex-gonadal sex-phenotypic sex-brain differentiation

genetic sex : اولین قدم در تمایز می باشد. XY: male XX: Female

Gonadal sex : بر اساس ژنی که روی کروموزوم Y وجود دارد گناد مذکر و اگر ژن وجود نداشته باشد، گناد مونث ایجاد می شود.

Phenotypic sex : پس از ایجاد گنادها هورمون هایی از آن ها ترشح می شود که فنوتیپ فرد را به زن یا مرد تغییر می دهد.

Brain differentiation : پس از تمایز فنوتیپی است و تفاوت های مغز زنان و مردان ناشی از همین می باشد. (مغز بزرگتر در مردان و کورتکس پره فرونتال بزرگتر در زنان)

اسپرم تنها عامل ایجاد کننده sex differentiation است

female sperm ← حاوی کروموزوم X	}
Male sperm ← حاوی کروموزوم Y	

تفاوت بین female/male sperm

کروموزوم Y کوچک تر است؛ در نتیجه اسپرم male سبک تر است و خودش را سریع تر به تخمک می رساند.

با توجه به اینکه محتوای ژنتیکی بیشتر باعث پایداری بیشتر سلول می شود، اسپرم زنانه یا female پایدار تر است و طولانی تر در واژن می ماند.

اندازه دو نوع اسپرم یکسان اما وزن آن‌ها متفاوت است.

اندازه سر اسپرم هر دو نوع یکسان است ولی اسپرم **MALE** هسته کوچکتری دارد، پس عمده قسمت سر را آکروزوم می‌سازد. در **male sperm** واکنش آکروزومال یا **oval penetration** کارآمدتر انجام می‌شود. پس حتی اگر اسپرم زنانه و مردانه با هم به تخمک برسند، اسپرم مردانه سریعتر با تخمک لقاح می‌کند.

Male sperm حداکثر تا ۲۴ ساعت در واژن باقی می‌ماند ولی **female sperm** تا ۵-۶ روز هم باقی می‌ماند یعنی برای اینکه نوزاد پسر شود **mating** باید در روز ۱۴ (پس از تخمک‌گذاری) باشد ولی برای دختر شدن، باید **mating** چند روز قبل از تخمک‌گذاری باشد.

Y sperm

- در اثر عوامل محیطی مثل **ph** بالا، دمای نامناسب و ... زودتر از بین می‌رود (چون پایداری اش کم است) پس در چنین شرایطی دخترزایی بیشتر می‌شود.
- نصف آن **pseudo aurosomal** است (یعنی کار آن را جفت دیگرش انجام می‌دهد)
- برخی ژن‌هایش در اسپرماتوزن و برخی در **sex differentiation** (مثل ژن **SRY**) موثرند.

SR Y GENE

در بازوی کوتاه کروموزوم **Y** قرار دارد. حدود ۶-۷ هفته پس از لقاح فعال می‌شود و باعث تمایز مردانه می‌شود: تولید **AMH** (از بین بردن لوله‌های مولرین) - تولید **testis determining factor** که باعث تبدیل گناد تمایزنیافته به **testis** می‌شود - تولید چهار آروماتار

AMH

از زیرشاخه‌های **TGF-B**

در زنان از گرانولوزا و در مردان از سرتولی سل‌ها ترشح می‌شود.

دو نوع رسپتور دارد (نوع ۱ و نوع ۲)

کاربرد AMH در کلینیک

شاخصی برای بررسی ذخیره تخمدانی (اولین اقدام برای بررسی ناباروری فرد اندازه‌گیری **AMH** است)

از اندازه‌گیری **AMH** و مقایسه مقدار آن در هر زمان از سیکل با مقدار طبیعی برای بررسی ناباروری استفاده می‌شود.

در زن **AMH** که از سلول‌های گرانولوزا ترشح می‌شود میزان فولیکول‌های پره آنترال را نشان می‌دهد. اگر **4-5 ng/ml** باشد نرمال است.

کمترین میزان **AMH** در زنان پس از تخمک‌گذاری است، به علت آزاد شدن تخمک و افت ترشح آن که دیگر فولیکول‌های بزرگ با لایه گرانولوزای بسیار وجود ندارد.

در مردان کاهش **AMH** مربوط به کاهش عملکرد سرتولی سل‌هاست ولی ارتباط چندانی با ناباروری ندارد.

AMH در مردان باعث نزول بیضه‌ها و مقدار بیش از حد آن باعث کاهش بلوغ می‌شود. سنجیدن آن در مردان شاخصی برای ارزیابی ناباروری نیست اما برای بررسی عملکرد سرتولی سل‌ها استفاده می‌شود.

کمبود AMH در زنان در حالت کلی به معنی primary gonadal deficiency است، یعنی نقص در تخمدان است و نیاز به بررسی هیپوفیز و ... نداریم.

SRY

ایجاد SF1، باعث تولید بیضه‌ها می‌شود و بیضه‌ها پس از تولید با اثر تستوسترون به درون SCROTUM نزول می‌کنند ولی در زنان چون SRY نداریم، DAX1 بیان شده و به سمت دستگاه تناسلی زنانه تمایز می‌یابد.

؟؟سوال: SEX DIFFERENTIATION در چه زمانی رخ می‌دهد؟

گنادها از genital ridge ایجاد می‌شوند، در هفته ۷-۸ اگر ژنوتیپ XY باشد، گناد به بیضه تبدیل می‌شود (مدولای گناد گسترش می‌یابد) اما اگر SRY وجود نداشته باشد در هفته ۹ کورتکس گناد گسترش می‌یابد و تخمدان را ایجاد می‌کند.

در ابتدا گمان می‌شد که تستوسترون مسئول ایجاد تمام EXTERNAL GENITALIA و INTERNAL در مرد است اما امروزه به این نتیجه رسیده اند که علاوه بر تستوسترون عوامل دیگری نیز نظیر SRY GENE و SF1 هم موثرند.

در حضور کروموزوم Y لوله های ولفین تکامل پیدا می‌کنند و گناد تبدیل به بیضه می‌شود. ولی در عدم حضور آن لوله های ولفین از بین رفته و مولرین ها تکامل می‌یابند و گناد تبدیل به تخمدان می‌شود.

مراحل آزمایش

ابتدا گناد های تمایز نیافته و مجاری مولرین و ولفین داریم.

(الف) از بین بردن گناد های تمایز نیافته: با سزارین گناد های جنینی را خارج می‌کنیم و سپس جنین را به رحم مادر بر می‌گردانیم. نتیجه: نوزاد گنای و مجرای ولفین ندارد ولی مجاری مولرین باقی ماندند. (مجاری ولفین مستعد از بین رفتن هستند و در عدم حضور گناد تحلیل می‌روند).

(ب) برداشتن یکی از گناد های چپ یا راست در جنس مذکر:

دقت شود که گنادها موضعی عمل می‌کنند و یعنی گناد سمت راست دستگاه تناسلی همان طرف را می‌سازد. نتیجه: در سمتی که گناد نداریم فقط مولرین باقی می‌ماند ولی در سمت دیگر چون مذکر است هم بیضه و هم مجرای ولفین داریم ولی مولرین به علت مذکر بودن از بین می‌رود.

(ج) ایمپلنت کردن یک بیضه به یک سمت جنین مونث: در سمت کشت شده بیضه با ترشح AMH لوله های مولرین را حذف کرده و ولف باقی می‌ماند ولی تخمدان همچنان وجود دارد ولی در سمت دیگر تخمدان و مولرین داریم.

(د) تزریق تستوسترون به یک سمت جنین ماده: ایجاد لوله های ولفین در جنین در حالی که لوله های مولرین هم باقی می‌ماند. تستوسترون در نتیجه فقط INTERNAL genitalia در مردان را می‌سازد.

تستوسترون: ایجاد INTERNAL GENITAL

AMH: از بین بردن لوله‌های مولرین

در هفته ۷ تمایز اندام جنسی مردانه اتفاق می افتد ولی جنین XX تا هفته ۹ صبر می کند و اگر ژن SRY نداشت شروع به ساخت اندام جنسی زنانه می کند. (تمام ساختارهای تولیدمثلی زنان (EXTERNAL GENITALIA و INTERNAL) و خصوصیات ثانویه جنسی و مغز زنانه توسط استروژن ساخته می شوند)

تستوسترون در اثر تحریک hCG جنینی در ابتدا از بیضه ها ترشح می شود.

دی هیدرو تستوسترون

تستوسترون توسط ۵-آلفا ردوکتاز در بسیاری از بافت های اطراف در هیدرو تستوسترون را می سازد که سبب تولید اکسرنال ژنیتال، خصوصیات ثانویه مردانه و تمایز مغز مردانه می شود.

انروژن ها

افزایش طول انگشت رینگ در مردان (در زنان طول انگشت RING و INDEX تقریباً یکسان است ولی در مردان نه)

سیستم عصبی و قلبی و کلیوی و ... در زن و مرد مشابه است.

شباهت های زن و مرد: تعداد کروموزوم ها – هر دو گناد دارند که هم استروژن و هم اندروژن ترشح می کند. در هر دو جنس اکسی توسین و پرولاکتین ترشح می شود. ثر زنان اکسی توسین برای زایمان واژینال می باشد ولی در مردان در زمان جراحی و خونریزی و استرس و آسیب افزایش می یابد و درافزایش رفتار و mood نیز موثر است و در سربازان زخمی برای ترمیم زخم و بهبود حال عمومی اکسی توسین بالا است.

دمای بدن در هر دو جنس تقریباً یکسان است ولی در زنان در فاز لوتئال به علت پروژسترون ۰.۵ درجه دما بالاتر است. در گذشته از اندازه گیری دمای بدن برای یافتن contraceptive استفاده می کردند: دمای بدن زنان را در چند ماه سنجیده و سپس میانگین آنرا محاسبه می کردند و بر اساس آن میانگین و مقایسه دمای بدن زنان در زمان های مختلف می توانستند فاز لوتئال و زمان اوولاسیون را تعیین کنند و از آن به عنوان یک contraceptive استفاده کنند ولی خیلی دقیق نیست.

در هر دو جنس پرولاکتین وجود دارد ولی میزان آن متفاوت است.

هر دو ADRENAL CORTEX دارند. ریسک ابتلا به دیابت، سرطان و .. در هر دو جنس وجود دارد اما میزان آن متفاوت است.

پرولاکتین

زنان pregnant و شیرده < زنان غیر باردار < مردان

تفاوت ها

در مردان همواره اشیپرمتوژنز هست ولی با افزایش سن افت می کند (به صفر نمی رسد) ولی در زنان پس از menopause دیگر فولیکولوژنز و باروری نداریم و صفر است.

ترشح GnRH در مردان: pulsative < non-cyclic

ترشح GnRH در زنان: هم cyclic و هم pulsative

در هر دو جنس افت عملکرد گنادها با افزایش سن ولی در زنان توقف سیکل داریم در مردان نداریم.

در زمان تولد نوزاد پسر نسبت به آسیب، مثل هیپوکسی، شکننده تر است. در زمان تولد دختران **alert** تر هستند. روحیه زنان درخواست کمک از دیگران در انجام کاری ولی مردان می خواهند خودشان کارشان را انجام دهند. این ناشی از تمایز **brain** است که تحت تاثیر تستوسترون است.

ناهنجاری ها

۱. کروموزومی اوتوزوم

سندروم داون (تریزومی ۲۱) و ادوارد (تریزومی ۱۸)

اختلال در **sexual function**، اما اسپرم ها مشکلی ندارد و اگر بخواهند می توانند باردار شوند. (میزان **RBC** و هماتوکریت در مردان ۲۰ درصد بیشتر از زنان می باشد که به علت تستوسترون می باشد. میزان کل سلول های خونی **WBC** و پلاکت نیز در مردان بالاتر است. در زنان جسم بار دیده می شود. خودکشی کامل و موفق در مردان بیشتر ولی اقدام به خودکشی در زنان بیشتر است. به علت تستوسترون بافت عضلانی و استخوانی مردان بیشتر است. آستانه اتونومیک و سمپاتیک در زنان کمتر است و زنان درد را زودتر احساس می کنند.)

