

لوله های منی ساز بطور همزمان و با توالی منظم رخ نداده بلکه به شکل موجی صورت می پذیرد این خود مبین ظاهر نامنظم لوله های منی ساز است و در هر ناحیه مرحله متفاوتی از اسپرماتوژن را طی می کند. به همین جهت ، اسپرماتوزون ها در برخی نواحی لوله های منی ساز یافت می شوند و در نواحی دیگر تنها با اسپرماتیدها مواجه خواهیم شد چرخه اپی تلیم منی ساز به ترتیبی از تغییرات بلوغ اطلاق میشود که در ناحیه مفروضی از اپی تلیم زایا بین دو ظهور متعاقب یک مرحله سلولی معین رخ می دهد. این ناهمزمانی چرخه اپی تلیم منی ساز Cycle of the seminiferous epithelium نام دارد.

هر چرخه در انسان حدود 1 ± 16 روز بطول می انجامد و اسپرماتوژنریس از ۴ چرخه یا تقریباً $4/5 \pm 64$ روز پایان می یابد. در جوندگان ۱۲ مرحله بیان شده در مردان می دانیم که ۶ مرحله رخ می دهد ولی وقوع آن این چنین ساده به مشاهده در نمی آید.

سلول سرتولی و عملکردهای آن:

سلولهای طویل و هرمی شکل اند که قاعده آنها به غشاء پایه لوله سمینی فر چسبیده و رأس آنها در حفره مرکزی لوله قرار گرفته است. هسته روشن این سلولهای مثلثی شکل ، دنداندار و دارای هستکی مشخص می باشد که با میکروسکوب نوری فقط هسته سلول قابل تشخیص است با میکروسکوب الکترونی نشان داده شده که سیتوپلاسم سلول حاوی شبکه آندوپلاسمی صاف گسترده ، شبکه آندوپلاسمی دانه دار دستگاه گلژی توسعه یافته ، میتوکندری زیاد و لیزوزوم و اجسام شبه کریستالی می باشد.

غشاء جانبی سلولهای مجاور دارای تورفتگی های متعدد می باشند و توسط اتصالات محکم به یکدیگر چسبیده اند. این امر باعث گردیده که لوله سمینی فر به دو قسمت قاعده ای و جنب حفره ای تقسیم گردد. قسمت قاعده ای سلولهای اسپرماتوگونیا را در خود جای داده که مواد غذایی مورد نیاز خود را از خون دریافت می دارد در صورتیکه در قسمت جنب حفره ای سلولهای اسپرماتوژنیک تکامل و تمایز می یابند و بوسیله سلولهای سرتولی و اتصالات محکم بین آنها از قسمت قاعده ای جدا شده اند این نحوه قرار گیری سلولهای سرتولی سد خونی بیضه ای blood – testis barrier را بوجود می آورد. (شکل ۵) اسپرماتوگونگی ها در یک محوطه قاعده ای قرار می گیرند که زیر سد مذکور واقع شده است هنگام اسپرماتوژن برخی از سلولهای حاصل از تقسیم اسپرماتوگونگی ها به طریقی از این اتصالات گذشته و در محوطه جنب حفره ای (adluminal compartment) که بالای سد واقع است قرار می گیرند اسپرماتوسیتها و اسپرماتیدها در فرورفتگی های عمیق لبه های جانبی و رأسی سلولهای سرتولی در بالای سد قرار می گیرند.

اسپرماتیدها در حین تکامل دم تاژکی آنها شبیه به دسته های مویی هستند که از انتهای فوقانی سلولهای سرتولی خارج شده اند. سلولهای سرتولی بوسیله اتصالات شکافدار (Gap) نیز بهم متصل شده اند که سبب ایجاد ارتباط یونی و شیمیائی سلولها می شود که در جهت هماهنگی چرخه اسپرماتوژن اهمیت دارد.

اعمال مختلف سلول سرتولی شامل پشتیبانی حفاظت و تنظیم تغذیه اسپرماتوزوئیدهای در حال تکامل می باشد همانطور که گفته شد سلولهای سری اسپرماتوژن بوسیله پلهای سیتوپلاسمی به یکدیگر متصل هستند این شبکه سلولی از لحاظ فیزیکی بوسیله انشعاب وسیع سیتوپلاسم سلولهای سرتولی حمایت می شوند و بوسیله سد خونی بیضه ای از جریان خون جدا نگهداشته می شوند جهت مبادله مواد غذایی و متابولیت ها به سلولهای سرتولی وابسته هستند.

سد سلولهای سرتولی سلولهای نطفه ای در حال تکامل را در برابر حمله ایمنولوژیک محافظت می کند. حضور تعداد کمی مواد داخل خون در مایع بیضه ای نشان دهنده وجود این سد است مویرگهای بیضه از نوع منفذ دار بوده و به مولکولهای بزرگ اجازه عبور می دهند. اسپرماتوگنی ها به مواد موجود در خون آزادانه دسترسی دارند. اما اتصالات انسدادی بین سلولهای سرتولی یک سد در برابر انتقال مولکولهای بزرگ در امتداد فضای میان سلولهای سرتولی ایجاد می کنند.

بدین ترتیب مراحل پیشرفته تر اسپرماتوژن در برابر فرآورده های موجود در خون محافظت می شود. سلولهای نطفه ای در حال تمایز ممکن است به عنوان جسم خارجی شمرده شده و سبب بروز یک پاسخ ایمنی شوند که می تواند سلولهای زایای را تخریب کند. سد خونی بیضه ای مسئول برطرف کردن این واکنش است که از عبور ایمونوگلوبولینها به درون لوله های منی ساز جلوگیری کرده و از اختلال باروری بعلت بالا رفتن آنتی بادیهای ضد اسپرم جلوگیری می کند.

فاگوسیتوز:

سیتوپلاسم باقی مانده اسپرماتیدها از آنها جدا شده و توسط لیزوزوم سلولهای سرتولی هضم می شود.

ترشح:

ترشح یک پروتئین متصل شونده به آندروژن توسط سلولهای سرتولی تحت کنترل FSH و تستوسترون است و عمل آن تغلیظ تستوسترون در درون لوله ها است که جهت اسپرماتوژنز الزامی است. سلولهای سرتولی قادرند تستوسترون را به استرادیول تبدیل کنند.

هم چنین سلولهای سرتولی Inhibin را ترشح می کنند که پپتیدی است که ساخت و آزاد شدن FSH در بخش قدامی غده هیپوفیز را مهار می کند.

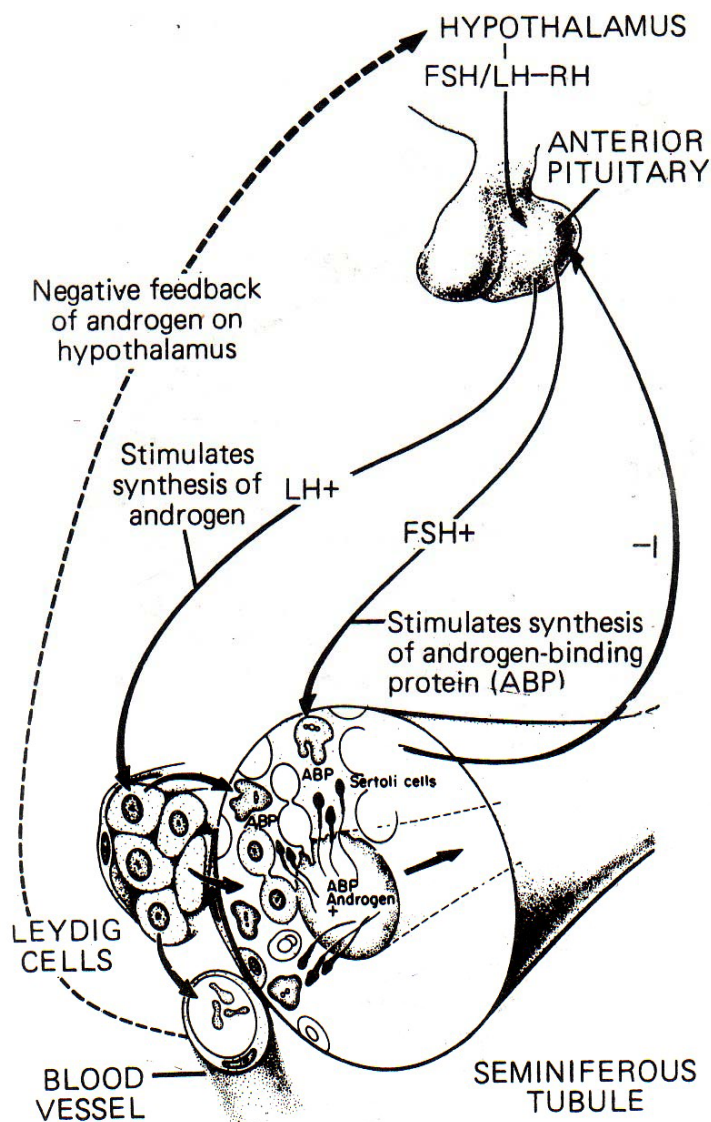
ترشح هورمون آنتی مولرین : مهارکننده مولرین است یک گلیکو پروئینی است که در تکامل رویانی تحلیل مجاری مولر (پارامزوفریک) را در جنین مذکر تحریک می کند.

تستوسترون مشوق نمو مجاری ولف (مزوفریک) است که جنین را مذکر می کند. سلولهای سرتولی در طی دوره تولید مثل تقسیم نمی شوند در برابر عفونتها سوء تغذیه اشعه X مقاوم هستند (برخلاف اسپرماتوژن ها).

آزاد شدن اسپرماتوزوئید ها با کمک میکروتوبولها و میکروفیلامانهای موجود در رأس سلول سرتولی امکان پذیر می شود.

بافت بینابینی بیضه :

فضاهای لوله های منی ساز در بیضه توسط اجتماعاتی از بافت همبند، اعصاب ، رگهای خون، و رگهای لنفاوی اشغال می شود. مویرگهای بیضه از نوع پنجره دار (منفذ دار) و عبور آزاد ماکرومولکولهایی نظیر پروتئین های خون را امکان پذیر می سازند. شبکه گسترده لنفاوی و شباهت ترکیبات مایع بین بافتی و لنف موجود در این عضو دیده می شود بافت همبند از فیبروبلاستها سلولهای همبند تمایز نیافته ماستوسیتها ماکروفاژها تشکیل یافته در دوران بلوغ نوع دیگری سلول ظاهر میشود که کروی یا چند ضلعی بوده و دارای هسته ای مرکزی و سیتوپلاسمی اتوزینوفیل غنی از قطرات چربی است . این سلولها سلولهای بینابینی (Leydig) لایه یک بیضه اند که دارای خصوصیات سلولهای ترشح کننده استروئیدها است و هورمون تستسترون را ترشح می کند که مسئول صفات ثانویه جنسی در مرد است فعالیت و تعداد سلولهای بینابینی به ترکیبات هورمونی وابسته است. (شکل ۱۱ و ۱۲-۲۳)



شکل ۲۳-۱۲: نمودار تنظیم هیپوفیزی دستگاه تولید مثل مرد که در آن هورمون لوتئین‌ساز (LH) بر روی سلولهای لایدیگ، و هورمون محرک فولیکولها (FSH) بر لوله‌های منی‌ساز عمل می‌کنند. یک هورمون بیضه‌ای موسوم به *inhibin* ترشح از FSH از هیپوفیز را مهار می‌کند.



Fig. 1. Ductuli efferentes and transition to ductus epididymis. Stain: hematoxylin-eosin. 60 × and 240 ×.



Fig. 2. Ductus epididymis. Stain: hematoxylin-eosin. 90 ×.

(شکل ۱۱)

مجاری تناسلی داخل بیضه ای:

عبارتند از توبولهای مستقیم شبکه بیضه Tubuli recti و داکتولهای وبران ductuli efferents این مجاری اسپرماتوزوئیدها و مایع را از لوله ای منی ساز به مجرای اپی دیدیم حمل می کنند. بیشتر لوله های منی ساز قوسی شکل و در انتها بوسیله ساختمانهایی به نام توبولهای مستقیم به شبکه بیضه می پیوندند. این توبولها از روی کاهش تدریجی سلولهای اسپرماتوژن تشخیص داده می شوند بطوریکه که در ابتدای آنها تنها سلولهای سرتولی جهت ایجاد دیواره باقی می مانند سپس پوشش مکعبی شده و با یک غلاف بافت همبند متراکم پشتیبانی می شود. توبولهای مستقیم بدون شبکه بیضه که در مدیاستینوم بیضه - یک بخش ضخیم شده یا تونیکا آلبوزینه قرار دارد تخلیه می شوند. شبکه بیضه یک شبکه کاملاً بهم پیوسته از مجاری مفروش شده توسط بافت پوششی مکعبی است. (شکل ۱۱ و ۲)

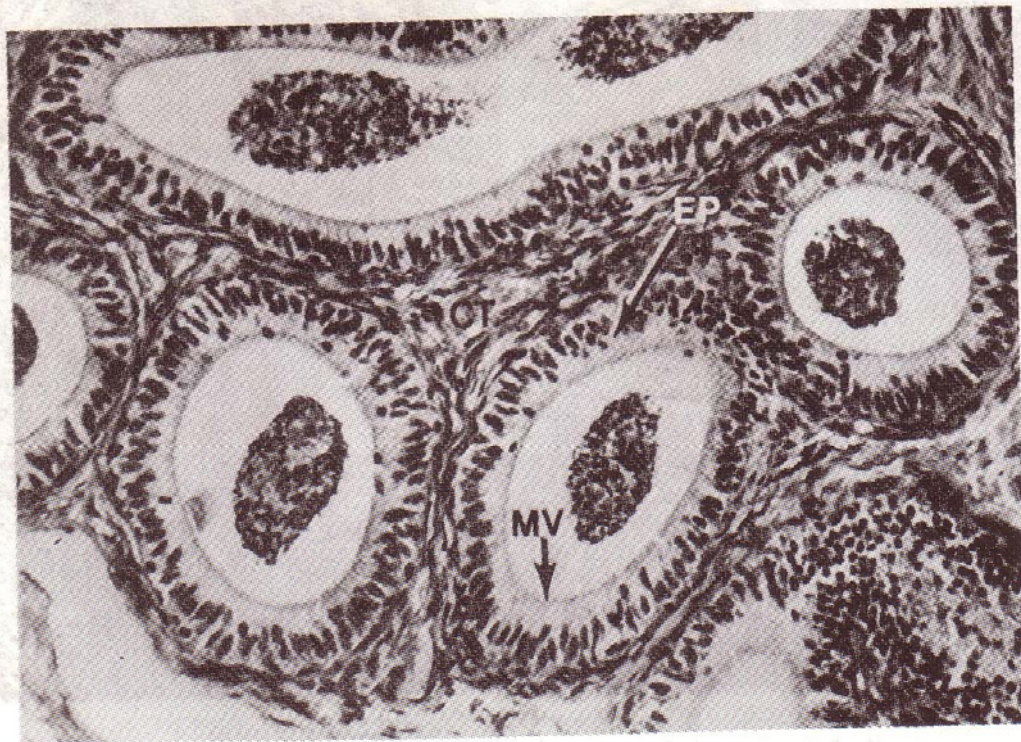
از شبکه بیضه ۲۰-۱۰ داکتول و ابران خارج می شوند این مجاری کوچک دارای یک بافت پوششی متشکل از گروه هایی از سلولهای مکعبی بدون مژک هستند که در بین آنها سلولهای مژکداری که در جهت اپی دیدیم حرکت دارند دیده می شود (شکل ۱۱و۲) این وضعیت به بافت پوششی یک ظاهر موجدار مشخص می دهد. سلولهای بدون مژک مایع مترشحه از لوله های منی ساز را جذب می کنند. فعالیت سلولهای مژکدار و جذب مایع سبب به جریان انداختن مایع شده و اسپرماتوزونیدها را به سمت اپی دیدیم می راند.

یک لایه نازک سلولهای عضلانی صاف که بصورت دایره ای قرار گرفته اند خارج از لایه قاعده ای بافت پوششی دیده می شود داکتولهای و ابران بهم ملحق شده مجرای اپیدیدیم را می سازند.

مجاری تناسلی برون ریز یا خارجی یا مجاری تناسلی ترشحي: (شکل ۲ و ۴)

این مجاری عبارتند از مجرای اپی دیدیم ، مجرای دفران و پیشابراه.

مجرای اپی دیدیم ductus epididym edis یک مجرای منفرد پیچ خورده به طول ۴-۶ متر است و همراه با بافت همبند و عروق خونی تنه و دم اپیدیدیم را تشکیل میدهد و بوسیله بافت پوششی مطبق کاذب شامل سلولهای قاعده ای گرد و سلولهای استوانه ای مفروش شده است. (شکل ۲ و ۴ و ۲۱) این سلولها بر روی لایه قاعده ای قرار گرفته و پیرامون آن را سلولهای عضلانی صاف که انقباضات دودی آنها به حرکت اسپرم در طول مجرا کمک می کند پوشیده شده و بافت همبند غنی از مویرگهای خونی آن را احاطه می کند سطح این سلولها با مژکهای ثابت استرئوسیلیا پوشیده شده است بافت پوششی این مجرا در برداشت و هضم اجسام باقیمانده که در حین اسپرماتوزنر جدا می شوند شرکت می کند.



شکل ۲۱ : فتومیکروگراف برشی از اپیدیدیم که نمایانگر ساختمان آن است . به اپی تلیوم مجرای اپیدیدیم (EP) ، بافت همبند (CT) ، و میکروویلوسها (MV) توجه کنید . رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین . ×۲۰۰ .

(شکل ۲۱)

مجرای دفران ductus deferens:

لوله ای مستقیم با دیواره عضلانی ضخیم از اپی دیدیم تا پیشابراه پروستاتی ادامه یافته و در آن تخلیه می شود. یک مجرای باریک و یک لایه ضخیم عضلانی صاف با مخاط چین دار و پوشش استوانه ای مطبق ، کاذب حاوی مژکهای ثابت دارد لامینا پروپر یا غنی از رشته های الاستیک بوده و لایه ماهیچه ای از طبقات طولی داخلی و خارجی که بوسیله لایه حلقوی از یکدیگر

جدا شده اند تشکیل شده لایه عضلانی انقباضات دودی (پریستالتیک) قدرتمندی را ایجاد می کند که جهت کمک به بیرون ریختن اسپرماتوزوئید ها در حین انزال می باشد. مجرای دفران بخشی از طناب اسپرماتیک را تشکیل میدهد طناب اسپرماتیک علاوه بر مجرای دفران حاوی شریان بیضه ای، شبکه وریدی پمپینی فرم و اعصاب می باشد. مجرای دفران بیش از ورود به پروستات اتساع یافته و ناحیه آمپولا Ampullae seminal vesicles را بوجود می آورد. (شکل ۱-۱۲ و ۲-۱۲).

PLATE 100

TESTIS

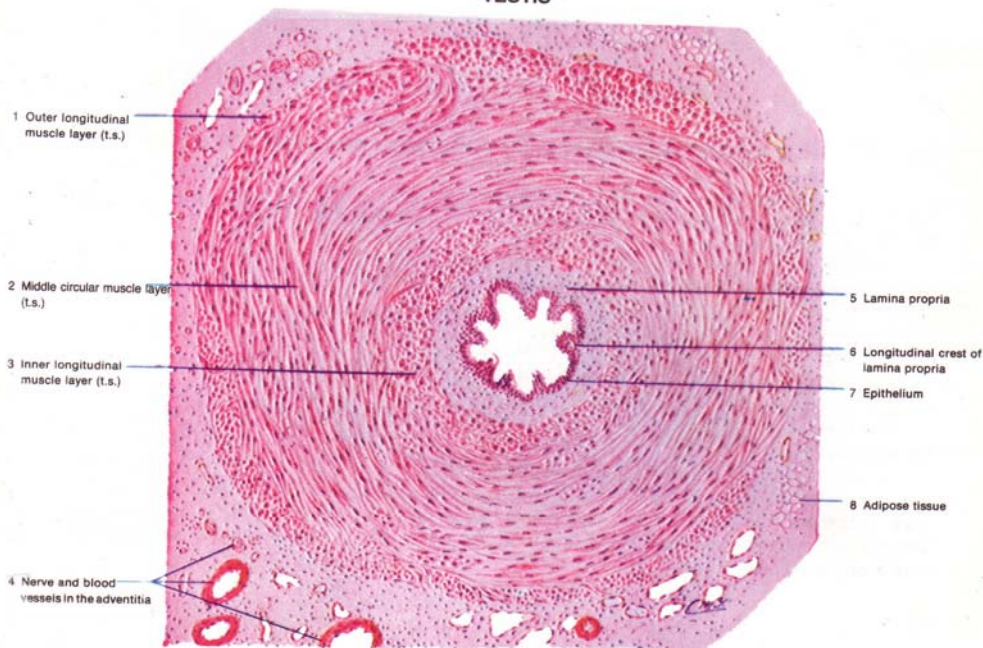


Fig. 1. Ductus deferens (transverse section).
Stain: hematoxylin-eosin. 40 x.



Fig. 2. Ampulla of the ductus deferens (transverse section).
Stain: hematoxylin-eosin. 60 x.

-213-

(شکل ۲-۱۲)

مجرای دفران بیش از ورود به پروستات اتساع یافته و ناحیه به نام آمپولا (ampulla) را بوجود می آورد. در این ناحیه بافت پوششی ضخیم تر و چین خوردگیهای زیادی پیدا میکند در بخش انتهایی آمپول کیسه های منوی به آن می پیوندند. از آنجا به بعد، مجرای دفران وارد پروستات شده و به داخل پیشابراه پروستاتی باز می شود که به آن مجرای

انزالی Ejaculatory duct گفته می شود. لایه مخاطی مجرای دفران از آمپول بدرون مجرای انزالی امتداد می یابد ولی لایه عضلانی پس از آمپول خاتمه پیدا می کند. (۲-۱۲)

غدد ضمیمه دستگاه تناسلی:

این غدد ترشحاتی تولید می کند که برای عملکرد تولید مثل در مرد ضروری است و عبارتند از کیسه های منوی، پروستات، غدد بولبی پیشابراهی
کیسه های منوی:

از دو لوله پر پیچ و خم به طول ۱۵cm تشکیل یافته . در برش دارای مخاط چین خورده با بافت پوشش مطبق کاذب غنی از گرانولهای ترشحی است این گرانولها شبیه گرانولهای سلولهای تولید کننده پروتئینی هستند. لامینا پروپریا غنی از رشته های الاستیک بوده و توسط لایه نازکی از عضله صاف احاطه شده است (شکل ۱ و ۲ و ۱۳ و ۱۴ و ۲۰).