کلاین فلتر (**XXY**، جنسیت: **male**)

بخواهند می توانند باردار شوند. تستوسترون به علت افزایش آروماتاز کم، آرومازو استروژن بالاست.

سندروم ترنر (مونوزومی **X**)

infertile به صورت ۱۰۰٪

ابرمد (**super male**، **XY**)

aggression به علت تستوسترون بالا، **antisocial**، قد بلند

(میزان تستوسترون باید همواره در محدوده نرمال باشد. اگر کمتر شود افسردگی و اگر بیشتر شود عصبانیت و **aggression** رخ می دهد.)

ابرزن (**super female**، **XXX**): قد بلند، **antisocial**، می توانند بارور شوند اما به طور فیزیولوژیک نابارورند

در همه ی بیماری های اوتوزومال، افراد به طور فیزیولوژیک **infertile** هستند اما در برخی از آن ها با روش هایی مثل **IVF** امکان باروری وجود دارد.

۲. مشکل هورمون

هرمافرودیت های **true** و **false**

Intersexual یا **transsexual** (**true hermaphroditism**):

هر دو جنس را دارند. **Ovary** دارند و **testies** یا نزول کرده اند یا نه.

مورفولوژی: یک **penis** کوچک، ممکن است یک شیار برای عبور سرویکس داشته باشند.

Pseudohermaphroditism: تفاوت ژنوتیپ و فنوتیپ.

در کاذب مثلاً فرد XY است اما فنوتیپ زنانه دارد ، به علاوه چون XY است و ترشحات اندروژنی مردانه دارد ، تمایلات مردانه هم بعد از بلوغ پیدا می کنند اما قبل از بلوغ گمان می شود فرد کاملاً female است : حالت male pseudo hermaphrodite

عوامل ایجاد کننده male pseudo hermaphroditism

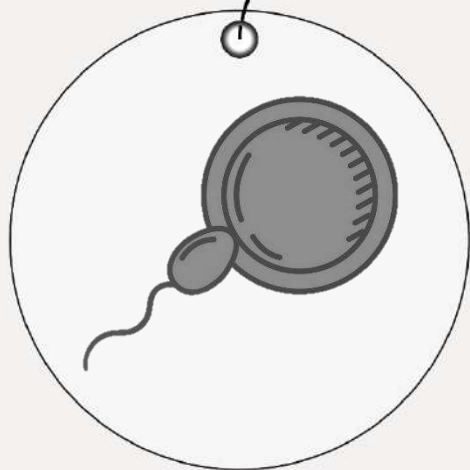
- (۱) نقص در α -5 ردوکتاز
 - (۲) مقاومت به اندروژن و عدم حساسیت رسپتور به اندروژن
 - (۳) کم بودن α -5 هیدروکسیلاز (این آنزیم در تبدیل پرگنونولون به پروژسترون موثر است)
 - (۴) CAH یا congenital adrenal hyperplasia یا افزایش فعالیت غده یا بخشی از غده ← در حالتی که فعالیت بخشی از غده و آنزیم هایش افزایش یابد فقط میزان آلدوسترون در خون بالا می رود (نمی تواند تستوسترون و کورتیزول را بالا ببرد ، در این حالت چون فقط فعالیت بخشی از غده افزایش یافته ایجاد male pseudo hermaphroditism می کند .
- Female pseudo hermaphroditism : ژنوتیپ فرد XX است ولی فنوتیپ male دارد و بعد از بلوغ برخی صفات ثانویه زنانه را هم بروز می دهد .

عوامل ایجاد کننده

مصرف بیش از حد کورتیزول و کورتون ، فعالیت بیش از حد آدرنال و گاهی هم درمان جنین با آندروژن ها

در pseudo hermaphroditism male حساسیت افراد به آندروژن به صورت partial افت کرده و در صورت تزریق میزان بالاتری از آندروژن پاسخ به آن ایجاد می شود.

BR09



تاریخ

یکشنبه ۹۸/۴/۲۳

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (دستگاه تولیدمثل مرد)

تعداد صفحات

۱۰

استاد

دکتر اصحابی

اعضای گروه

- مهدیه لطفی نژاد
- زهرا صادقی
- محمد مهدی مولایی
- علیرضا ملکوتی خواه



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96



aidin.sh1377@gmail.com

دستگاه تولیدمثل مرد

از نظر آناتومیک، سیستم تولیدمثل مردانه از testis شروع شده و به penis ختم می‌شود. در طول این مسیر لوله‌ای شکل ارگان‌ها ضمیمه‌ای اضافه می‌شوند. شامل پروستات، پیازی میزراهی، seminal vesicles.

این مسیر از تستیس شروع شده و به اپی دیدیم رسیده سپس به وازادفران وصل می‌شود که وازادفران دور مثنه می‌چرخد و پشت مثنه برآمدگی به نام Ampulla of vas deferens ایجاد می‌کند که در کنار این برآمدگی seminal vesicle ترشحات خود را اضافه می‌کند (این غده نیز در اطراف Ampulla قرار دارد) و لوله انتهایی وارد پروستات می‌شود و ejaculatory duct نام دارد و وقتی ملحق می‌شود به لوله‌ای که از مثنه می‌آید به آن urethra می‌گویند. که هم ادرار و semen را منتقل می‌کند که دو حالت internal و external دارد (بر اساس محل قرارگیری) external urethra از بدن خارج می‌شود. درست وقتی که از ناحیه پروستات می‌گذریم غده خیلی کوچکی به اندازه نخود به مسیر اضافه می‌شود که به آن bulbourethral یا کوپفر می‌گوییم.

در داخل testis قرار است spermatogenesis رخ دهد که این فرایند را هورمون‌هایی داخل تستیس ایجاد کند.

اسپرم در داخل لوله‌های پیچ خورده seminiferous ساخته می‌شود. در داخل testis سیتوم‌هایی وجود دارد که هر testis را به ۳۰۰ لوبول تقسیم می‌کند و در داخل هر لوبول هم ۳ - ۱ لوله seminiferous وجود دارد که داخل آن‌ها نیز سلول‌های زایا و سلول‌هایی محافظ به نام sertoli وجود دارد. (که اگر این سلول نباشد فرد ممکن است شانس باروری را از دست بدهد) و هم چنین سلول‌های دیگری نیز وجود دارند که هورمون می‌سازند و نامشان leydig است.

بیضه‌ها

لایه پیوندی محکمی اطراف testis وجود دارد به نام tunica vaginalis که اگر آن‌ها را باز کنیم به کپسول پیوندی می‌رسیم که لوله‌های سمینیفروس را در بر می‌گیرند و به آن tunica albuginea می‌گویند و در لایه‌های آن‌ها سیتاها و در نتیجه لوله سمی نفروس را داریم. (هر دو لایه مذکور از جنس بافت پیوندی هستند)

در طی دوران جنینی سلول‌هایی به نام primordial germ cell (سلول زایای اولیه برای اسپرم) وجود دارد که به ناحیه testis در حضور تستسترون مهاجرت می‌کنند.

همان طور که گفتیم HCG باعث می‌شود ترشح تسترون در مردان افزایش پیدا کند. تستسترون باعث می‌شود که testis ایجاد شود و سلول زایا نیز به سمتش مهاجرت کند.

در داخل testis (داخل لوله‌های seminiferous) اینها تحت عنوان اسپرماتوگونی ذخیره می‌شوند. یک یا دو لایه در اطراف لوله‌های سمینیفروس سلول اسپرماتوگونی قرار دارند و وقتی سیگنال به آن‌ها وارد می‌شود و قرار است تقسیم میوزی را شروع کنند به سمت جلو حرکت می‌کنند و در طی این حرکت تکامل یافته می‌شوند و اسپرم که دارای سر، دم و ناحیه میانی است وارد لومن لوله سمینیفروس شده و آزاد شده و حرکت می‌کند (به اسپرمی که وارد لومن می‌شود اسپرماتوزوا می‌گویند).

در داخل لوله seminiferous سلول sertoli وجود دارد که ۳ کار اصلی در بدن انجام می‌دهد:

(۱) طی تبدیل اسپرماتوگونی به اسپرماتوزو (خیلی سیتوزول و Pr و ER و ... از دست می‌دهد که این محصولات را سرتولی را فاگوسیتوز می‌کند) در برخی موارد دیده شده که در صورت ناکارآمد بودن سرتولی‌ها اسپرماتوگونی‌ها درون لجن زاری از این مواد زائد گیر می‌کنند و نمی‌توانند حرکت کنند و سیگنال دریافت کنند.

(۲) ایجاد سد خونی ← اهمیت این سد: سلول های spermatogonia قبل از سد قرار دارند و هر وقت بخواهند میوز انجام دهند این سد باز شده و تعدادی از آن‌ها وارد seminiferous می‌شوند و بعد دوباره بسته می‌شود این باعث می‌شود همیشه تعدادی spermatogonia باقی بماند و در نتیجه در جنس مذکر همیشه توانایی تولید سلول اسپرم وجود دارد. (یعنی اجازه نمی‌دهد تمام اسپرماتوگونی‌ها به علت ارسال تمام شوند).

(۳) تولید برخی مواد: (۱) AMH (mullerain inhibiting substance) (نقش آن در زمان جنینی مهم است) و (۲) inhibin (مهار کل محور HPG) و (۳) ABP (Androgen Binding Pr) چون هورمون جنسی برای انتقال حتما باید به ماده دیگر باند شود چون استروئیدی است. تستسترون هم باید بایند شود.

(۴) وجود آنزیم آروماتاز در سلول سرتولی

✓ نکته: تستسترون به ۳ ماده باند می‌شود: (۱) ABP (در داخل testis (نه گردش خون) غلظت آن را ثابت نگه می‌دارد تا اسپرماتوز را تحریک می‌کند و اگر غلظتش بالا رود وارد جریان خون می‌شود. (۲) آلبومین و (۳) بتاگلوبولین‌ها که در داخل خون به آن متصل می‌شود.

اگر سلول sertoli نباشد صد در صد اسپرماتوژنز مختل می‌شود. (ناکارآمد یا کم بودن اسپرم‌ها) سلول‌های sertoli بسیار حساس و non replicating هستند در دوران جنینی تعدادی از اسپرماتوگونی‌ها به سرتولی تبدیل می‌شوند و دیگر همان تعداد باقی می‌مانند. توانایی تکثیر ندارد و به اشعه، گرما، آسیب فیزیکی و توکسین و ... بسیار حساس‌اند بنابراین حتما باید از این سلول‌ها محافظت شود.

سلول leydig

سلول دیگری در بین لوله‌های seminiferous وجود دارد. (سلول خونی و بافت پیوندی شامل فیبروپلاست و ... که قطعا وجود دارند) اما سلول مهمی وجود دارد به نام لیدیگ «leydig» که تولید تستوسترون را به عهده دارد. این هورمون وارد لوله‌های لومن شده و سلول سرتولی تحریک شده و اسپرماتوژنز شروع می‌شود. (از اطراف اسپرماتوگونی‌ها شروع به انجام میوز I و II می‌کنند و اسپرماتوزو در داخل لومن آزاد می‌شود).

در داخل لومن اسپرماتوزانها با انقباض سلول مایونید اطرافش حرکت می‌کند تا در نهایت به اپی دیدیم برسد. اسپرماتوزو (توانایی حرکت ندارد) وارد ناحیه‌ای به نام rete testis می‌شود (گشاد شدگی سمی نیفروس) و کم کم وارد مجرای وبران و سر اپی دیدیم می‌شود.

اپی دیدیم

اپی دیدیم ۳ ناحیه سر و بادی و دم دارد. از ناحیه سر که وارد می‌شوند شروع به تمایز و develop می‌کنند و در نهایت یک اسپرم بالغ با توانایی حرکت دم اپی دیدیم وارد مجرای وازدفران می‌شود.

اگر ejaculation داشته باشیم اسپرم در اپی دیدیم ۲۴ - ۱۸ ساعت باقی می‌ماند. اگر ejaculation وجود نداشته باشد در ناحیه rete testis و بیشتر خود اپی دیدیم و وازدفران اسپرم ۹ - ۶ ماه ذخیره می‌شود.