TESTIS



Fig. 1. Testis. Sectional view. Stain: hematoxylin-eosin. 70 × .

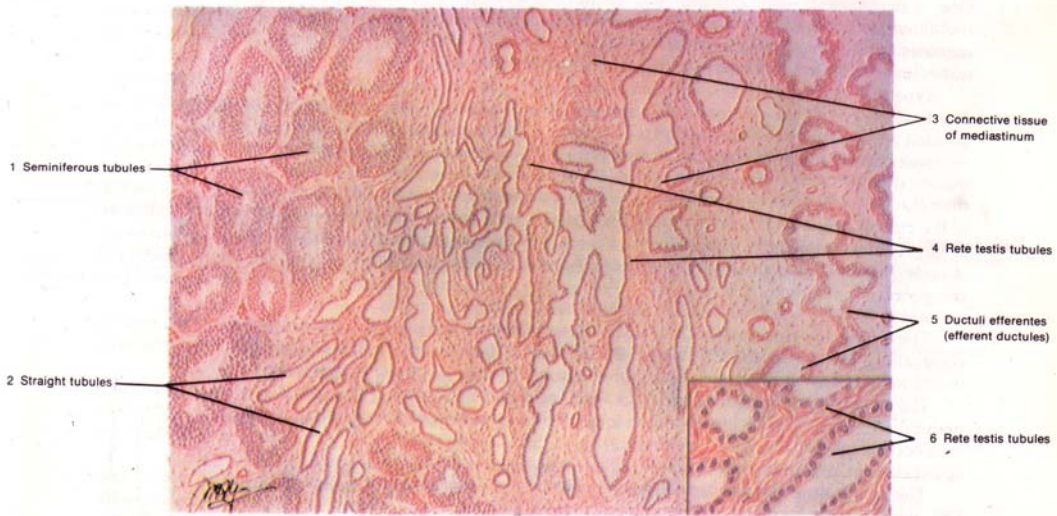


Fig. 2. Seminiferous tubules, straight tubules, rete testis, and ductuli efferentes (efferent ducts). Stain: hematoxylin-eosin. 60 × and 400 × .

SEMINAL VESICLE AND BULBOURETHRAL GLAND

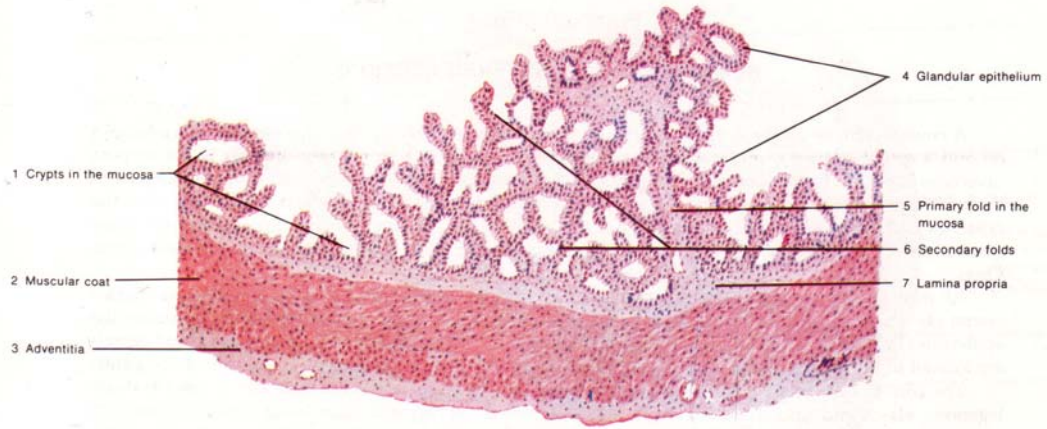


Fig. 1. *Seminal vesicle*. Stain: hematoxylin-eosin. 60 x.

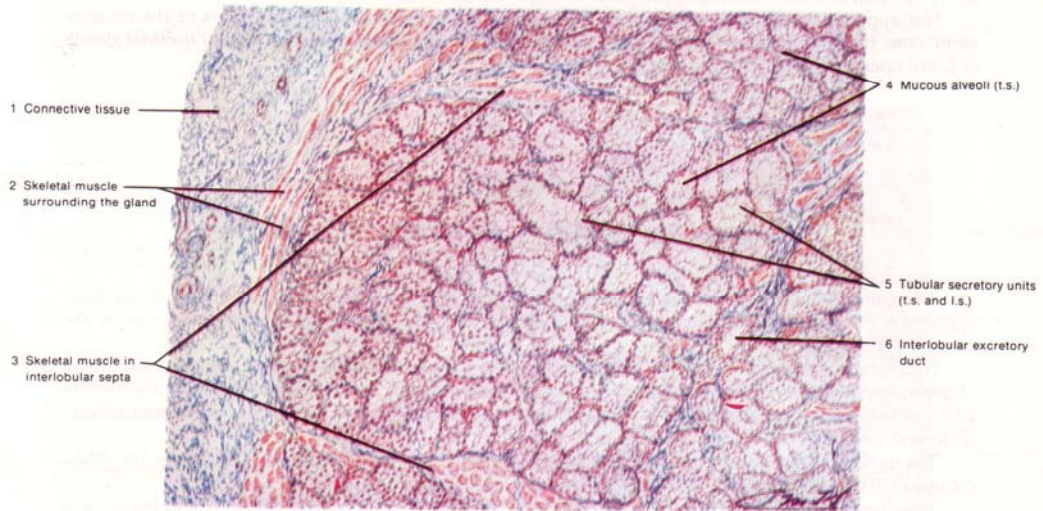


Fig. 2. *Bulbourethral gland*. Sectional view. Stain: Masson's stain. 350 x.

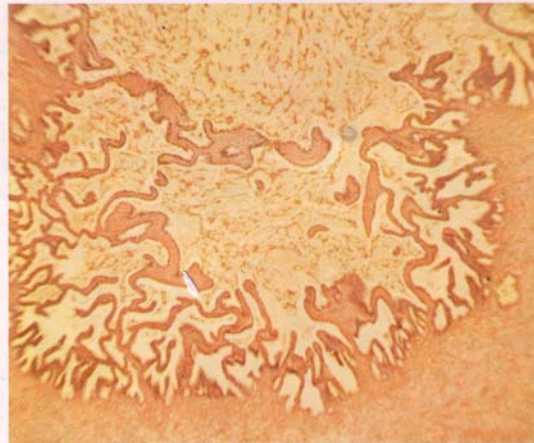


Fig. 18-19. Seminal vesicle. H&E 60 X.

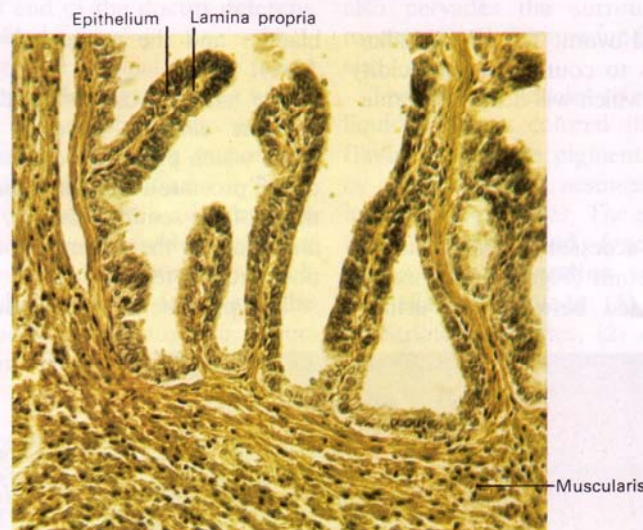


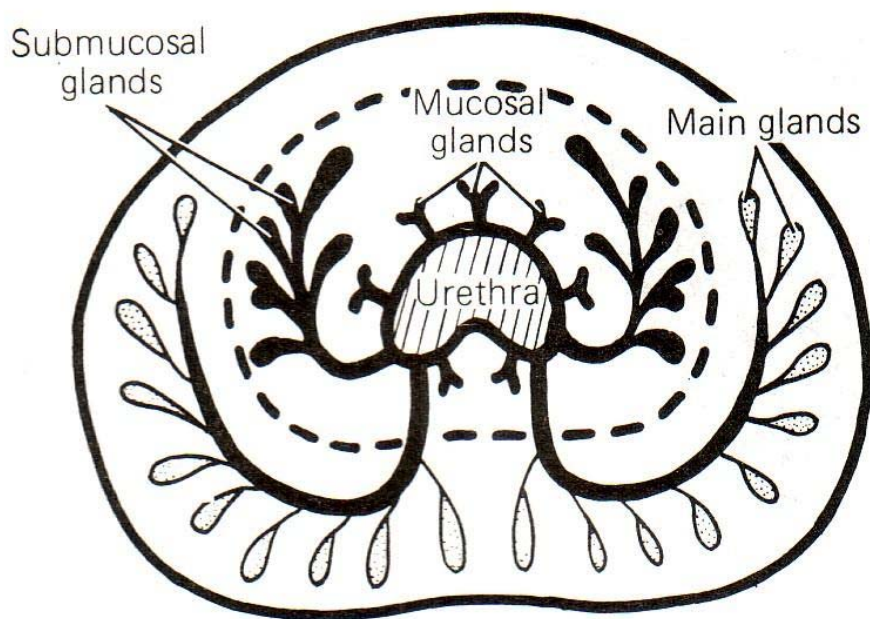
Fig. 18-20. Seminal vesicle. Stained with galocyanin and picric acid to emphasize the nonstriated muscularis. 385 X.

(شکل ۲۰)

کیسه ها محل ذخیره اسپرماتوزوئیدها نیستند بلکه آنها غددی هستند که یک ترشح زرد رنگ و غلیظ حاوی مواد فعال کننده اسپرماتوزوئیدها مانند فروکتوز، سیترات، اینوزیتول، پروستاگلاندین ها و چندین پروتئین تولید می کنند. کربوهیدراتهای تولید شده بوسیله غدد ضمیمه دستگاه تناسلی جنس مذکر که در مایع منی (Semen) ترشح می شوند منبع انرژی برای تحرک اسپرم هستند فروکتوز فراوانترین کربوهیدرات در این مایع است. ۷۰٪ مایع انزالی در انسان از کیسه های منوی است ارتفاع سلولهای بافت پوششی کیسه ها به میزان فعالیت فرآیندهای ترشحاتی آنها وابسته به سطح تستوسترون می باشند.

پروستات (Prostate):

مجموعه ای از ۳۰-۵۰ غده لوله ای- حبابی شاخه شاخه است که مجاری آن ها به درون پیشابراه پروستاتی تخلیه می شوند (شکل ۱۵ و ۱۶ و ۱۷)



شکل ۱۵ : نموداری از نحوه استقرار غده پروستات.

PROSTATE GLAND

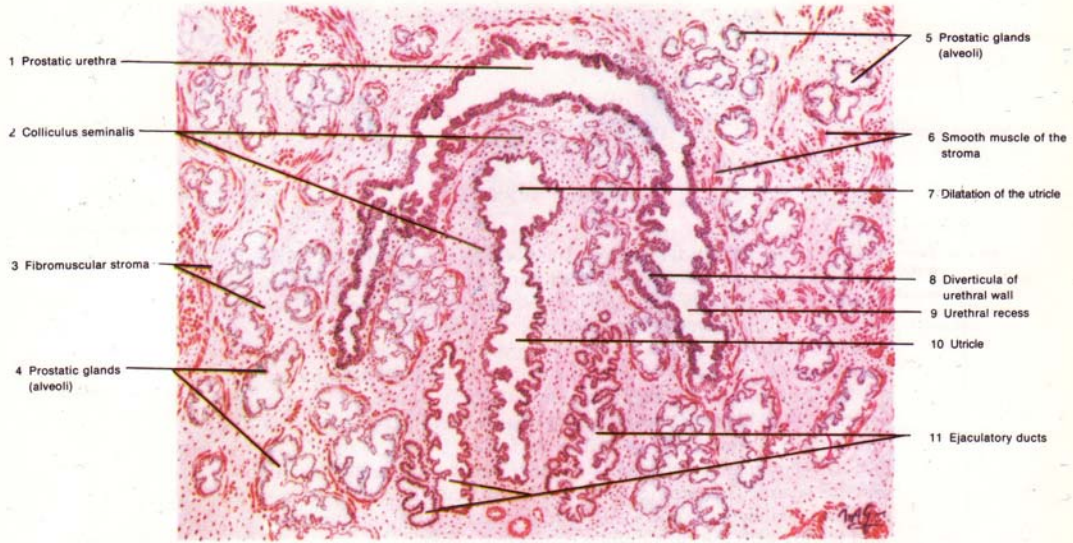


Fig. 1. Prostate gland with prostatic urethra.
Stain: hematoxylin-eosin. 80 ×.



Fig. 2. Prostate gland: sectional view (section from main prostatic glands in Fig. 1). Stain: hematoxylin-eosin. 180 ×.

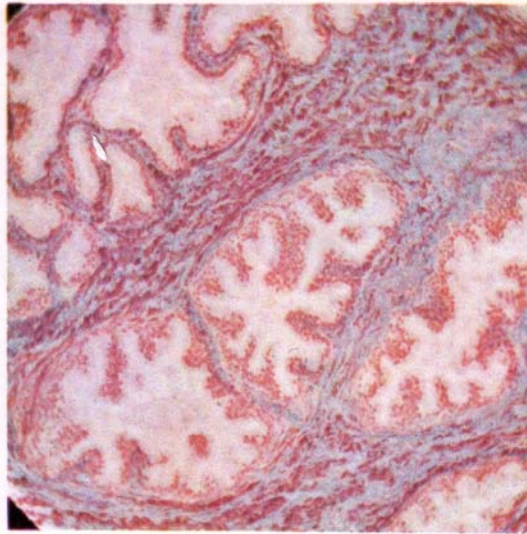


Fig. 18-21. The prostate. The stroma contains connective tissue (blue) and nonstriated myocytes (red) Azan. 180 X.

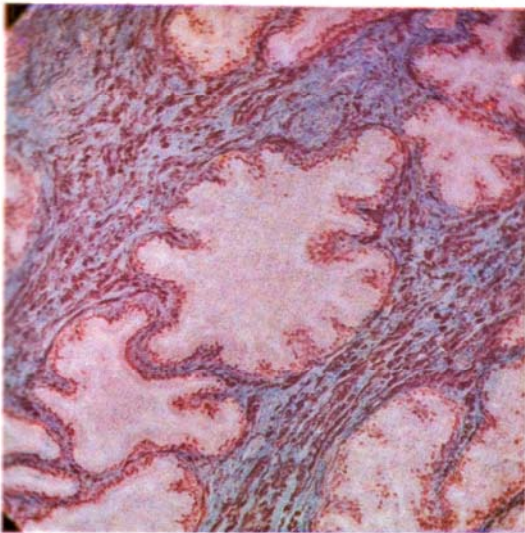


Fig. 18-22. Prostate. Azan 190 X.

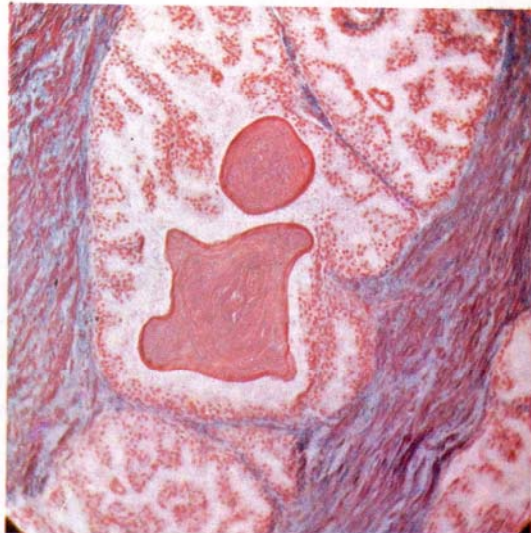


Fig. 18-23. Prostate. Azan 180 X. Concretions.

(شکل ۱۷)

پروستات دارای سه ناحیه مشخص است ناحیه مرکزی ۲۵٪ حجم غده را اشغال می کند ۷۰٪ غده ناحیه محیطی که محل اصلی سرطان پروستات است ناحیه ترانزیشنال دارای اهمیت طبی است و بیشتر موارد هیپرپلازی خوش خیم پروستات از این ناحیه منشاء می گیرد.

غدد لوله ای حبابچه ای پروستات توسط یک اپی تلیوم مطبق کاذب مکعبی یا استوانه ای تشکیل می شوند یک داربست رشته ای عضلانی فوق العاده غنی غدد را احاطه می کنند و پروستات توسط یک کپسول فیبرو الاستیک غنی از عضله صاف احاطه می شود . سپتومهای از این کپسول درون غده نفوذ کرده و آن را به لوبهایی تقسیم می کند که در مردان بالغ از هم مجزا نیستند.

غدد مایع پروستاتی تولید و آن را برای بیرون ریختن هنگام انزال ذخیره میکند همانند کیسه های منوی ساختمان و کار کرد پروستات به میزان تستوسترون بستگی دارد . سنگهای پروستاتی یا اجسام آمیلاسه اجسام اسیدوفیل کروی با ترکیب گلیکوپروتئینی هستند که اغلب کلسیفیه شده اند.

غدد بولبو اور ترال یا غدد کوپر (CowPer's glands):

به قطر ۳-۵ mm قبل از بخش غشائی پیشابراه قرار گرفته و بدرون آن تخلیه می شوند . لوله ای حبابی بوده و پوشش آنها مکعبی ساده با ترشح موکوس است. سلولهای عضلانی اسکلتی و صاف در دیواره های بین لوبهای این غدد وجود دارند. ترشحات موکوسی آنها شفاف بوده و بعنوان یک نرم کننده عمل می کند.(شکل ۱۴و۲)

آلت تناسلی مرد (Penis):

بطور عمده از سه توده استوانه ای بافت نغوظی به اضافه پیشابراه تشکیل شده است.(شکل ۱) و بوسیله پوست احاطه می گردد دو عدد از این استوانه ها اجسام غاری آلت Corpora cavernosa of penis در بخش دورسال (پشتی) قرار دارند.

جسم دیگر در بخش زیرین (ونترال) آلت قرار دارد و جسم غاری پیشابراه یا جسم اسفنجی Corpous spongiosum نامیده شده و پیشابراه را احاطه می کند جسم اسفنجی در انتها متسع شده و حشفه آلت glans penis را ایجاد می کند.

قسمت عمده پیشابراه آلتی توسط بافت پوششی استوانه ای مطبق کاذب پوشیده شده است. این بافت در حشفه به سنگفرشی مطبق تبدیل می شود .

غدد لیتر (glands Littre):

موکوس ترشح می کنند در تمام طول پیشابراه آلتی یافت می شوند. (شکل ۱۹)

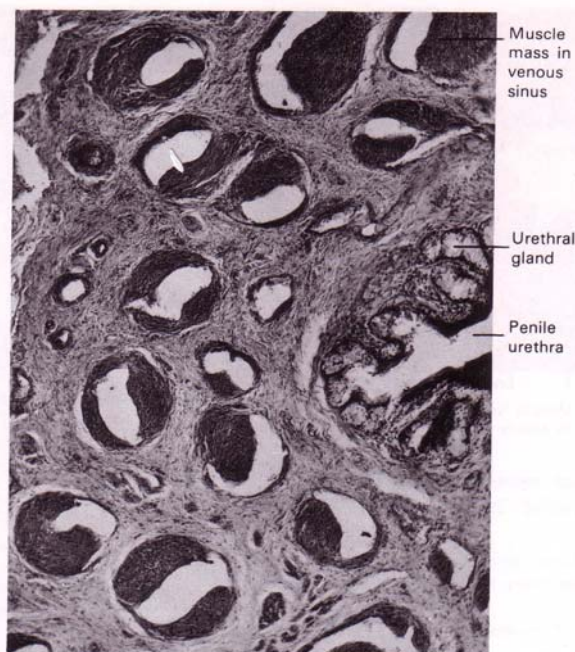


Fig. 18-30. Penile urethra (right) and corpus spongiosum. (From G. Conti 1952 *L'erection du penis humain et ses bases morphologico-vasculaires*. Acta Anatomica. 14:217-262)

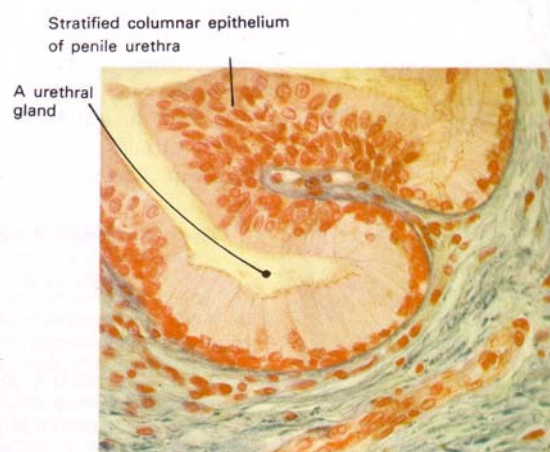
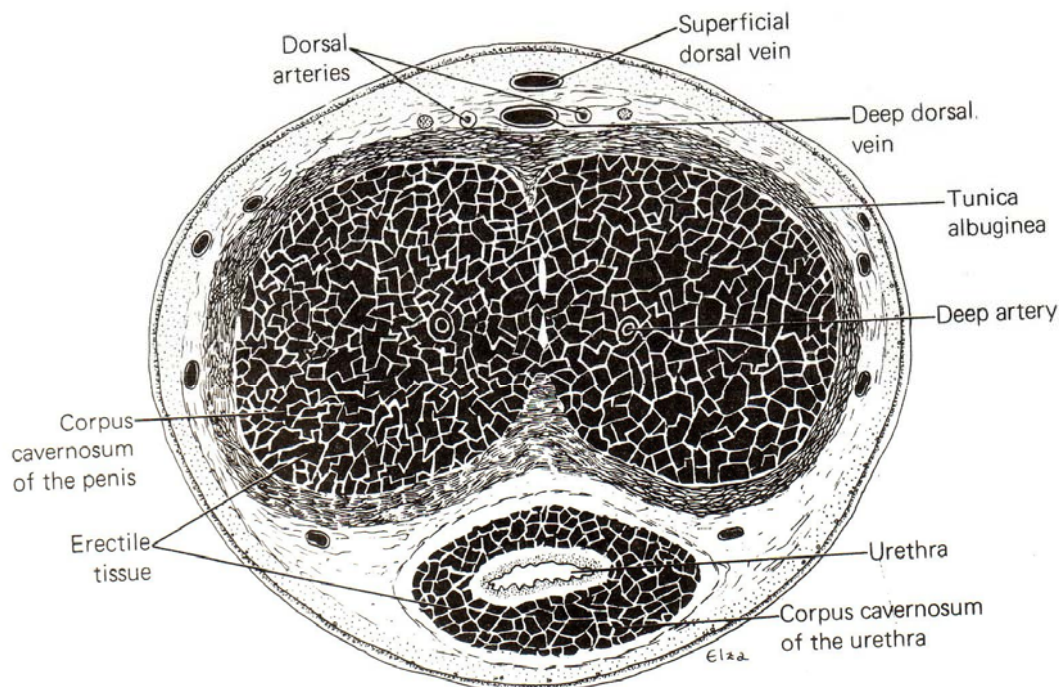


Fig. 18-31. Urethral gland of penile urethra. Azan 635 X.