در اپی دیدیم ۲ عامل اصلی هست که تغییرات اسپرمی را ایجاد می‌کند:

(۱) توانایی حرکت (سانتریول‌های درون اسپرم حرکت مستقیم را داشته باشند) حرکت اسپرم نباید پراکنده باشد باید با یک سرعت ثابت رو به جلو و مستقیم باشد.

البته inhibitory protein را به آن اضافه می‌کنند (چون حرکت کردن انرژی زیاد صرف می‌کند و ممکن است تا مدت‌ها ejaculation صورت نگیرد و این اسپرم کارا نباشد) تا اسپرم بدون فعالیت باقی بماند، تا زمانی که ejaculation اتفاق بیفتد و اسپرم وارد female internal genitalia شود. در این جا به صورت بالقوه توانایی حرکت را دارند و پروتئین مذکور بعد از ورود به دستگاه تناسلی زن بیشتر می‌شود و بعد از آن اسپرم شروع به حرکت می‌کند.

✓ نکته: طول اپی دیدیم حدود 6m است.

در آزمایشگاه برای شمارش تعداد اسپرم‌های یک حیوان از دم اپی دیدیم نمونه می‌گیریم چون بالغ‌ترین حالت اسپرم است.

مجرای دفران

اسپرم وارد وازودفران می‌شود و مثانه را در زده و پشت آن ناحیه Ampulla of vas deferens را ایجاد می‌کند. این آمپولا به یک جفت غده ضمیمه به نام seminal vesicle منتهی می‌شد (که محتویات خود را به این ناحیه تخلیه می‌کند) مایع منی وارد پروستات شده و در داخل آن ejaculatory duct را ساخته وقتی از طریق سوراخی با مثانه یکی شود internal urethra را می‌سازد. بعد از خروج از پروستات غده bulbo urethral هم ترشحات خود را (در حد چند درصد) به آن تخلیه می‌کند.

Semen: محتویات اسیدی و موکوسی که وازودفران ترشح می‌کند. بیش از ۵۰٪ مایع منی از seminal vesicle است.

• urethra ادرار و semen را از internal genitalia به سمت external genitalia هدایت می‌کند.

Sterilization روشی است که ۹۰ سال است کشف شده (بستن ناحیه وازودفران): با ایجاد شیار به وسیله اسکالپل base وازودفران را پیدا کرده و می‌بندند.

در زنان خیلی تهاجمی است و باید لوله‌های fallopian tube بسته شود که مسلماً روشی invasive است.

بررسی فیزیولوژی spermatogenesis

در طول بلوغ فاکتور مهاری از روی GnRH برداشته شده و LH و FSH ترشح شده و سپس تستسترون از سلول leydig وارد سرتولی شده و اسپرماتوژنز شروع می‌شود.

این فرایند ۷۵ - ۷۰ روز طول می‌کشد (از زمان عبور اسپرماتوگونی از سد testis و ورود به لومن)

اسپرماتوگونی تقسیم می‌شود: اولین تقسیم میتوز است که به ۲ نوع A و B تقسیم می‌شود. نوع B اسپرماتوژنز را شروع کرده و نوع A به عنوان اسپرماتوگونی ذخیره باقی می‌ماند. به همین علت همواره در testis اسپرماتوگونی وجود دارد و جنس مذکر تا پایان عمر توانایی اسپرماتوژنز دارد.

اسپرماتوگونی دختر شروع به تقسیم میوزی می‌کند. اسپرماتویست اولیه به اسپرماتویست ثانویه تبدیل می‌شود. اسپرماتویست ثانویه تقسیم میوز II را شروع می‌کند و اسپرماتید را تشکیل می‌دهد. اسپرماتیدها از لحاظ ژنتیکی دقیقاً مشابه اسپرماتوزوها یا اسپرم‌ها هستند ولی از لحاظ شکل متفاوت‌اند. Differentiation صورت می‌گیرد و اسپرماتوزوا تولید می‌شود.

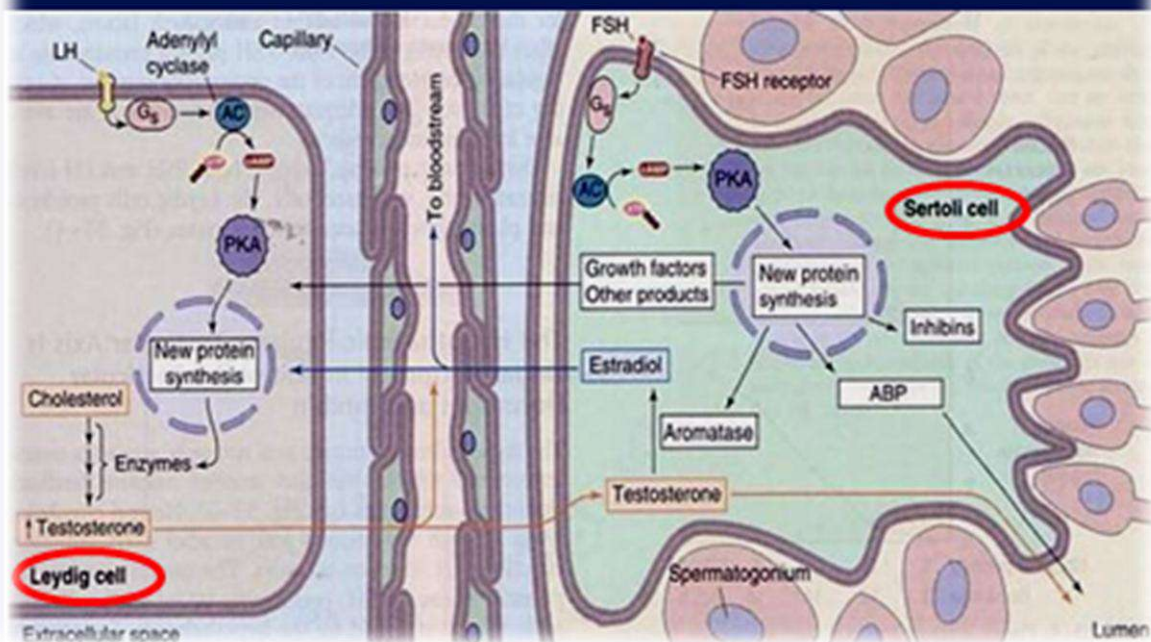
در طی تمایز اسپرم تغییراتی رخ می‌دهد:

- (۱) شبکه ER از بین می‌رود
 - (۲) هسته متراکم می‌شود (برخی اجزای هسته از شدت تراکم به سیتوزول می‌رود).
 - (۳) Arrangement میتوکندریایی و میکروتوبولی داریم. میتوکندریاها در ناحیه میانی قرار می‌گیرند و میکروتوبول‌ها در دم قرار می‌گیرند.
 - (۴) سیتوزول کم شده
 - (۵) ریبوزوم و میکروارگانل‌ها کم می‌شود
 - (۶) Acrosome حاوی آنزیم‌هایی است که قرار است غشای تخمک (زونا پلاسیدا و ...) را تجزیه کند آکروزوم باقی مانده دستگاه گلژی است. مواد را در داخل خود نگه می‌دارد تا واکنش آکروزومی انجام شود.
- اسپرمی که داخل لومن سمینیفروس ایجاد می‌شود تاژک دارد ولی نمی‌تواند حرکت کند که این توانایی در اپی دیدیم به دست می‌آید.

هورمون‌هایی که در این فرایند نقش دارد:

- GnRH فعال شده و گنادوتروپ‌ها (LH و FSH) را فعال می‌کند.
- LH روی Leydig اثر کرده و محرک ترشح تستوسترون است.
- FSH روی سلول Sertoli اثر می‌گذارد (گیرنده FSH شخصا روی سرتولی است)
- استروژن هورمونی که سرتولی ترشح می‌کند و با همین مقدار بسیار کم اثر بر سلول Leydig می‌گذارد و باعث افزایش ترشح تستوسترون می‌شود. (تستوسترون overproduction)
- GH (Growth Hormone) برای هر تقسیم میتوزی و رشد نیاز است.

Two cells interaction



مکانیسم داخل سلولی این اسلاید برای استاد اهمیت دارد.

ارتباط سلول سرتولی و لیدیگ: سلول leydig فقط رسپتورها برای LH دارد.

سلول سرتولی فقط رسپتور FSH دارد.

تستسترون ترشح شده از leydig وارد سلول سرتولی می‌شود.

در داخل سرتولی آنزیم آروماتاز وجود دارد که تستسترون را به استرادیول تبدیل کرده و این استرادیول به leydig برمی‌گردد و منجر به ترشح تستوسترون بیشتر می‌شود. یعنی اسپرماتوژنز را به سمت جلو هل می‌دهد. Over-activation آنزیم آروماتاز منجر به feminization می‌شود. و فعالیت کمتر آن نیز منجر به کاهش اسپرماتوژنز می‌شود که هر دو حالت خیلی شایعند. و باعث عوض شدن سیکل هورمونی در آقایان می‌شود.

اسپرم سر، ناحیه میانی و دم دارد. در سر هسته و اکروزوم، در ناحیه میانی میتوکندری و در دم میکروتوبول‌ها هستند (۹ جفت میکروتوبول در ciliaها وجود دارد) که به وسیله داینثین شروع به حرکت کردن می‌کنند بیماری‌هایی هستند که باعث می‌شوند بازوهای داینثین نتوانند به هم وصل شوند و میکروتوبول‌ها حرکت کنند. که ۲ نوع وابسته به ژن و اکتسابی دارند در نتیجه هر جا که cilia داشته باشیم (سیستم تنفسی، گوارشی، تولیدمثلی) ciliaها functional نباشند.

حرکت اسپرم باید دورانی باشد و رو به جلو در آزمایشگاه بررسی می‌شود که اسپرمها motile هستند یا نه و اگر هستند این حرکت progressive (رو به جلو) هست یا نه. هر دو فاکتور درصد بندی می‌شوند تا در نهایت قدرت باروری فرد تعیین شود.

مهم ترین چیزی که غدد سمینال وزیکل ترشح می‌کنند فروکتوز می‌باشد. هم چنین سیتریک اسید و فیبرینوژن ها، یعنی در واقع آنزیم‌های clotting را به سیمن اضافه می‌کند. پس به راحتی با آنالیز قسمتی از سمن حتی اگر آنالیز شیمیایی هم نکنیم، با آنالیز مورفولوژی آن اگر clotting آن بیشتر یا کمتر از حالت نورمال باشد سریعاً می‌توانیم آن را به سمینال وزیکل نسبت دهیم.

غده پروستات مایع سمین را قلیایی می‌کند زیرا این مایع به شدت اسیدی است. زیرا از وازودفران یک مقدار اسیدیته به آن اضافی می‌شود. (از موکوس). همچنین این اسیدیته به دلیل متابولیسم اسپرم‌ها نیز هست. همچنین غده سمینال وزیکل هم اسید سیتریک را اضافه می‌کند. (پروستات pH این مایع را به بیشتر از ۷ افزایش می‌دهد). همچنین در Urethra هم pH کم می‌شود پس قلیایی شدن مایع سمین توسط پروستات با علت می‌شود اسیدیته به وجود آمده هنگام عبور از Urethra هم روی آن‌ها اثر نگذارد و حتی بعد از آن که وارد Internal vagina از جنس مونث می‌شود. که pH در آنجا ممکن است حتی به ۳/۵ نیز برسد پس pH قلیایی حاصل از پروستات باید توانایی مقابله با تمام این‌ها را داشته باشد.

کار دیگر پروستات ایجاد آنزیم‌های lysis هست پس مایع سمین هم حاوی آنزیم‌های Clotting و هم آنزیم‌های lysis هست lysis enzyme یا همان پروفیبرینولایزین‌ها از پروستات ترشح می‌شوند. ماده مهم دیگری که پروستات ترشح می‌کند یون Ca^{2+} است و این یون در واکنش آکروزومی و آگروسیتوز خیلی اهمیت دارد.