(شکل ۱۹)

پره پوس **prepuce** یک چین برگشت پذیر پوستی است که حاوی بافت همبند با عضلات صاف در بخش داخلی آن می باشد. غدد سباسه در چین داخلی و پوست روی حشفه یافت می شود. اجسام غاری بوسيله یک لایه مقاوم از جنس بافت همبند متراکم موسوم به توینکا آلبوژینه پوشیده شده است. اجسام غاری آلت و پیشابراه از بافت نغوظی ساخته شده اند. این بافت از تعداد زیادی فضای وریدی که توسط سلولهای آندوتلیال مفروش شده و

بوسیله دیواره هایی حاوی رشته های بافت همبند و سلولهای عضلانی صاف از یکدیگر جدا گردیده اند ساخته شده است (شکل ۲۰)



شکل ۲۰ : نموداری از برش عرضی پنیس.

تغذیه شریانی آلت از طریق شرایین پودندال داخلی صورت می گیرد. این شرایین به شرایین عمقی و شرایین پشتی (dorsal) آلت منشعب می شوند. شرایینی عمقی تقسیم شده و سرخرگهای تغذیه ای و ماریپیچی را بوجود می آورند. سرخرگهای تغذیه ای مسئول رساندن اکسیژن و مواد غذایی به ترابکولاهای می باشند در حالیکه سرخرگهای ماریپیچی مستقیماً بدون فضاهای غاری (بافت نعوظی) تخلیه می شوند بین سرخرگهای ماریپیچی و سیاهرگ عمقی پشتی آلت به شانت های شریانی- وریدی وجود دارند.

نعوظ یا **Erection** آلت یک پدیده همودینامیک است که تحت کنترل پیامهای عصبی است که به عضلات سرخرگ و عضلات صاف دیواره فضا های عروقی در آلت می رسند در وضعیت شل **Flaccid** کمترین جریان خون در آلت وجود دارد. نعوظ وقتی صورت می گیرد که پیامهای گشاد کننده عروق با منشاء پاراسمپاتیک بر روی عروق و عضلات صاف در حال استراحت جسم غاری آلت اثر کننده در اتساع عروقی مهار همزمان پیامهای سمپاتیک تنگ کننده عروق به بافت آلت نیز دخالت دارد باز شدن شریانهای آلت و فضاهای غاری آن سبب افزایش جریان خون شده منجر به پرشدن فضاهای غاری و در نهایت سختی آلت می گردد. انقباض و انبساط (شل شدگی) جسم غاری بستگی به کلسیم داخل سلولی دارند که به نوبه خود توسط گوانوزین فسفات تنظیم می شود.

پس از انزال و اورگاسم **orgasm** فعالیت پاراسمپاتیک کاهش می یابد این امر به آلت اجازه می دهد که به حالت شل اولیه باز گردد.

Reference:

- 1- **Basic histology - Jos'e -Carneiro- luiz carlos, JUNAUERA**
- 2- **Atlas of normal histology – Mariano S.H.di Fiore.**
- 3- **Anatomy and physiology Biagtoy . Melloni book PETERY. Stone JANE.A.HURD.**

فصل چہارم
جنین شناسی

تکامل جنینی دستگاه تناسلی

فهرست :

تمایز جنسی و عوامل مؤثر بر آن

تکامل گونادها در مرحله غیر اختصاصی :

تکامل گوناد مذکر

تکامل گوناد مؤنث

تکامل راههای تناسلی در مرحله غیر اختصاصی :

اختصاصی شدن مجاری ولف

اختصاصی شدن مجاری مولر

تکامل دستگاه تناسلی خارجی مرحله غیر اختصاصی و اختصاصی

بعضی از ناهنجاری های مهم در سیستم تناسلی

تکامل جنینی دستگاه تناسلی

تمایز جنسی:

تفکیک جنسیت مرحله پیچیده ای است که عوامل متعددی در آن دخالت دارند، باید توجه داشت که در حین تکامل جنسی قسمت های مربوط به سیستم تناسلی (گنادها - راههای تناسلی - دستگاه تناسلی خارجی) در ابتدا در یک مرحله غیر اختصاصی قرار داشته و بعد از طی مراحل از تکامل در هر دو جنس، تمایز جنسی آغاز می شود که به ترتیب زمانی مراحل تکاملی غیر اختصاصی و سپس اختصاصی از هفته چهارم شروع و ابتدا در مورد گونادها سپس در مورد راههای تناسلی و در نهایت در مورد دستگاه تناسلی خارجی اتفاق می افتد (تا پایان هفته ۱۲).

عوامل مؤثر در این تمایز بترتیب تأثیر و اهمیت عبارتند از:

الف- ژن تعیین کننده بیضه (Testis determining factor) T.D.F و یا (Sex determining region on y) S.R.Y.

این ژن روی بازوی کوتاه کروموزوم Y قرار دارد و در واقع کلید تمایز جنسی است که در حضور آن زنجیره ای از ژنهای متعدد روی کروموزوم Y فعال شده و همچنین ژنهای اتوزومی بسیاری درگیر می شوند که حاصل آن تشکیل بیضه و جنسیت مذکر است.

ب- در ارتباط با رشد و تمایز راههای تناسلی مهمترین فاکتورها، هورمونهای جنسی موجود در گردش خون جنین (اندروژن ها در حضور بیضه ویا استروژن ها در حضور تخمدان که با تحریک گونادوتروپین های جفتی یا H.C.G ، ترشح شده اند) می باشند و عامل دوم ترشح ماده ممانعت کننده مولرین M.I.S یا هرمون ضد مولرین A.M.H می باشد. (Mullerian inhibitor substance or Antimullerian Hormon)

که این ماده بوسیله سلولهای سرتولی بیضه ترشح می شود و سبب تحلیل مجاری مولرین شده و باعث مذکر سازی راههای تناسلی می گردد.

ج- تستوسترون و دی هیدروتستون (Testosterone & Dihydro testosterone):

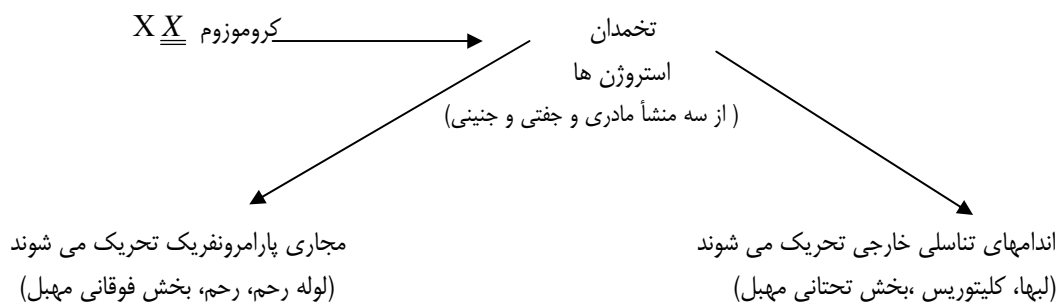
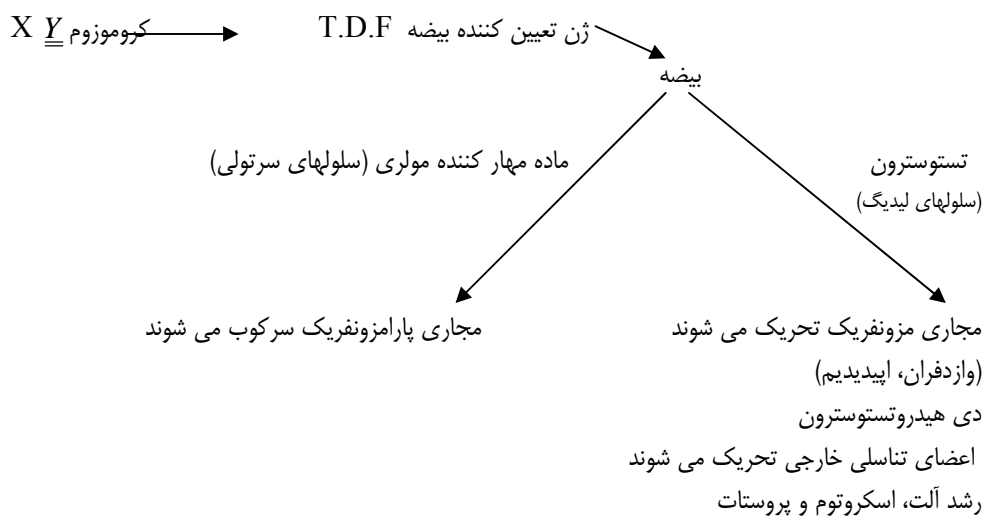
تستوسترون توسط سلولهای لیدیگ (Leydig Cells) در بیضه و دی هیدروتستوسترون در داخل سلولها از تستوسترون و توسط آنزیم پنج آلفا ردوکتاز ساخته می شود. تستوسترون باعث رشد مجرای مزونفریک (ولف) می شود که قسمت اعظم راههای تناسلی مذکر را می سازد و دی هیدروتستوسترون سبب تمایز دستگاه تناسلی خارجی به مذکر می شود.

د- در غیاب عوامل بالا یعنی فقدان TDF (به معنی نبودن کروموزوم Y)

- فقدان MIS (به معنی نبودن سلولهای سرتولی بیضه) و در غیاب تستوسترون و دی هیدروتستوسترون (به معنی نبودن سلولهای لیدیگ و بیضه)

- استروژنهای تأثیر گذار (مجموعه ای از استروژن های مادری و جنین و متحرشه از جفت) روند مؤنث سازی را سامان میدهند. یعنی مجرای پارامزوفنریک یا مولر باقی می ماند و راههای تناسلی مؤنث را می سازد (مجرای ولف تحلیل می رود) و دستگاه تناسلی خارجی هم شکل مؤنث به خود می گیرد.

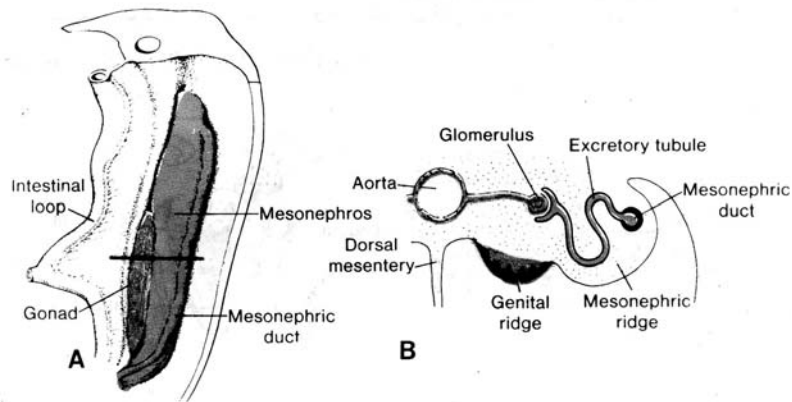
طبعاً در این روند نسبتاً طولانی و پیچیده اختلال در هر مرحله می تواند ناهنجاریهای مختلفی را به ترتیب در حین تکامل گونادها ، راههای تناسلی و یا دستگاه تناسلی خارجی ایجاد نماید. (جدول ۱).