سمینال وزیکل ۶۰٪ مایع منی را می‌سازد و پروستات ۳۵-۳۰٪ آن را.

کاربرد پروفیبرینولایزین‌ها: بعد از ایجاد clotting، مایع منی در داخل Vagina توسط این آنزیم‌ها لیز می‌شود تا اسپرم‌ها از داخل سرویکس به لوله فالوپ برسند.

غده سوم، غده بولبئورترال هست. که در حدود ۵٪ مایع منی را می‌سازد. تولید ماده قلیایی دارد ولی چون فقط ۵٪ هست فقط برای ناحیه Urethra خارجی به کار می‌آید. پس مشخصه خاصی را به مایع سمین نمی‌دهد. پس با آنالیز مایع سمین می‌توانیم به کم کاری یا پرکاری پروستات و سمینال مندیکل پی ببریم.

غده پروستات باعث ایجاد ظاهر شیربرنگ در مایع سمین می‌شود. مایع سمین برای اینکه توانایی باروری داشته باشد نیاز دارد تا حجم آن، غلظت و تعداد اسپرم‌های آن در یک محدوده خاصی باشد که اعداد نیازی به حفظ کردن ندارند.

وقتی اسپرم طی فرایند **ejaculation** از بدن خارج شد و وارد **Vagina** شد فرایندهایی و آغاز می‌کند.

اولین واکنش آن **Capacitation** هست که داخل **internal vagina** انجام می‌شود. مراحل **capacitation** پشت سرهم و در حین حرکت اسپرم به سمت لوله فالوپ انجام می‌شود.

(مرحله اول): نشسته شدن **inhibitory protein**هایی که در اپی دیدیم و آن‌ها اضافه شد. (مایعی که داخل واژن هست این پروتئین‌ها را می‌شوید) و دیگر اسپرم توانایی حرکت را کسب می‌کند و به سمت جلو حرکت می‌کند. هنگام حرکت به جلو فشار زیادی روی ناحیه سر اسپرم هست و کلستریولی که (مرحله دوم) رو غشا هست و قوام سر غشا را تامین می‌کند از ناحیه سر اسپرم جدا می‌شود و نشسته می‌شود.

پس غشای اسپرم نازک می‌شود. پس یون‌های مثل Ca^{2+} می‌توانند وارد سر اسپرم شوند کلسیم نیز به آگروسیتوز کمک می‌کند. پس به محض اینکه اسپرم نزدیک ناحیه **zona Pellucida** شد کلسیم وارد می‌شود و واکنش آکروزومی اتفاق می‌افتد. و آکروزوم‌ها از ناحیه سراسپرم خارج می‌شوند. مجموع این سه مرحله (مرحله سوم) **Capacitation** (ظرفیت‌یابی) نام دارد و از زمانی است که اسپرم وارد واژن می‌شود و تا زمانی که تخمک را ملاقات می‌کند ادامه دارد.

نحوه انجام واکنش آکروزومی

قرار است آگروسیتوز صورت بگیرد یک سری مولکول از **Zone pellucida** شروع می‌کنند به تحریک آگروسیتوز، کلسیم وارد می‌شود محتویات آکروزوم خارج می‌شوند. خود آکروزوم ایجاد می‌شود و وارد ناحیه غشای تخمک می‌شود و به غشای تخمک نفوذ می‌کند به نحوی که سوراخی ایجاد می‌شود و از آن اسپرم هسته خودش را وارد سیتوزول تخمک می‌کند و در هسته با هم لقاح پیدا می‌کنند. (میکروتوبول‌ها آکروزوم را پیش ببرند)

؟؟سوال: چگونه است که چند اسپرم همزمان وارد تخمک نمی‌شوند؟

به محض اینکه اولین اسپرم وارد تخمک شد سایر قسمت‌های تخمک سفت می‌شود (غشایی دور آن ایجاد می‌شود که توسط وزیکول‌های حاوی کلسیم ایجاد می‌شود که بسیار مقاوم هست به تمام آنزیم‌هایی که آکروزوم دارد).

عملکرد هورمون‌ها (Androstenedione)

دی هیدروتسترون، آندروستندیون، آندروسویون سولفات، دئیدرواپی آندروستون چند دسته از هورمون‌های مردانه هستند.

مشخص ترین آن‌ها تستوسترون، دی هیدروتستوسترون و آندروستین هستند این‌ها هورمون‌های مردانه یا آنتروژن‌ها شناخته می‌شوند. (Masculinizing hormones)

تستوسترون در بیشتر بافت‌ها به دی هیدروتستوسترون تبدیل می‌شود که دی هیدروتستوسترون ۱۰ برابر قوی تر از تستوسترون هست. تستوسترون توسط سلول‌های (Leydig) لیدیگ ساخته می‌شوند.

در چند مرحله: یکی در مرحله جنینی تولید می‌شود که اینترنال ژنیتال‌ها را در دوران جنینی ایجاد می‌کند. مقدار دیگری تستوسترون نیز در دوران بلوغ تولید می‌شود. یک مقدار هم بعد از تولد تا ۶-۵ ماهگی تولید می‌شود ولی بعد دوباره مقدارش کم می‌شود. (در بلوغ زیاد می‌شود)

سلول‌های لیدینگ برخلاف سلول‌های سرتولی که non-replicating هستند و sensitive این‌ها اصلاً sensitive نیستند. یعنی در تمام موارد، مانند گرما، اشعه این‌ها می‌توانند باز عملکردی باشند و تستوسترون را تولید کنند. پس اگر فردی در کودکی تصادف کند یا در معرض گرمای شدید قرار گیرد سلول‌های سرتولی دچار آسیب می‌شوند و اسپرماتوژنز مختل می‌شود (کم می‌شود) ولی سلول‌های لیدینگ آن همچنان تستوسترون را ترشح می‌کنند. این فرد از نظر عملکرد بیضه‌ها نازاست ولی از نظر موفولوژیک مرد محسوب می‌شود، چون سلول‌های لیدینگ همچنان دارند به صورت نرمال تستوسترون را ترشح می‌کنند. تا زمانی که فرد وارد دوران باروری می‌شود و متوجه می‌شود به صورت فیزیولوژیک نمی‌تواند بارور باشد.

آندروژن‌ها میزان بافت، ماهیچه ای بدن را نیز افزایش می‌دهند. در طی زمان نیز مقداری آندروژن تولید می‌شود و طی تحقیقات این آندروژن تأثیر خاصی جز افزایش رویش مو در ناحیه آگزیلاری و Public ندارد.

هر چقدر تستوسترون زیادتر تولید شود به همان اندازه ما افزایش اسپرماتوژنز را خواهیم داشت و بعد از ۵۰ سالگی تولید تستوسترون کم می‌شود. تا حدی که در سن ۸۰ سالگی مقدار آن نصف مقداری است که در ۳۰ سالگی تولید می‌شده است. (بازهم اسپرماتوژنز روی می‌دهد ولی کمتر) تستوسترون ریتم دیوزنال دارد (و البته به شبانه روز). در صبح در کمترین مقدار خودش قرار دارد (افراد جوان) و در شب بیشترین مقدار. ولی در افراد پیر این ریتم دیورنال دیده نمی‌شود (در صبح به بیشترین مقدار و در شب به کمترین مقدار خود می‌رسد).

تستوسترون چون استروئید است در خون توسط پروتئینی باید حمل شود مانند آلبومین و بتاگلوبولین‌ها و قبل از رسیدن به اندامها، قسمت عمودی آن به دی هیدروتستوسترون تبدیل می‌شود. تستوسترونی که قرار است تجزیه شود معمولاً به کبد می‌رود. در آنجا تجزیه می‌شود سپس کثروگه شده و به آندروستون یا دهیدروآندروستون تبدیل می‌شود و بعد وارد کلیه می‌شود و از بدن خارج می‌شود یا از طریق مدفوع از بدن خارج می‌شود.

در یک آزمایش روی موش‌ها متوجه شدند که اگر تستوسترون به نوزاد موش‌ها شود و این موش‌هایی که تستوسترون دریافت کردند. بچه دار شوند حتی اگر ژنتیکی Fante باشند ولی باز هم اندام جنسی مردانه دارند.

در آزمایشی دیگر بیضه‌ها را از infantها برداشتند در حیوانات و مشاهده شد که این جنین‌ها تبدیل به جنس ماده شدند.

این آزمایش‌ها نشان می‌دهد سکس هورمون تراپی چه نقش مهمی را در سیستم تولید مثلی در دوران جنینی ایفا می‌کند.

نقش مهم دیگر تستوسترون این است که باعث می‌شود testis وارد اسکروتوم شود (در سه ماهه آخر جنینی) یعنی باعث می‌شود بیضه‌ها از شکم به داخل اسکروتوم نزول کنند. که اگر testis نتواند تستوسترون ترشح کند، این نزول صورت نمی‌گیرد و نهان بیضگی ایجاد می‌شود.

عملکردهای محیطی دیگر تستوسترون

توزیع موها در مردان - تاسی در مردان - صدای کلفت - عود سباسبه ضخیم - پروتئین و میزان ماهیچه بالاتر - بافت استخوانی بیشتر، آب و الکترولیت‌های بیشتر

دلیل آب و الکترولیت‌های بیشتر در آقایان این است که Origin تستوسترون کلسترول است و این کلسترول ممکن است به آلدوسترون نیز تبدیل شود و این آلدوسترون باعث افزایش آب و الکترولیت در مردان می‌شود.

تستوسترون مستقیماً روی internal genitalia اثر می‌گذارد و رشدش را بیشتر می‌کند. دی هیدروتستوسترون همیشه روی external genitalia اثر می‌گذارد. تستوسترون روی ماهیچه، RBC، بافت استخوان مستقیماً اثر می‌گذارد.

کمتر بودن یا بیشتر بودن تستوسترون روی mood افراد تأثیر می‌گذارد اصولاً کم بودن ترشح آن باعث افسردگی می‌شود و بیشتر بودن سبب aggression می‌شود.

استروژن نیز در مردان وجود دارد که مقداری در داخل سلول‌های سرتولی تولید می‌شود مقداری هم در کبد تولید می‌شود در کبد، قسمت اعظم تستوسترون ممکن است به استروژن تبدیل شود (۸۰٪).

استروژن برای عملکرد فیزیولوژیک مردان مناسب هست ولی نباید از یک سطح نورمالی بیشتر شود.

هیپوتالاموس ترشحات GnRH خود را به هیپوفیز قدامی می‌فرستد، هیپوفیز قدامی LH و FSH را ترشح می‌کند. LH روی سلول‌های لیدیگ اثر می‌گذارد، تستوسترون ترشح می‌شود. FSH روی سلول‌های سرتولی اسپرماتوژنز را ایجاد می‌کند.

تستوسترون هم در سطح هیپوتالاموسی و هم در سطح هیپوفیزی محور HPG را قطع می‌کند و مهار می‌کند.

افرادی که تستوسترون تزریق می‌کنند برای عوامل chronic چه اتفاقی براشون می‌افتد؟ به دلیل اینکه محور HPG را مهار می‌کند باعث ایجاد خلل‌هایی در Productivity می‌شود.

Abnormality های سیستم تولید مثل مردانه

دو دسته است:

(۱) مربوط به اسپرماتوژنز

(۲) مربوط به عملکرد جنسی

اختلال در اسپرماتوژنز

اختلال در اسپرماتوژنز بر می‌گردد به حساسیت سلول‌های سرتولی و اسپرماتوگونی، دمای زیاد، زندگی در مناطق گرمسیری، باعث ایجاد اختلال در اسپرماتوژنز می‌شود.

اختلال دیگری که در اسپرماتوژنز ایجاد می‌شود، نهان بیضگی است باعث تخریب لوله‌های Seminiferous می‌شود که این نیز به علت زیاد بودن دما ایجاد می‌شود. همچنین تخریب لوله‌های Seminiferous به هر علتی مانند بیماری، توکسین، تصادف، خونریزی می‌تواند باعث اختلال در اسپرماتوژنز شود.

تعداد اسپرم‌ها ممکن است در افراد متفاوت باشد ممکن است تعدادشان کمتر از حد نورمال باشد، یا حتی حرکت و مورفولوژی آن‌ها ممکن است غیرنورمال باشند که باعث اختلال در اسپرماتوژنز می‌شود.

یک مورد دیگر باعث ایجاد اختلال در لوله‌های Seminiferous می‌شود ادم دو طرفه است، bilateral orchitis، مثل اوریون صورت یا ادم Testis که باعث اختلال در گردش خون می‌شود و دما زیاد می‌شود که باعث تخریب لوله‌های Seminiferous می‌شود.

تخریب اپی‌تلیوم این لوله‌ها نیز می‌تواند جزو عوامل اختلال در اسپرماتوژنز باشد.

دمای داخل اسکروتوم باید در حد 35°C نگه داشته شود و اگر این اتفاق نیفتد ابتدا سلول‌های سرتولی آسیب می‌بینند و سپس سلول‌های اسپرماتوگونی

واریکوسل، گشاد شدن عروق وریدی است.

باعث باقی ماندن خون در testis می‌شود و جریان خون نامناسب ایجاد می‌شود. که باعث افزایش دما و دژنره شدن لوله‌ها می‌شود.

۱۵٪ آقایون دچار واریکوسل می‌شوند که ۴۰٪ از اینها دچار ناباروری می‌شوند.

کریپتورکیدیسم (نهان بیضگی) نیز باعث اختلال در اسپرماتوژنز می‌شود زیرا بسته به مقدار تستوسترون بیضه‌ها ممکن است داخل شکم، داخل کانال اینگوئینال و یا حتی بالای اسکروتوم باشند ولی در هر صورت چون داخل اسکروتوم نیستند پس دمای آن‌ها همان 37°C است پس دما بالاست و اختلال در اسپرماتوژنز ایجاد می‌شود. (نازایی)

در گذشته ممکن بود فرد دارای کریپتورکیدیسم با داشتن حتی یک بیضه در اسکروتوم، بچه دار شود.

ولی اخیراً متوجه شده اند که بیضه ای که داخل اسکروتوم قرار نداشته باشد با احتمال بالایی می‌تواند باعث سرطانی شدن بافت‌های اطرافش شود. امروزه غربالگری صورت می‌گیرد و اگر کریپتوکیدیسم مشاهده شود به وسیله عمل جراحی بیضه را نزول می‌دهند یا حتی آن را خارج می‌کنند تا شانس سرطان از بین برود.

در غرب در دوران جنینی با غربالگری کریپتورکیدیسم را شناسایی می‌کردند و تستوسترون تزریق می‌کردند که باعث نزول Testis می‌شود ولی در کشورهای جهان سوم این جریان اجرا نمی‌شد.

اگر تعداد یا مورفولوژی اسپرم‌ها نورمال نباشد یا مثلاً حرکت آن‌ها مشکل داشته باشد مثلاً کلاً حرکت نکنند یا حرکت آن‌ها در مسیر مستقیم نباشد به فرد پیشنهاد روش‌های مختلفی مانند *in vitro* را می‌دهند تا مشکل نازایی حل شود.

اختلال در عملکرد جنسی

در خصوص بیماری‌های مربوط به عملکرد جنسی ۴ قسمت را داریم:

اولی مربوط به پروستات است: بزرگ شدن غده پروستات که به دلیل واکنش بیش از حد به تستوسترون می‌باشد و پس از بلوغ قابل تشخیص است. این افراد در سنین ۳۰-۲۵ سالگی دچار مشکل در عملکرد جنسی و ejaculation می‌شوند. قابل درمان هست، آنتاگونیست‌های تستوسترون را تزریق می‌کنند و یا عمل جراحی انجام می‌دهند. چون Urethra بسته می‌شود مایع منی خارج نمی‌شود به وسیله یک loop اون ناحیه را باز می‌کنند.

۳-۲٪ مردان سرطان پروستات دارند که منشأ آن باز هم تستوسترون است. درمان آن هم آنتاگونیست تستوسترون هست.

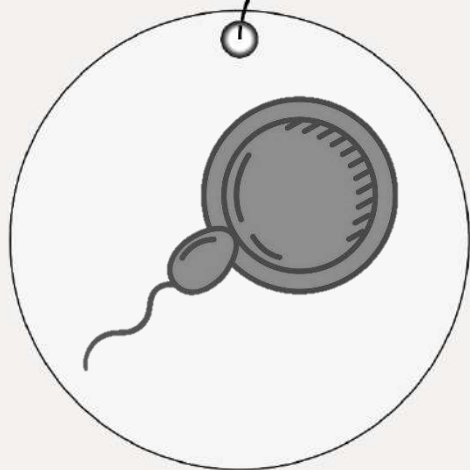
بیماری بعدی مربوط هایپوگنادیسم است:

کاهش هورمون‌های آنتروژن است یا کم بودن حساسیت شان به هورمون‌های جنسی، یکی از سندروم‌هایی که این بیماری را ایجاد می‌کند سندرم آدیکوژنیتال هست. که توموری در ناحیه هیپوتالاموس هست این تومور در مرکز گرسنگی هیپوتالاموس فعال می‌شود و فرد همواره گرسنه است و باعث فشار آوردن به مرکز ترشح کننده GnRH می‌شود و باعث می‌شود دیگر ترشح نشود. فرد چاق نیز هست. این فرد کلاً FSH و LH ندارد و ترشحات تستوسترون کم است.

حالات دیگر Testicular feminization هست یعنی مردانی که هورمون‌های جنسی زنانه زیادی دارند:

فعالیت بیش از حد آنزیم آروماتاز، تولید بیش از حد استروژن در کبد باعث آن می‌شوند. ممکن است باعث رشد پستان‌ها به صورت افراطی بشود.

BR10



تاریخ

یکشنبه ۹۸/۴/۲۳

عنوان درس (موضوع کلاس)

فیزیولوژی (دستگاه تولیدمثل زن)

تعداد صفحات

۱۱

استاد

دکتر اصحابی

اعضای گروه

- ارسلان یزدچی
- امیرحسین ناصحی
- آبتین مظهری



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



t.me/JozveB96



aidin.sh1377@gmail.com

مرور مطالب: قسمت اعظم استروژن مردان در کبد ساخته می‌شود. در بیضه‌ها، استروژن در سلول سرتولی ساخته می‌شود. اثر مستقیم و بدون تبدیل تستوسترون روی ماهیچه و استخوان و RBC است.

سیستم تولید مثل زنانه

از نظر هورمونی هورمون‌های GnRH, LH, FSH را داریم. می‌دانیم که چرخه تخمدان دارای دو فاز فولیکولار و لوتئال می‌باشد که FSH در فاز فولیکولار و LH در فاز لوتئال با توجه به نامگذاریشان اهمیت بیشتری دارند. در فاز لوتئالی تولید اجسام زرد پر از ذخیره چربی برای تولید هورمون‌های استروئیدی داریم. در انتهای فاز فولیکولار تخمک گذاری وابسته به LH مشاهده می‌شود.

در ارتباط با تعداد فولیکول‌های تولیدی و مقدار باقی مانده، می‌توان به این اشاره کرد که ۹۹٫۹٪ germ cell های زنانه از بین می‌روند و ۰٫۱٪ آن‌ها باقی می‌ماند. از این ۰٫۱٪ باقی مانده تنها کمتر از ۲۰٪ آن‌ها شانس اوولاسیون دارند و بقیه از بین می‌روند. در دوران جنینی حدود ۷ میلیون فولیکول در زن می‌بینیم که شروع به کاهش پیدا کردن می‌کند به نحوی که در هنگام تولد حدود ۲ میلیون germ cell ذخیره در تخمدان داریم. پس از تولد مقدار دوباره کاهش می‌یابد تا این که در زمان بلوغ حدود ۳۰۰ هزار فولیکول بدوی داریم. فولیکول primordial یک اووسیت همراه یک لایه سلول گرانولوزای سنگفرشی در اطراف می‌باشد. از ۳۰۰ هزار فولیکول فقط ۴۵۰ الی ۵۰۰ عدد از آن‌ها شانس اوولاسیون دارند و بقیه در هر چرخه از بین می‌روند و در زمان منوپوز حدود ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ تخمک در تخمدان می‌ماند. پس در کل ۹۹٫۹٪ قبل از بلوغ از بین رفته است و از ۰٫۱٪ باقی مانده مقدار کمی شانس اوولاسیون دارند.

تا زمان بلوغ در تخمدان فقط primordial فولیکول داریم. در زمان بلوغ شروع به رشد کردن می‌کنند. سلول‌های گرانولوزا شروع به تکثیر کرده و مکعبی می‌شوند. سلول اووسیت خودش بزرگتر می‌شود تا این که به مرحله PreAntral برسیم. (هنوز حفره مشخصی نداریم) فاکتورهای پاراکرینی تا این مرحله را هدایت می‌کنند. رشد فولیکول‌های PreAntral وابسته به FSH می‌باشد که در هر سیکل تخمدانی داریم و تا مرحله Antral و فولیکول بالغ (گراف) پیش خواهد رفت.

(ترتیب: PreAntral ← Antral (دارای آنتروم و cumulus سلول‌ها که اووسیت را در فولیکول معلق نگه می‌دارد). ← فولیکول Dominant و غالب و گراف ← فولیکول ovulatory)

سلول‌های تکا در اطراف فولیکول با منشا اینتراستیشیوم تخمدان قرار دارند و خود به ۲ لایه ی تکای داخلی و تکای خارجی تقسیم می‌شوند. سلول‌های گرانولوزا و تکای داخلی قدرت ترشح هورمون دارند و سلول‌های تکای خارجی (پیوندی حمایتی) و سلول کومولوس قدرت ترشح هورمون ندارند.

در روز ۰ چرخه تخمدانی FSH ترشح می‌شود و فولیکول‌های PreAntral را تحریک به رشد می‌کند تا به مرحله آنترال برسد. ۱۰-۱۲ فولیکول پره آنترال در هر سیکل قاعدگی تحت تاثیر FSH شروع به رشد می‌کنند. ولی یک اتفاقی می‌افتد و آن این است که یکی از این فولیکول‌های پره آنترال از بقیه جلو می‌افتد و سرعت رشدش از بقیه بیشتر است. وقتی که رشدش سریع تر شد، زودتر به مرحله آنترال می‌رسد. حفره آنتروم، حفره ای است پر از استروژن که از سلول‌های گرانولوزا ترشح می‌شود. وقتی فولیکول به مرحله آنترال می‌رسد، خود این استروژن می‌تواند منجر به ادامه رشد فولیکول شود. این استروژن به خون ترشح می‌شود و روی محور HPG اثر می‌گذارد و هیپوفیز را مهار می‌کند و مانع ترشح FSH می‌شود. در نتیجه بقیه فولیکول‌ها که هنوز به مرحله آنترال نرسیده بودند و رشدشان فقط وابسته به FSH بود، از بین می‌روند و فقط فولیکولی که به مرحله آنترال رسیده و آنتروم پر از استروژن دارد، می‌تواند رشد خود را به تنهایی ادامه دهد. پس به این علت است که در ۹۹٪ موارد یک تخمک از تخمدان آزاد می‌شود و یک فولیکول غالب داریم.

۱-۲٪ احتمال دارد که تخمدان ۲ یا ۳ فولیکول غالب داشته باشد. فولیکول غالب به **ovulatory** فولیکول تبدیل شده و از تخمدان تخمک آزاد می‌شود. بقیه فولیکول‌ها که از بین می‌روند (به دلیل مهار **FSH**)، آترزیک فولیکول نام دارند. سیستم گردش خون در تخمدان مرکزی است و فولیکول نزدیک تر به مرکز شانس بیشتری برای بالغ شدن در ابتدای چرخه دارد. [دقت شود منظور از استروژن به فرم عام، همان **۱۷B** استرادیول می‌باشد.] فولیکول غالب به رشد خود ادامه می‌دهد تا این که قبل تخمک گذاری آنزیم‌ها و آب الکترولیت زیادی دریافت کرده و متورم می‌شود و فولیکول **ovulatory** نام می‌گیرد. اووژنیز و فولیکوژنیز در تخمدان در راستای هم اتفاق می‌افتد. اووژنر همان ادامه میوز اووسیت می‌باشد ولی اووسیتی که آزاد می‌شود هنوز میوز خود را کامل نکرده است. میوز ۲ بعد لقاح و واکنش آکروزومی کامل می‌شود.