جدول ۱

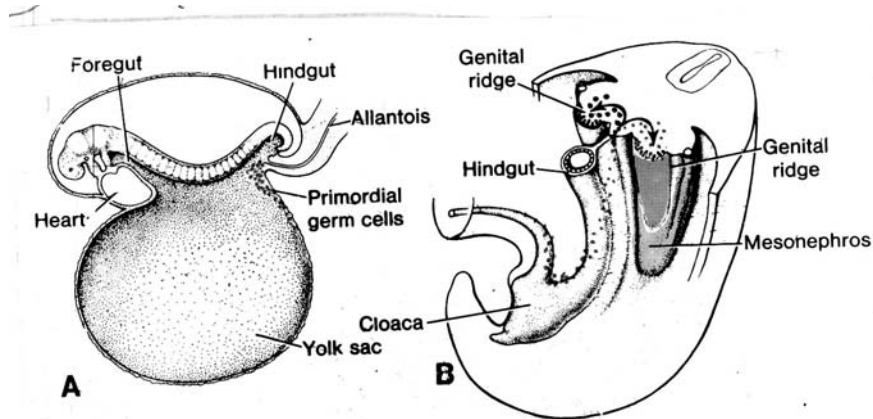
تکامل گونادها (غدد جنسی):

اگر چه جنس رویان از نظر ژنتیکی در زمان باروری مشخص گردیده است، لکن غدد جنسی خصوصیات ساختمانی مردانه یا زنانه را تا هفته هفتم تکامل بدست نمی آورند. غدد جنسی در ابتدا بصورت یک جفت نوار طولانی بنام ستیج های تناسلی یا گونادی (Genital or Gonadal Ridges) ظاهر می شوند که منشأ آنها افزایش سلولهای اپی تلیومی و تراکم مزانشیم زیر آن است، سلولهای ژرمینال تا ششمین هفته تکامل در گوناد اولیه ظاهر نمی شوند (شکل ۱).



شکل ۱: A) ارتباط بین ستیغ تناسلی و مزونفروز و مجرای مزونفریک. B) مقطع عرضی مزونفروز و ستیغ تناسلی در همان سطح.

قبل از آن در حدود هفته چهارم این سلول ها در جداره کیسه زرده نزدیک به آلتوتویز قرار دارند. این سلولها از مزودرم هستند و با حرکات آمیبی شکل در امتداد روده بند پشتی روده پسین (Hindgut) مهاجرت کرده و در هفته پنجم به گناد رسیده و تا هفته ششم در داخل گناد اولیه مستقر می شوند. اگر سلولهای ژرمینال اولیه به نوار گنادال نرسند، تکامل گناد متوقف می شود، لذا روی تکامل گناد اثر القائی دارند (شکل ۲).

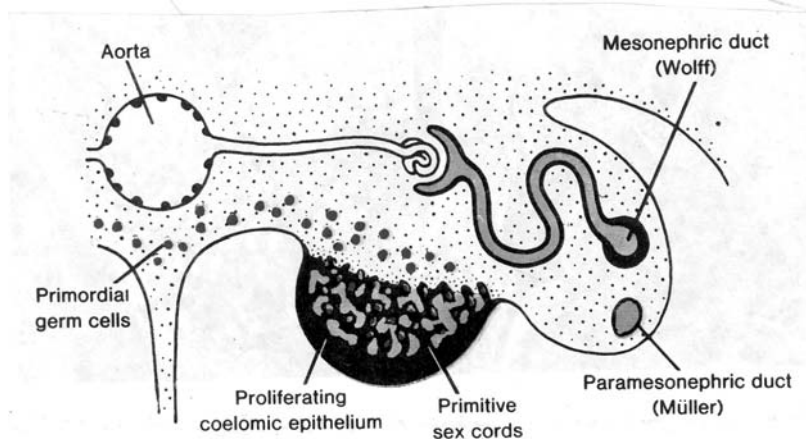


شکل ۲: A، ترسیم شمائی یک رویان سه هفته ای که سلولهای ژرمینال بدوی را در دیواره کیسه زرده، نزدیک به اتصال آلتوتویز نشان می دهد. B، ترسیمی برای نشان دادن مسیر مهاجرت سلولهای ژرمینال بدوی در امتداد دیواره پسین روده و روده بند پشتی بداخل ستیغ تناسلی.

غدد جنسی تمایز نیافته (غیر اختصاصی) Indifferent Gonads

اندکی پیش از رسیدن سلولهای زایای بدوی پوشش ستیغ های تناسلی تکثیر یافته و سلولهای اپی تلیال در مزانشیم زیرین خود نفوذ می کند و تعدادی طناب نامنظم را بوجود می آورند که طنابهای جنسی اولیه (Primary sex cords)

نامیده می شوند. هم در گناد نر و هم در گناد ماده این طنابها به پوشش سطحی گناد متصل هستند. در این مرحله هنوز امکان افتراق گناد مذکر از مؤنث وجود ندارد (شکل ۳).



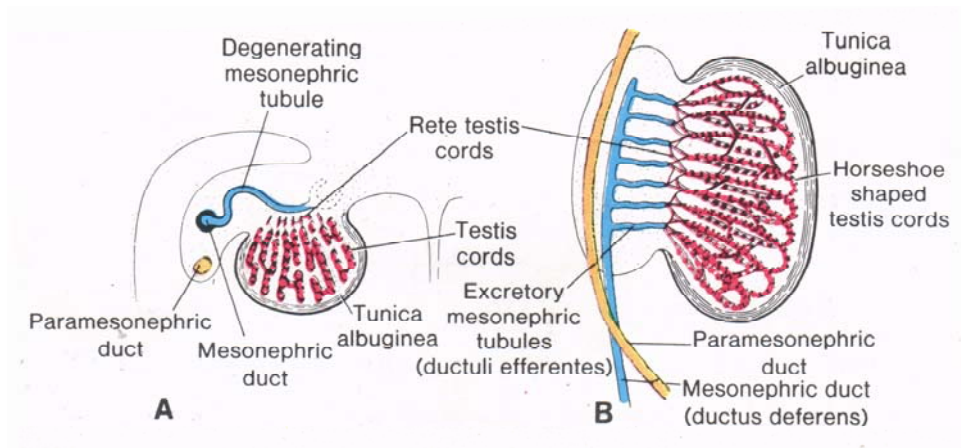
شکل ۳: تصویری از مقطع عرضی از ناحیه کمری رویان ۶ هفته ای که گنادهای تمایز نیافته و طنابهای جنسی اولیه را نشان می دهد. بعضی از سلولهای زایای بدوی به وسیله سلولهای طنابهای جنسی اولیه احاطه شده است.

بیضه :

اگر جنین از نظر کروموزومی XY باشد، طنابهای جنسی اولیه به افزایش خود ادامه داده و عمیقاً به داخل قسمت مرکزی نفوذ کرده تا طنابهای بیضه (Testis cords) یا طنابهای مرکزی (Medullary cords) را بسازند. در قسمت ناف بیضه، طنابها به شبکه ای از رشته های نازک سلولی تبدیل می شوند که بعداً توبولهای شبکه بیضه یا Rete testis را می سازد که در فرم کامل خود کانالیزه می گردند. در طی تکامل بیشتر، طنابهای بیضه ارتباط خود را با اپیتلیوم سطحی از دست میدهند. آنها سپس از پوشش سطحی بوسیله ورقه متراکمی از بافت همبند پر رشته جدا می شوند، که این لایه تونیکا آلبوژینه (Tunica Albuginea) نام دارد. در ماه چهارم طنابهای بیضه شکل نعل اسبی بخود می گیرند و دو انتهای آنها به شبکه بیضه (Rete testis) متصل می شود. در این هنگام طنابهای بیضه از

- ۱- سلولهای ژرمینال اولیه
- ۲- سلولهای نگهدارنده سرتولی (Sertoli cells) که منشأ سلولهای سرتولی از اپی تلیوم سطحی گناد است.
- ۳- سلولهای بینابینی لیدیگ (Interstitial cell of Leydig) که از مزانشیم اصلی ستیج گنادی مشتق شده است، تشکیل یافته اند.

سلولهای لیدیگ در بین طنابهای بیضه قرار گرفته و زمان کوتاهی پس از تمایز این طنابها ایجاد می شوند. در هفته هشتم حاملگی تولید تستوسترون به وسیله سلولهای لیدیگ آغاز می شود و به این ترتیب در این زمان بیضه توانائی آن را دارد که بر تمایز جنسی مجاری تناسلی و دستگاه تناسلی خارجی اثر بگذارد. طنابهای بیضه تا هنگام بلوغ تو پر باقی می ماند و وقتی که مجرادار شدند، لوله های منی ساز (Seminiferous Tubules) را ایجاد می کنند که به شبکه بیضه متصل شده و خود شبکه بیضه از طریق مجرای وایران (ductuli efferentes) تخلیه می شود. مجاری وایران از بقایای مجاری ترشچی مزونفریک هستند (شکل ۴).

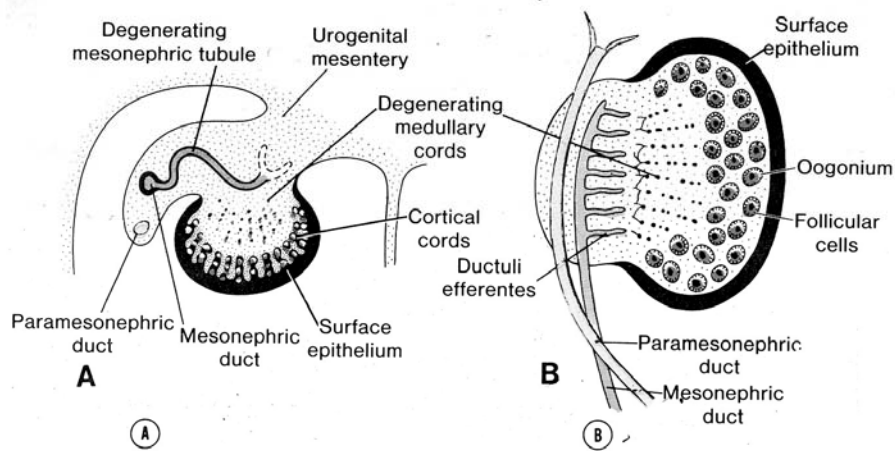


شکل ۴: A، برش عرضی بیضه در هفته هشتم رشد. به ورقه البوژینه، طنابهای بیضه ای، و شبکه بیضه ای (رت تستیس)، و سلول های ژرمینال بدوی توجه کنید. گلومرولها و کیسول بومن لوله های مزونفریک بیرون ریز در حالت تحلیل می باشند. B، نمایش شمائی بیضه و مجاری تناسلی در ماه چهارم تکامل، طنابهای بیضه ای نعل اسبی شکل به طناب های شبکه بیضه ادامه می یابند به مجاری و ابران منی بر که وارد مجرای مزونفریک می شوند توجه کنید.