چرخه تخمدانی، منوسترال و چرخه هورمونی در زنان

چرخه تخمدانی ۲ فاز (فولیکولار و لوتئال)، چرخه منوسترال ۳ فاز (تکثیری، ترشی، قاعدگی) دارد. ۱۴ روز اول فولیکولار و مابقی ۱۴ روز لوتئال است. نقش **FSH** بعد اوولاسیون کم رنگ تر شده و **LH** در فاز لوتئال پررنگ تر می‌شود.

اوولاسیون فرایند تخریبی همراه با تخریب دیواره تخمدان و عرو خون آن می‌باشد. در این زمان به دلیل انقباضات فیمبریا و تخریب دیواره **middle pain** و گاهی خونریزی مشاهده می‌شود. بعد تخمک گذاری جسم زرد پر از چربی باقی می‌ماند. **Corpus luteum** به دلیل چربی زیاد آن نامگذاری شده است. در صورت حاملگی حداقل ۳ ماه و حداکثر ۹ ماه در بدن جسم زرد عملکردی می‌ماند. در صورت عدم لقاح بعد ۱۰ روز غیر فعال شده و به جسم سفید (**C. Albicans**) تبدیل می‌شود که فیبروز می‌باشد و در تخمدان **Digest** می‌شود.

آزمایش انجام دادند و مشاهده کردند که تخمک نمی‌تواند در حفرات بدن آزاد باشد. در این آزمایش لوله‌های فالوپ یک طرف زن را بستند و تخمکی که در سمت لوله فالوپ بسته وجود داشت و آزاد شده بود، می‌توانست راه خود را پیدا کرده و به لوله فالوپ سمت مقابل برود.

حتما یک سری فاکتور در حفره شکمی برای حرکت تخمک از یک سمت به سمت مقابل داریم. حتی بدون زنش فالوپ، به دلیل فاکتورهای پاراکرینی تخمک می‌تواند حرکت کند. از بیماری‌های درگیرکننده **cilia**، اختلال سلول‌های درون لوله فالوپ است. ولی برای باروری در زنان برخلاف مردان اهمیت زیادی ندارد. یعنی اگر در لوله فالوپ **cilia** نداشته باشیم، تخمک خودش را می‌تواند به سمت رحم بکشد و لقاح می‌تواند صورت بگیرد ولی کمی شانس را پایین می‌آورد.

جسم زرد مجموع تکا و گرانولوزا است که می‌تواند استروژن و پروژسترون ترشح کند.

از روز ۰ مقداری **FSH** داریم. این مقدار نسبتا بالا تا ۲-۳ روز ادامه می‌یابد یعنی تا زمانی که یکی از فولیکول‌ها به مرحله آنترال و غالب خود برسد. بعد ۲-۳ روز به دلیل همین فیدبک منفی استروژن که توضیح داده شد، مقدار **FSH, LH** پایین باقی می‌ماند. مقدار استروژن به دلیل فولیکول غالب در خون افزایش می‌یابد (از گرانولوزا) ولی در روز ۱۴، این استروژن اثر فیدبک + روی محور **HPG** می‌گذارد.

و ابتدا **GnRH** و به دنبال آن **FSH** و **LH** شروع به افزایش ترشح می‌کنند. این افزایش به دلیل فیدبک +، **LH Surge** نام دارد. این **LH** اثر مستقیم روی تخمک گذاری دارد. ۲ کار مهم انجام می‌دهد:

۱) آنزیم‌های پروتئولیتیک مثل کلاژناز هارا زیاد می‌کند.

۲) فاکتورهای التهابی مسبب ادم و تجمع آب مثل پروستاگلاندین هارا افزایش می‌دهد.

یعنی به دلیل کلاژناز در محل استیگما و فشار فولیکول به تخمدان، دیواره تخمدان به دلیل کلاژناز نازک تر می‌شود و خود فولیکول هم به دلیل تجمع آب بزرگ تر می‌شود. تا در نهایت فولیکول مستقیم دیواره را پاره می‌کند و تخمک گذاری رخ می‌دهد. بعد تخمک گذاری دوباره فیدبک منفی استروژن اثر کرده و **LH** در پاسخ به استرادیول بالا شروع به کاهش پیدا کردن می‌کند.

در چند ساعت ابتدایی فاز لوتئال به دلیل اینکه فولیکول که منبع اصلی استروژن بود آزاد می‌شود، ابتدا کمی کاهش در استرادیول داریم. ولی بعداً به دلیل ترشحات جسم زرد استروژن و پروژسترون دوباره در خون بالا می‌رود. در صورت عدم حاملگی در اواخر فاز لوتئال استروژن و پروژسترون کاهش می‌یابند و سیکل اتمام می‌یابد.

کیست‌های تخمدانی

مثال: فولیکول ovulatory که اوولاسیون انجام ندهد و خودش متورم باقی بماند (به دلیل عدم عملکرد کلاژناز و...)

مثال: جسم زردی که به جسم سفید تبدیل نشود و بزرگ و بزرگ تر شود و عروق خونی به خودش جذب کند. این هم نوعی کیست دیگر است.

مثال دیگر: جسم سفیدی که تجزیه نشود. مثال دیگر: کیست درمال که از خود دیواره تخمدان تشکیل می‌شود.

خطرناک ترین حالت همان کیستی است که [طبق اسلاید: کیست جسم زرد] عروق خونی را به خود جذب کرده و متورم می‌شود. ممکن است منجر به آسیب عروق تخمدانی و خونریزی در حفره شکم شود و با اینکه کیست دچار چرخش شده و درد شدیدی ایجاد کند. یا به دلیل ضربه پاره شود و خونریزی بدهد.

در دوران قبل از بلوغ فولیستاتین و استروژن در زنان GnRH را مهار می‌کنند و در حالت مهار می‌ماند. در دوران بلوغ این فاکتورهای مهار برداشته می‌شود. و GnRH آزاد شده و FSH, LH متعاقباً ترشح می‌شود.

سیگار فاکتور مناسبی در تخریب cilia می‌باشد.

ارتباط سلول‌های گرانولوزا و تکا

تکا

مشابه لایه‌ی فقط رسپتور LH دارند و کلسترول را به آندروژن‌ها تبدیل می‌کنند. در سلول‌های تکا در این مسیر پرگنولونون به پروژسترون هم تبدیل می‌شود. پس در سلول تکا تولید پروژسترون و آندروژن داریم.

آندروژن تولیدی در تکا به سمت سلول گرانولوزا منتشر می‌شود.

گرانولوزا

هم رسپتور LH و هم رسپتور FSH دارند. (برخلاف سرتولی که فقط رسپتور FSH داشت)

نتیجه: LH منجر به تولید پروژسترون در سلول گرانولوزا می‌شود. FSH منجر به فعال شدن آروماتاز و تبدیل آندروژن به استروژن می‌شود.

پس در کفه ترازو، سلول‌های تکا بیشتر پروژسترون و سلول‌های گرانولوزا بیشتر استروژن تولید می‌کنند.

[سلول گرانولوزا برای ضربه اطمینان بیشتر در رشد جنین بعد حاملگی رسپتور LH هم دارند تا در نبود سلول تکا، سلول گرانولوزا به تنهایی بتواند هم استروژن هم پروژسترون بسازد.]

هورمون‌های جنسی زنانه

به استروژن‌ها و پروژسترون‌ها تقسیم می‌شوند.

الف) استروژن‌ها

۵ نوع هستند ولی ۳ نوع مهم هستند.

(۱) ۱۷-بتا-استرادیول (E2) (۲) استرون (۳) استریول

استرادیول مهم‌ترین می‌باشد. محل ترشح از آدرنال جفت و ... نیز می‌باشد. همگی ۱۸ کربنه هستند. قوی‌ترین استروژن ۱۷-بتا-استرادیول می‌باشد. در سیکل تخمدانی هم همین هورمون بیشتر ترشح می‌شود. سایر استروژن‌ها در دوران حاملگی و بعد زایمان اهمیت دارند. کم‌اثرترین استریول می‌باشد.

استرادیول = ۱۲* استرون = ۸۰* استریول

۲٪ استرادیول آزاد و مابقی متصل است. ۶۰٪ به آلبومین مثل تستوسترون اتصال دارد و ۳۸٪ آن به GBG یا Gonadal binding globulin متصل می‌شود. (مشابه تستوسترون)

تجزیه استروژن‌ها در کبد هست و گلوکوکورونیده و سولفات می‌شوند و در ادرار از بدن دفع می‌شوند.

Hyperestrinism

افزایش بیش از حد استروژن در بدن می‌باشد.

در Male: Testicular feminization

در Female: بلوغ زودرس - نازایی (مهار HGP) - خونریزی بعد یائسگی (به دلیل تاثیر تحریکی رشد استروژن روی رحم)

اثر استروژن روی ارگان‌های بدن

استروژن به صورت کلی یک هورمون Proliferative است، یعنی تقسیم و رشد سلولی را تحریک می‌کند. اندازه ی **ovary** ها، سلول‌های لوله فالوپ، اندازه **uterus** و **vagina** (دستگاه تناسلی خارجی) را در دوره بلوغ افزایش می‌دهد. استروژن حتی می‌تواند اندازه بافت را هم افزایش دهد، یعنی بافت مکعبی را به بافت استوانه‌ای یا مطبقی تبدیل کند. مثلاً بافت رحم را از حالت مکعبی قبل از بلوغ به بافت استوانه‌ای تبدیل می‌کند و از بسیاری از عفونت‌ها در رحم پیش‌گیری می‌کند. (نقش محافظتی) استروژن می‌تواند لیگامان‌های پلوئیس مادر را هم ریلکس تر کند. غددی را در داخل اندومتریم درست می‌کند (ترشح این غده‌ها را تحریک نمی‌کند و فقط رشد آن‌ها را تحریک می‌کند). ترشح این غدد وابسته به پروژسترون است.

استروژن مستقیماً میزان **FSH** را در فاز فولیکولار کاهش می‌دهد. میزان ترشحات **angiotensinogen** و **thyroid-binding globulin (TBG)** را افزایش می‌دهد. میزان جریان خون را در داخل رحم افزایش می‌دهد. قدرت انقباضی ماهیچه‌ها و تعداد ماهیچه‌ها را هم زیاد می‌کند. میزان رسپتورهای اکسی‌توسینی را هم افزایش می‌دهد. میزان اکسی‌توسین باید در هنگام **Parturition** افزایش پیدا کند و استروژن به مرور زمان میزان اکسی‌توسین را زیاد می‌کند.

در طی Menopause میزان استروژن کاهش پیدا می کند که عواقبی مثل فعالیت استئوکلاست ها، کاهش میزان ماتریکس استخوانی و کاهش میزان کلسیم و فسفات را در داخل استخوان ها به دنبال دارد. ← استئوپورز

ب) پروژسترون

در هنگام non-pregnancy مهم است. ۲۱ کربن دارد. از corpus luteum، جفت و فولیکول ها (لایه ی تکا) ترشح می شود. در خون به آلبومین (۰.۸٪) و corticosteroid-binding globulin (CBG) (۱۸٪) وصل می شود.

پروژسترون مجموعاً یک هورمون secretory است و ترشحات موکوسی را در رحم و جاهای دیگر بدن زیاد می کند. فاکتورهایی که توسط استروژن به وجود آمده اند را از بین می برد، مثل رسپتورهای اکسی توسینی (پروژسترون به عنوان یک آنتی استروژن عمل کرده است.)