تخمدان:

در حضور فرمول کروموزومی جنسی XX و بدون حضور کوروموزوم Y طنابهای جنسی اولیه در گناد به شکل توده های سلولی نامنظمی پراکنده می شوند. این توده ها که حاوی تجمعات سلولهای ژرمینال اولیه هستند و در بخش مرکزی تخمدان قرار دارند، بعد ها ناپدید می شوند و جای آنها را استرومای پر عروقی که قسمت مرکزی تخمدان (Ovarian medulla) را می سازد جانشین می گردد.

اپی تلیوم سطحی گناد ماده بر خلاف جنس نر به تکثیر خود ادامه می دهد و در هفته هفتم، نسل دوم طنابها یا طنابهای قشری را به وجود می آورد (Cortical Cords) که به مزانشیم زیرین نفوذ می کنند ولی هم چنان نزدیک به سطح باقی می ماند. در ماه چهارم این طنابها به توده های سلولی مجزائی تقسیم می شوند که یک یا چند سلول زایای بدوی را در بر می گیرد. سپس سلولهای زایا به اووگونی (Oogonia) تبدیل می شوند و سلولهای اپی تلیال اطراف آن ها که از اپی تلیوم سطحی سرچشمه گرفته اند، سلولهای فولیکولی (Follicular cells) را می سازند (شکل ۵).



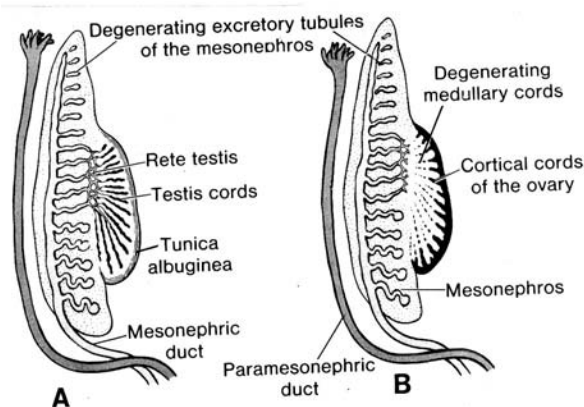
شکل ۵: A، برش عرضی تخمدان در هفته هفتم رشد که طناب جنسی اولیه (مرکزی) را در حال تحلیل رفتن نشان می دهد و طنابهای قشری در حال تشکیل اند. B، ترسیم شمائی تخمدان و مجاری تناسلی و لوله های مزونفریک برون ریز (مجاری و ابران) با شبکه (بیضه ای) ارتباط پیدا نمی کند. منطقه تخمدان حاوی توده هائی از اووگونی است که توسط سلولهای فولیکولی احاطه شده اند.

بطور خلاصه می توان گفت که جنس رویان در زمان باروری بر حسب اینکه اسپرماتوزوئید حاوی کروموزوم X یا Y باشد مشخص می شود و در رویان XX (مؤنث) طنابهای مرکزی گناد تحلیل رفته و نسل ثانوی بصورت طنابهای قشری ایجاد می شود. در رویان XY (مذکر) طنابهای مرکزی گناد به طنابهای بیضه تبدیل شده و طنابهای ثانوی یا قشری تشکیل نمی شود.

مجاری تناسلی:

در ابتدا در رویان نر و ماده دو جفت مجرای تناسلی وجود دارد.

مجرای مزونفریک (ولف) و مجرای پارامزونفریک (مولر)، مجرای پارامزونفریک (Paramesonephric Ducts) بصورت یک تورفتگی از پوشش (اپی تلیوم) سلومی و در سطح قدامی طرفی ستیغ ادراری- تناسلی (گناد اولیه) بوجود می آید. مجرای مولر به داخل حفره سلومی توسط ساختمان قیفی شکل باز می شود. (از ناحیه سفالیک مجرا). در قسمت انتهائی، مجرا در ابتدا در کنار مجرای مزونفریک قرار دارد ولی بعداً مجاری دو طرف از طرفین عبور کرده و به سمت هم رشد میکنند. در نهایت دو مجرا کاملاً کنار هم قرار گرفته و بعد از از بین رفتن دیواره بین آنها کانال رحمی و در محل رسیدن به سینوس ادراری تناسلی برجسته شده و قسمتی بنام دکمه مولرین (Mullerian Tubercle) را می سازند. مجاری ولف در طرفین تکمه مولرین به سینوس ادراری- تناسلی باز می شوند. یعنی در این زمان، در هفته ششم در هر دو جنس مجاری مولر و ولف وجود دارند و وضعیت شرح داده شده که مرحله غیر اختصاصی تکامل راههای تناسلی است دیده می شود (شکل ۶).

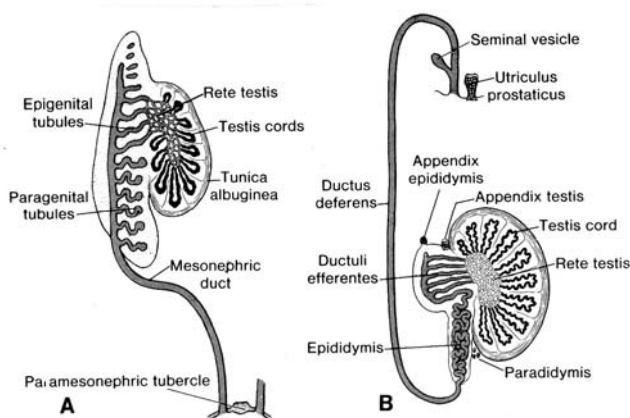


شکل ۶: ترسیمی شمائی از تکامل مجاری تناسلی در هفته ششم در جنس نر (A) و در جنس ماده (B). مجاری مزونفریک و پارامزونفریک در هر دو جنس نر و ماده وجود دارد. به لوله های برون ریز مزونفرونها و ارتباط آنها در تکامل غده جنسی در هر دو جنس توجه کنید.

مجاری تناسلی در جنس نر:

مجرای مزونفریک (ولف) به غیر از منتهی الیه ناحیه پروگزیمال آن که تحلیل می رود و بنام آپاندیس اپیدیدیمیس (Epididymis appendix) نامیده می شود، باقی مانده و مجاری اصلی تناسلی جنس مذکر را می سازد. بلافاصله بعد از مجرای وایران، ناحیه مدخل مجرای وایران طویل و پر پیچ و خم شده و اپی دیدیمیس (Ductus Epididymis) را می سازد.

همچنین در امتداد اپی دید میس مجرای دفران (Ductus Deferens) که بوسیله یک لایه عضلانی ضخیم احاطه شده است ساخته می شود و همینطور وزیکول سمنال (Seminal Vesicle) و بعد از آن، امتداد مجرای دفران که به نام کانال انزالی (Ejaculation canal) می باشد، تشکیل می گردد که همگی منشأ از مجرای مزونفریک دارند (فقط خود مجرای وایران Ductuli efferentes از بقایای لوله های ترشچی مزونفروز می باشد). مجاری مولرین در جنس مذکر از بین می روند (شکل ۷).



شکل ۷: A، دیاگرامی از مجاری تناسلی در مرد در ماه چهارم رشد. مجرای پارامزونفریک بجز زائده بیضه ای و اوتریکول پروستاتی از بین رفته است. B، مجرای تناسلی پس از پائین آمدن بیضه. به طنابهای نعل اسبی شکل

بیضه ای، شبکه بیضه ای و مجاری ابران در حال ورود به مجرای دفران توجه کنید. پارادیدیمیس از باقی مانده لوله های مزونفریک پارازیتال تشکیل شده است.

مجاری تناسلی در جنس ماده:

مجرای مولر به مجرای اصلی تناسلی زن تکامل می یابد و در آن سه قسمت قابل تشخیص می باشد:

۱- بخش فوقانی و عمودی که به حفره شکمی (سلوم داخلی) راه دارد.

۲- بخش افقی که مجرای ولف را قطع می کند.

۳- بخش تحتانی و عمودی که مجاری مولر دو طرف بهم جوش خورده و مجرای واحدی را می سازند.

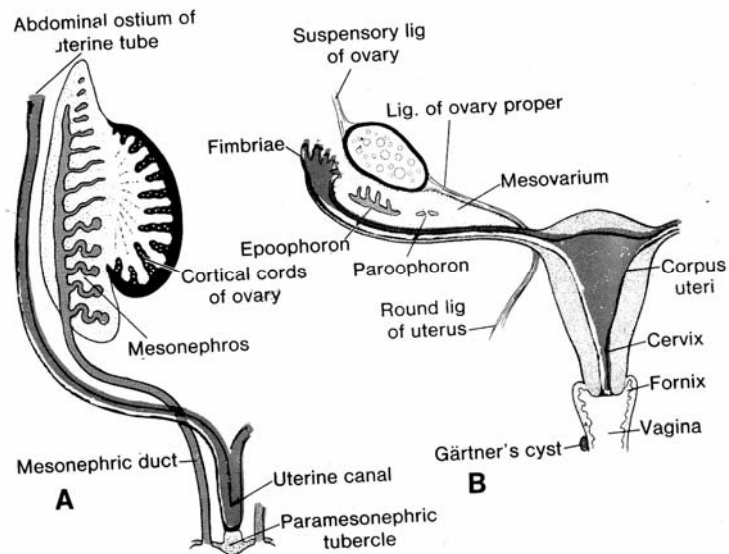
با نزول تخمدان دو قسمت اول لوله رحمی را می سازند و قسمت انتهائی یکی شده، کانال رحمی را می سازد. که در نهایت تنه و گردن رحم را تشکیل میدهند و با جابجایی بخش دوم مجاری مولر به سمت داخل و پائین و حرکت دو مجرا بسمت هم ستیغ های ادرازی تناسلی کم کم در یک حالت عرضی قرار می گیرند.

وقتی مجاری دو طرف با هم جوش خوردند، یک چین خوردگی تشکیل می شود که از کناره های طرفی مجاری مولر به سمت دیواره لگن امتداد می یابد و به آن رباط پهن رحم (Broad ligament of the uterus) گفته می شود. در کناره فوقانی رباط پهن، لوله رحمی و در پشت آن، تخمدان قرار دارد. رحم و رباطهای پهن آن حفره لگنی را به دو بن بست رحمی - راست روده ای و رحمی - ممانه ای تقسیم می کنند.