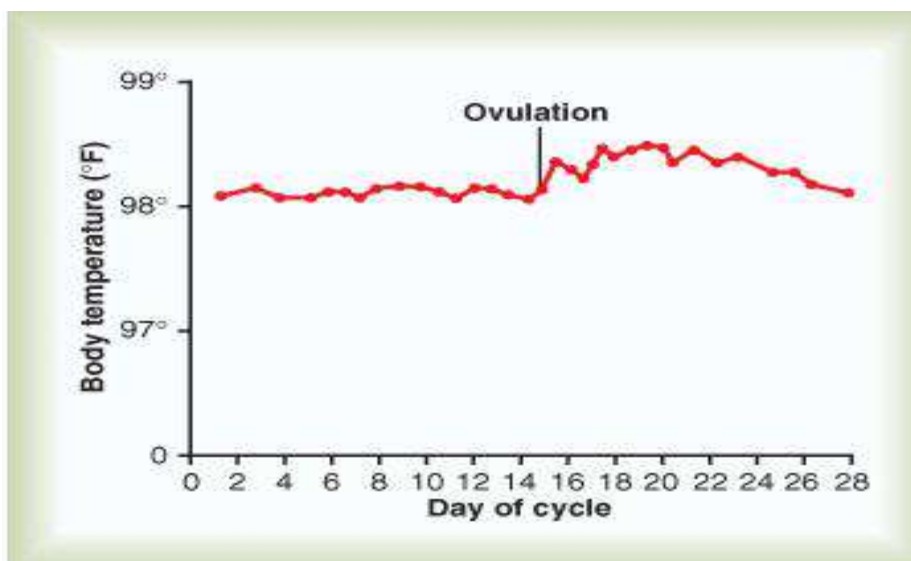
اگر رسپتور اکسی توسینی در طی pregnancy افزایش پیدا کند شانس افتادن جنین بیشتر می شود، در نتیجه پروژسترون مانع انقباضات ماهیچه ای رحم شده و جنین را تا آخر حاملگی نگه می دارد. در هفته های آخر بارداری هم میزان پروژسترون کاهش یافته و استروژن انقباضات رحمی را افزایش می دهد تا بچه به دنیا بیاید.

نقش استروژن روی پروژسترون چیست؟ چرا از داروهای ضد بارداری به صورت low dose استفاده می کنند و همین مقدار هم اثر گذار است؟

چون با وجود این که پروژسترون عمل استروژن را آنتاگونیزه می کند، استروژن رسپتورهای پروژسترون را زیاد می کند. پس مقدار low dose استروژن و پروژسترون هم اثر گذار است.

پروژسترون با اثر روی پستان، اندازه آلئول ها را افزایش می دهد، آن ها را پر از مایع می کند ولی ترشحات آلئولی ایجاد نمی کند. ترشح آلئول ها تحت اثر پرولاکتین است. پروژسترون با افزایش مایعات در بافت سینه، سایز آلئول ها و پستان را در دوره بارداری افزایش می دهد. در حین دوره شیردهی هم پروژسترون مایعات را به سمت آلئول ها هدایت می کند تا با همکاری پرولاکتین شیردهی به نحو احسن صورت بگیرد. (استروژن هم روی آلئول ها اثر می گذارد ولی اثر پروژسترون قوی تر است. استروژن بیشتر روی بافت رحم اثر می گذارد.)

پروژسترون دمای بدن را هم افزایش می دهد. در فاز لوتئال دمای بدن را در حدود نیم درجه سانتی گراد افزایش می دهد. به این ترتیب به صورت معکوس می توانند حدس بزنند که فاز لوتئال و ovulation در چه روزی است.



Activin

از سلول های گرانولوزای زنانه و سرتولی مردانه ترشح می شود. ترشح FSH را از غده هیپوفیز افزایش می دهد.

Inhibin

از سلول‌های گرانولوزای زنانه و سرتولی مردانه ترشح می‌شود. ترشح FSH را مهار می‌کند. امروزه در CNS به عنوان یک نوروترانسمیتر هم در نظر گرفته می‌شود.

در رحم ۳ فاز داریم:

Proliferative

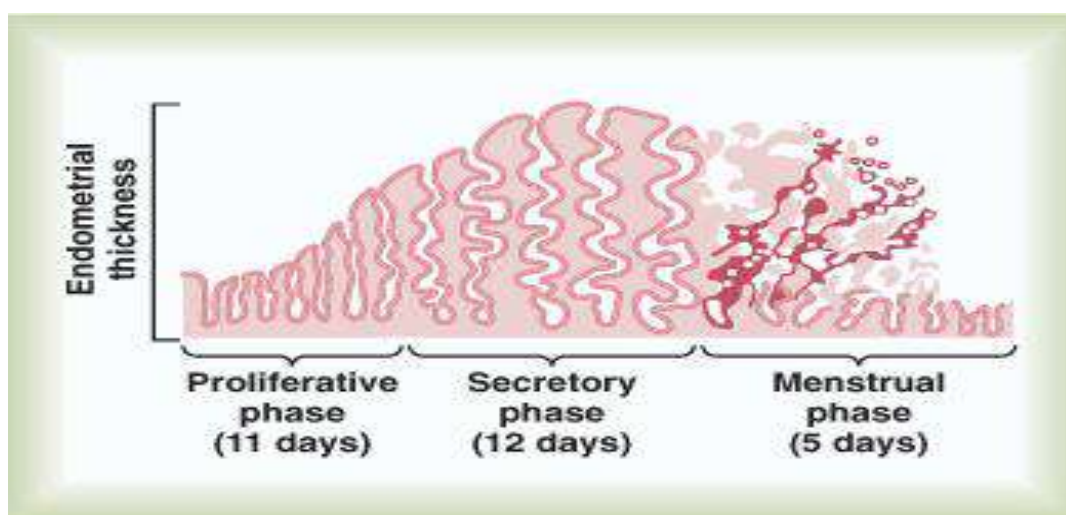
به علت استروژن است و در انتهای مرحله فولیکولار (۱۰ روز آخر) چرخه تخمدانی اتفاق می‌افتد. (زمان اوج استرادیول‌ها)

Secretory

متعاقب با فاز لوتئال چرخه تخمدانی است. ترشحات رحمی را داریم که وابسته به پروژسترون است.

Menstruation

در انتهای روز ۲۸ که استروژن و پروژسترون کاهش پیدا کرده و بافت رحم تخلیه شده است. (ابتدای فاز فولیکولار)



در طی Menstruation ممکن است ۴۰ ml خون و ۳۵ ml سروز از بدن دفع شود. این خون حاوی فیبرینولازین‌ها و فاکتورهای نکروتیک است. در طی Leukorrhea, Menstruation اتفاق می‌افتد چون بدن در این حالت مستعد عفونت شده است و تعداد لوکوسیت‌ها در رحم افزایش می‌یابد.

خود رحم ۲ بخش دارد: یک بخش basic که همان اندومترיום است و همواره باقی می‌ماند. و یک بخش functional که در هر دوره شروع به رشد می‌کند، غدد ترشحی در آن ایجاد می‌شود، بعد دوباره در طی menstruation ریزش می‌کند و همواره روی بخش basic قرار می‌گیرد.

Menarche

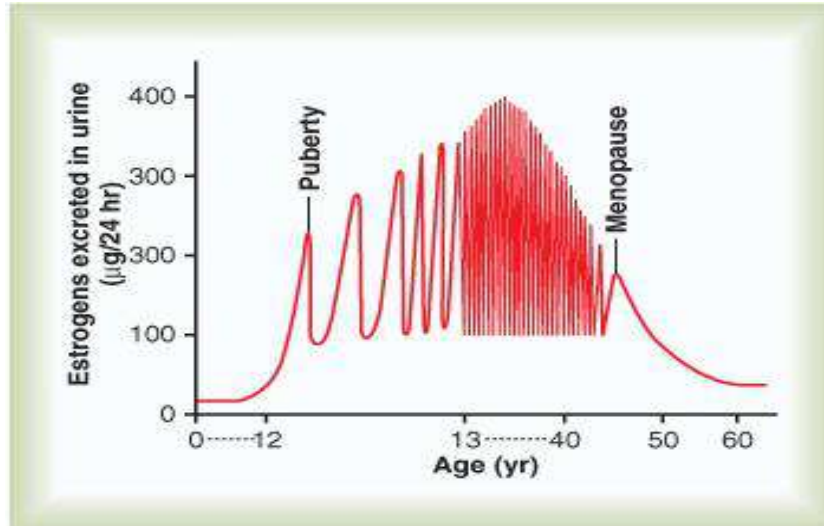
اولین سیکل قاعدگی (Menstruation) که در رحم اتفاق می‌افتد و متعاقبا یک سیکل تخمدانی به موازاتش بوده است.

Puberty

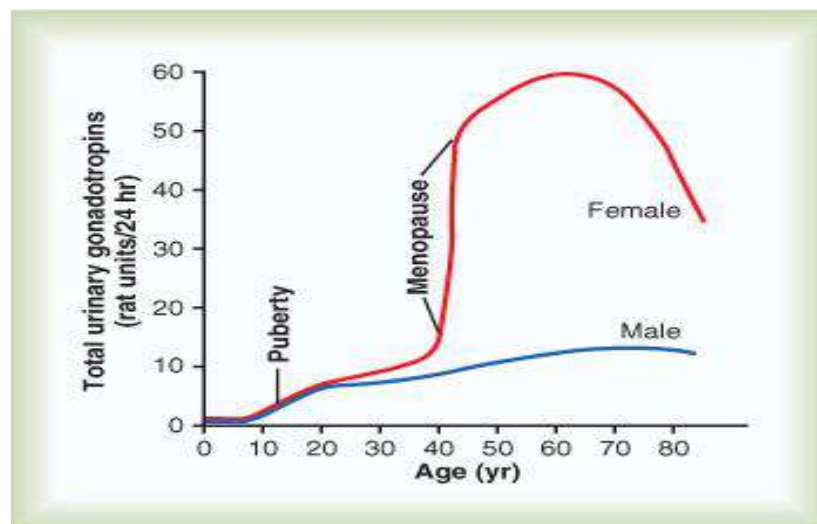
همان بلوغ یا افزایش مقدار هورمون‌ها. اگر استروژن زیاد شود و پستان و بافت تناسلی زنانه شروع به رشد بکنند این‌ها همگی نشانه بلوغ هستند. از بلوغ تا menarche یک فاصله زمانی هست و ممکن است هورمون استروژن شروع به افزایش کند ولی این استروژن به اندازه ای موثر نیست که یک ovarian cycle ایجاد کند. ممکن است دختری در ۹ سالگی به بلوغ برسد، ویژگی‌های ثانویه زنانه پیدا کند ولی در ۱۳ سالگی به

menarche برسد. معمولاً در سن ۸ سالگی ترشحات استروژنی شروع به افزایش می‌کند و در سن ۱۶ - ۱۱ سالگی menarche تجربه می‌شود. یعنی ترشحات استروژن به اندازه‌ای منظم شده که ovarian cycle انجام بگیرد و سیکل به رحم منتقل شود.

شکل صفحه بعد نموداری را نشان می‌دهد که در آن puberty ایجاد شده و میزان هورمون‌ها زیاد شده اند ولی منظم نیستند. بعد از یک سنی منظم می‌شوند و menarche اتفاق می‌افتد. بعد از رسیدن به دوران menopause ترشحات استروژن نداریم. در این دوره که بعد از سن ۴۰ تا ۵۰ سالگی شروع می‌شود، سلول‌های گرانولوزا دیگر نمی‌توانند استروژن تولید کنند و تخمدان‌ها به اصطلاح خالی یا burn out می‌شوند.



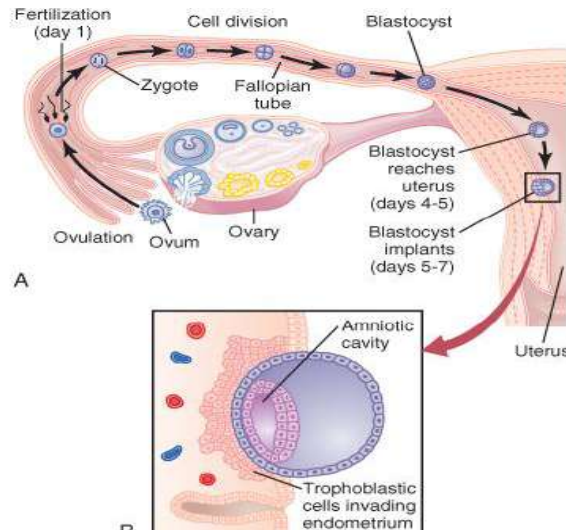
در دوران menopause گنادوتروپ‌ها به صورت فزاینده‌ای زیاد می‌شوند تا تخمدان‌ها را به منظور تولید استروژن تحریک کنند. ولی بعد از حدود ۱۰ سال که متوجه می‌شوند تخمدان‌ها نمی‌توانند استروژن بسازند، خود گنادوتروپ‌ها شروع به کاهش می‌کنند. در مردان با این که میزان تستوسترون به مرور کاهش پیدا می‌کند با این وجود هیچ‌گاه قطع نمی‌شود. بعد از یک سنی گنادوتروپ‌ها مقداری زیاد می‌شوند و به دنبال آن تستوسترون هم تا حدی زیاد می‌شود. در مردان گنادوتروپ‌ها به پیک menopause زنانه نمی‌رسند و فقط تا حدی با شیب ملایم زیاد می‌شوند.



Maturation and Fertilization of Ovum

چرا پروژسترون در فاز ترشهی رحم، غدد ترشهی را در لایه functional زیاد می‌کند؟ چون بعد از حاملگی nutrition بلاستوسپست را تا چند روز بر عهده دارد که به آن uterine milk یا شیر رحمی می‌گویند.

حاملگی در منطقه isthmus یا یک سوم ابتدایی به وقوع می‌پیوندد. تخمک در این جا باقی می‌ماند تا اسپرم برسد و لقاح انجام شود. ۶ روز طول می‌کشد تا تخم به رحم برسد. هنگامی که تخم از لوله فالوپ عبور می‌کند تا به رحم برسد تقسیمات میتوزی شروع می‌شود.

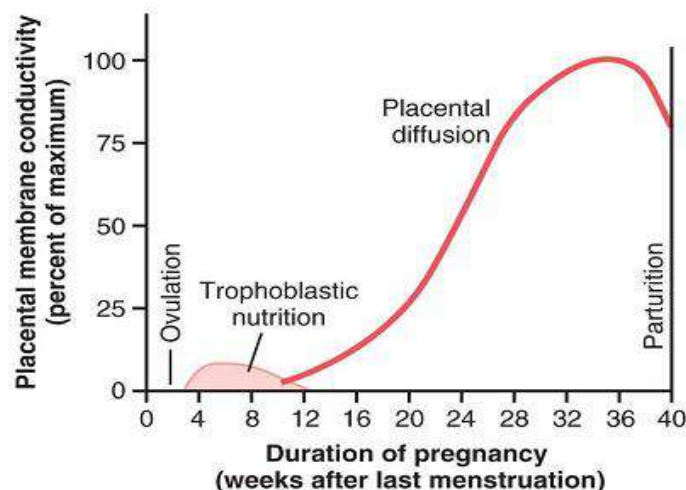


یک توده سلولی به اسم بلاستوسپست به رحم می‌رسد و در دیواره پستی رحم جایگزینی صورت می‌گیرد. جایگزینی بسیار تهاجمی است یعنی بافتی از رحم برداشته می‌شود و بلاستوسپست در بافت رحم فرو می‌رود. شیر رحمی یا uterine milk تا زمانی که بلاستوسپست به بافت رحم نفوذ کند، آن را تغذیه می‌کند. (همان فاز ترشهی)

وقتی که جایگزینی صورت گرفت، تغذیه تروفوبلاستی از حفره‌های خونی در همان جایی که جایگزین شده (trophoblastic period of nutrition) صورت می‌گیرد. بعد از چند هفته جفت تشکیل می‌شود و ادامه تغذیه را تا آخر بارداری بر عهده می‌گیرد.

بیشتر تغذیه جنین از سلول‌های decidua اندومترיום صورت می‌گیرد. (تا ۸ هفته بعد جایگزینی) در طول هفته اول از uterine milk استفاده می‌شود، سپس از سلول‌های decidua در همان جایی که تروفوبلاست هست و سپس از جفت استفاده می‌کنند.

البته یک هفته تا ۱۰ روز بعد جایگزینی (روز ۱۶ بعد از لقاح) جفت می‌تواند تغذیه بلاستوسپست را بر عهده بگیرد.



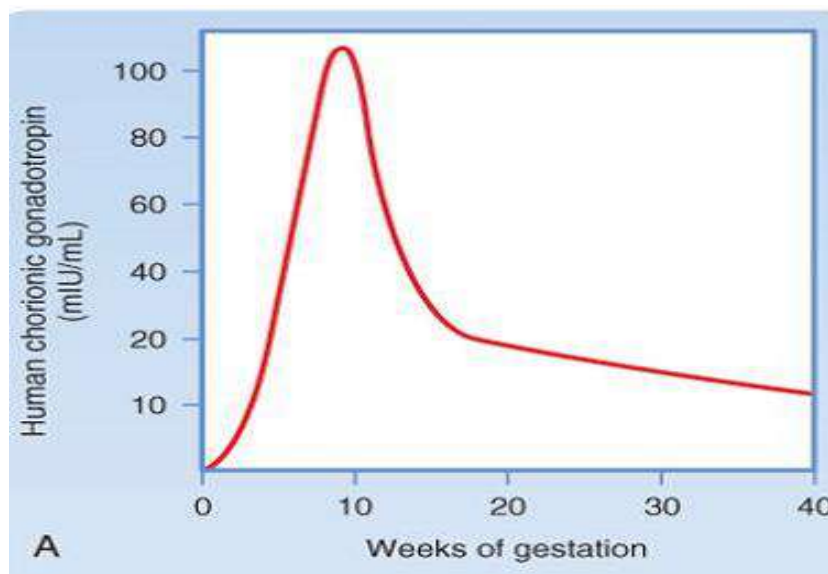
Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition.
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Hormonal Factors in Pregnancy

استروژن، پروژسترون، HCG (human chorionic gonadotropin) و HCS (human chorionic somatomammotropin) یا لاکتوژن جفتی انسانی

Human Chorionic Gonadotropin

چند روز (۸-۹ روز) بعد از لقاح و چند ساعت بعد از implantation افزایش می‌یابد. یک گلیکوپروتئین است. ساختمان مولکولی و عملکردش مشابه هورمون LH است. اولین هورمونی است که از syncytiotrophoblasts (سلول‌هایی که در سمت ناحیه decidua هستند) ایجاد می‌شود. دو زیر واحد آلفا و بتا دارند. در آزمایشگاه اگر بخواهند از آنتی بادی برای تشخیص اولیه حاملگی استفاده کنند از زیر واحد بتا استفاده می‌کنند (β -hCG) که در چند هفته اول مقدارش بالاست و نشان دهنده بارداری است. ساختمان مولکولی و عملکردش مشابه هورمون LH است.



نمودار میزان HCG در دوران بارداری در یک فرد را نشان می‌دهد که یک هفته بعد از بارداری زیاد می‌شود و قابل تشخیص است. تا چند هفته بعد بارداری هم در حالت پیک باقی می‌ماند و سپس کاهش پیدا می‌کند.

چرا HCG زیاد می‌شود؟

- اولین کاری که انجام می‌دهد این است که رسپتورهای LH را در Corpus Luteum زیاد می‌کند. (مشابه LH عمل می‌کند). در نتیجه LH آن را تحریک کرده و Corpus Luteum استروژن و پروژسترون بیشتری می‌سازد. (مانع از بین رفتن Corpus Luteum می‌شود).
- از چرخه قاعدگی جلوگیری می‌کند. چون سلول‌های decidua را همچنان بزرگ نگه می‌دارد و عروق خونی را در رحم حفظ می‌کند؛ تا هم تغذیه بلاستوسیست حفظ شود و هم از menstruation جلوگیری شود.

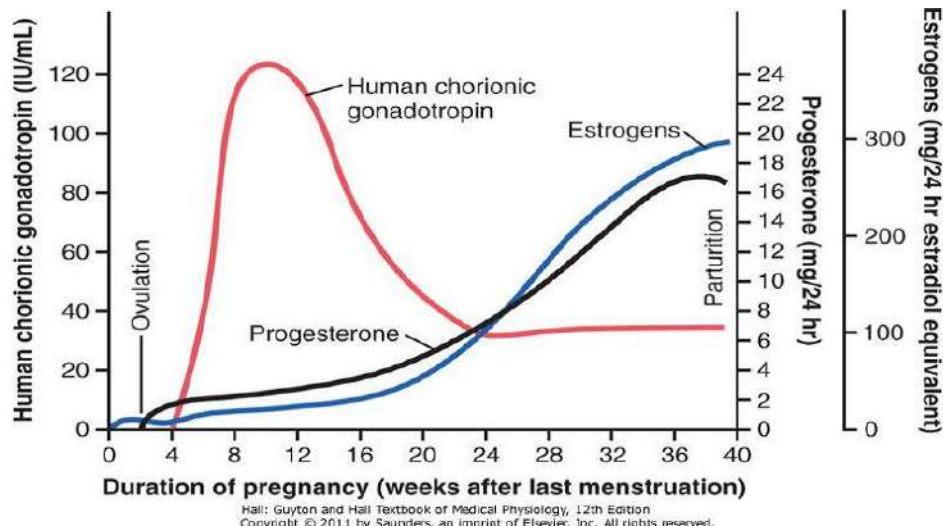
استروژن و پروژسترون هم از هورمون‌های مهم بارداری هستند که هم از corpus luteum و هم از سلول‌های syncytial trophoblast جفت تولید می‌شوند. این ۲ منبع ترشح از منابع متفاوتی برای ساخت استروژن و پروژسترون استفاده می‌کنند.

تولید روزانه استروژن جفتی ۳۰ برابر بیشتر از میزان عادی تولید در مادر (زن عادی) است.

منابع استروژن در جفت: dehydroepiandrosterone & 16-hydroxydehydroepiandrosterone. این ۲ ماده در غدد آدرنال مادر و جنین تولید می‌شوند.

جفت می‌تواند آندروژن هم بسازد که این آندروژن‌ها به استرادیول، استریول (مهم در بارداری) و استرون (مهم در بارداری) تبدیل می‌شوند. اندازه کورتکس آدرنال جنین تا حد زیادی افزایش می‌یابد که این کورتکس می‌تواند میزان استروژن خون را افزایش دهد.

تولید پروژسترون در دوران بارداری ۱۰ برابر بیشتر از حالت عادی است. پروژسترون از سلول‌های syncytial و decidual like و trophoblast تولید می‌شود. میزان انقباضات رحمی توسط پروژسترون کاهش و توسط استروژن افزایش می‌یابد.



میزان HCG در طی بارداری ابتدا افزایش می‌یابد سپس کاهش پیدا می‌کند. میزان استروژن و پروژسترون به طرز پیش رونده ای زیاد می‌شود. در انتهای بارداری هم پروژسترون کاهش می‌یابد، چون یک اثر ضد انقباضی در رحم دارد.

hCS/hPL

در دوران بارداری افزایش می‌یابد. از لحاظ ساختاری شبیه هورمون رشد و پرولاکتین است. عملکردش مشابه هورمون رشد است. رشد جنین را افزایش می‌دهد و حساسیت به هورمون انسولین را در مادر کاهش می‌دهد و گلوکزها به سمت جنین روانه می‌شوند. بافت چربی مادر را تجزیه می‌کند و مواد مغذی را به جنین می‌فرستند. در هفته پنجم شروع به ترشح می‌کند و تا انتهای دوران جنینی در خون باقی می‌ماند و مقدارش رفته رفته بیشتر می‌شود.

Is a 191-amino acid protein hormone produced in the syncytiotrophoblast

**تمامی جزوه های این پک
ویرایش جزوات دانشجویان
پزشکی ورودی ۹۵ دانشگاه
علوم پزشکی تهران است.**

ورودی ۹۶ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران



@KRED_co