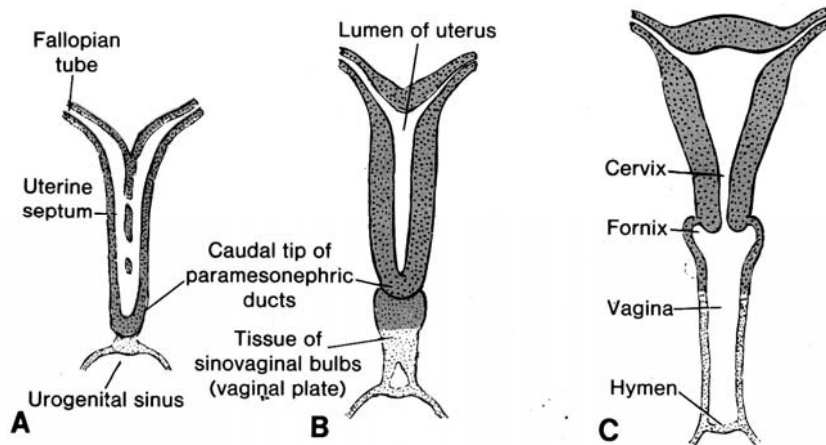
تکامل مهبل (Vagina):

بعد از زمان کوتاهی که رأس تو پر قسمت سوم مجاری مولر به سینوس ادرازی تناسلی رسید از قسمت لگنی سینوس دو بیرون زدگی تو پر بخارج رشد می کنند. این بیرون زدگی ها که سینو واژینال بولب (Sinovaginal Bulbs) نام دارند، بسرعت رشد کرده و تشکیل صفحه تو پر واژینال (Vaginal plate) را می دهند. این رشد و تکثیر بیشتر در قسمت پروگزیمال اتفاق می افتد و بنابراین فاصله بین رحم و سینوس ادرازی تناسلی افزایش می یابد (به شکل ۹ رجوع کنید). سپس تا ماه پنجم صفحه مهبل کاملاً تو خالی می شود. گسترش کانال را در اطراف انتهای زهدان فورنیکس مهبل (Vaginal Fornix) می گویند. در نهایت کانال واژن منشأ دوگانه دارد، $\frac{4}{5}$ بالای آن از کانال رحمی مهبل و $\frac{1}{5}$ تحتانی آن از سینوس ادرازی تناسلی می باشد و حد واسط این دو قسمت پرده بکارت (Hymen) قرار دارد که از پوشش اپی تلیال سینوس و یک لایه نازک از سلولهای مهبل درست شده است و اغلب تا انتهای دوران جنینی یک سوراخ کوچک در آن ایجاد می شود (شکل ۹ و ۱۰).

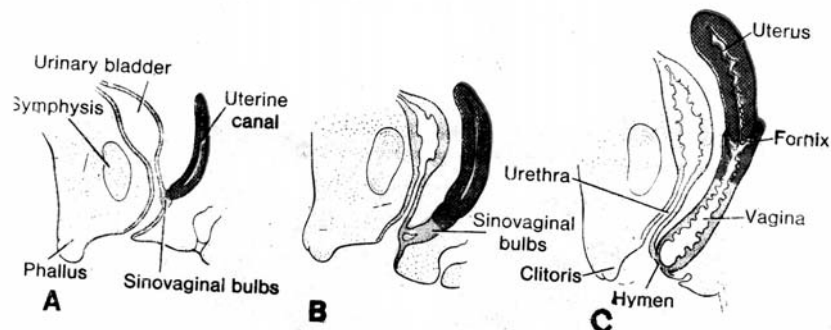
مهمترین ناهنجاری که در حین تکامل کانال رحمی مهبل ممکن است دیده شود، از بین نرفتن دیواره بین دو مجرای مولر (در قسمت سوم) می باشد که در حالات شدید ناهنجاری بصورت رحم دوتائی و در حالات خفیف تر بصورت رحم دو شاخه می باشد که می تواند سبب اختلال باروری شود.



شکل ۸: A، ترسیم شمائی مجاری تناسلی زن در انتهای ماده دوم تکامل. به تکمه پارامزوفریک یا مولرین و تشکیل مجرای زهدانی توجه کنید. B، مجاری تناسلی پس از پائین آمدن تخمدان. تنها قسمت هائی که از دستگاه مزوفریک (ولف) باقی می ماند اپی فورون، پاروفورون و کیست گارتنر می باشد. به رباط نگاهدارنده تخمدان، و رباط گرد زهدان توجه کنید.



شکل ۹: ترسیم شمائی که تشکیل زهدان و مهبل را نشان می دهد. A، در هفته نهم، به تحلیل رفتن دیواره زهدان جلب توجه میکند. B، در انتهای ماه سوم به بافت پیازهای سینوواژینال توجه کنید. C، نوزاد. یک سوم فوقانی مهبل و فورنیکس از حباب دار شدن بافت پارامزوفریک و دو سوم پائینی بوسیله حباب دار شدن پیازهای سینوواژینال تشکیل شده است.



شکل ۱۰: برشهای شمانی سهمی که تشکیل زهدان و مهبل را در مراحل مختلف تکامل نشان می دهند.

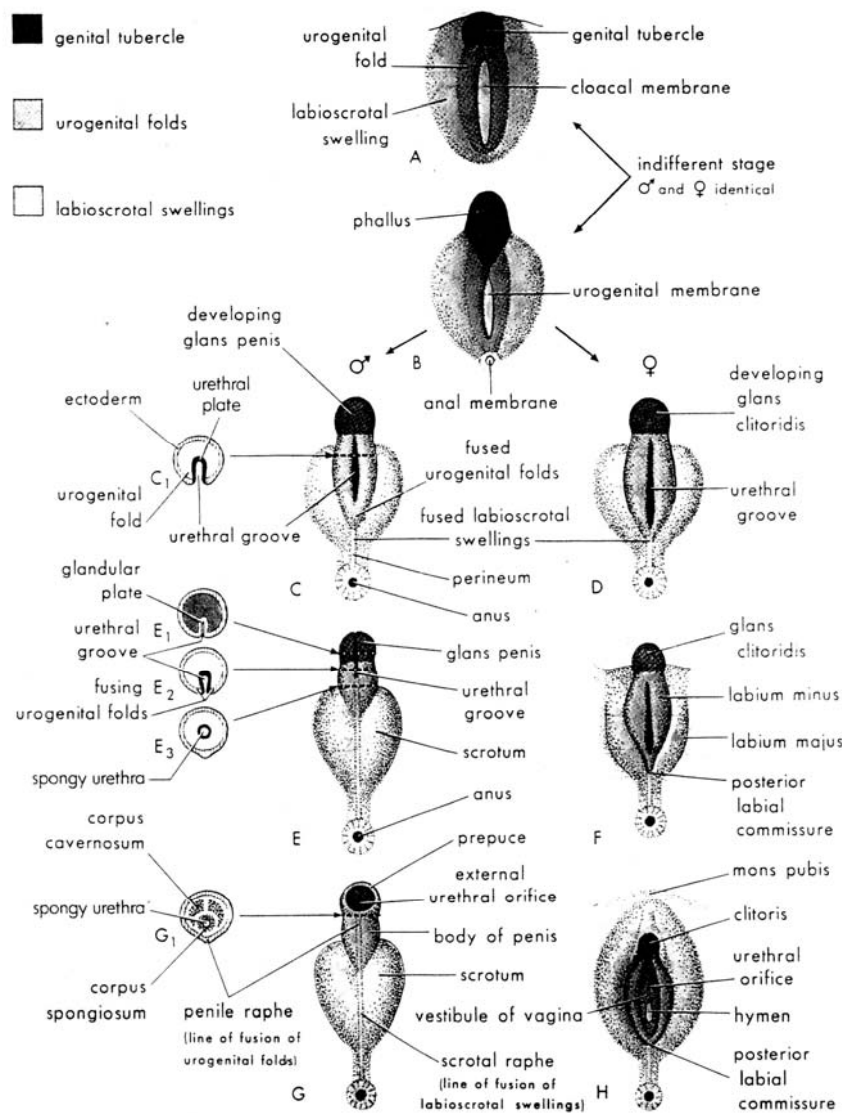
اندامهای تناسلی خارجی (External genitalia):

آخرین قسمت در دستگاه تناسلی است که تکامل و تمایز می یابد.

مرحله تمایز نیافته: در هفته سوم تکامل سلولهای مزانشیمی که از ناحیه شیار اولیه منشأ گرفته اند، برای تشکیل یک جفت چین به نام چین های کلوک (Cloacal Folds) به اطراف پرده کلوک مهاجرت می نمایند و درست در قسمت مجامه ای پرده کلوکی، چین ها با هم یکی شده تا تکمه تناسلی (Genital tubercle) را بسازند.

در هفته ششم هم زمان با تقسیم شدن چین های کلوکی به چین های اورترال (Urethral Folds) در جلو و چین های مقعدی (Anal Folds) در عقب، پرده کلوک هم به بخش پرده ادراری تناسلی (Urogenital Membrane) بین چین های ادراری و پرده مقعدی (Anal Membrane) بین چین های مقعدی تقسیم میشود.

در همین زمان یک جفت برجستگی دیگر در هر دو طرف چین های پیشابراهی به وجود می آید که به آن برجستگی های تناسلی (Genital Swelling) می گویند (برجستگی های تناسلی بعداً در مرد تبدیل به برجستگی های اسکروتال و در زن تبدیل به لب های بزرگ می شود). تا ماه سوم از روی دستگاه تناسلی خارجی هنوز تشخیص جنسیت ممکن نیست (شکل ۱۱).



شکل ۱۱: A و B - این دو شکل تکامل دستگاه تناسلی خارجی را در مرحله تمایز نیافته (هفته های چهارم تا هفتم) نشان میدهد. E و G و C مراحل تکاملی دستگاه تناسلی خارجی مرد را در هفته های نه، یازده و دوازده نشان می دهد. در سمت چپ، برش های عرضی (E₁، E₂، E₃، G₁) تا (C₁، E₁) از آلت تناسلی در حال تکامل، تشکیل پیشابراه اسفنجی را مشخص می کند. D، F و H، مراحل تکامل دستگاه تناسلی خارجی زن را در هفته های نه، یازده و دوازده نشان میدهد.

اندامهای تناسلی خارجی در مرد (External genitalia in the Male):

تحت تأثیر آندروژنهای متحرشه از بیضه جنین، تکمه تناسلی سریعاً رشد می کند و تبدیل به آلت تناسلی (Phallus) می شود. در هنگام رشد، آلت چین های اورترال را با خود به جلو می کشد و دیوارهای کناری ناودان پیشابراهی (Urethral groove) را ایجاد می کند. این ناودان در طول آلت امتداد می یابد، ولی به انتهائی ترین بخش آن

که سر آلت (Glans) است نمی رسد. پوشش اپی تلیالی این نودان منشأ آندودرمی دارد و صفحه پیشآبراهی (Urethral Plate) را می سازد.

در پایان ماه سوم چین های پیشآبراهی روی صفحه پیشآبراهی بسته می شوند و سرانجام اورترای آلتی (Penile Urethra) را می سازند. البته باز انتهائی ترین قسمت پیشآبراه در نوک آلت از این قسمت ساخته نمی شود، در ماه چهارم از نفوذ سلولهای اکتودرمی نوک آلت بسمت داخل یک طناب اپی تلیالی کوتاه ساخته می شود که سپس مجرا دار شده و انتهائی ترین قسمت پیشآبراه را بنام سوراخ خارجی اورترال یا (External Urethral Meatus) می سازد. برجستگی های تناسلی که در جنس نر، برجستگی های اسکروتال نامیده می شود، در آغاز در ناحیه مغبنی قرار دارند. اما با تکامل بیشتر به سمت پائین پیش می روند و هر برجستگی، نیمی از اسکروتوم را بوجود می آورد. دیواره اسکروتال (Scrotal Septum) این دو را از هم جدا می کند(به شکل ۱۱ توجه کنید).

اندامهای تناسلی خارجی در زن (External genitalia of the Female):

در غیاب تستوسترون، استروژن ها تأثیر گذار تمایز جنسی هستند. در اینجا تکمه تناسلی به مقدار کم رشد می کند و کلیتوریس (Clitoris) را بوجود می آورد و چین های اورترال هم بر عکس جنس نر بهم جوش نمی خورند و لب های کوچک (Labia Minor) را می سازند. در حالی که برجستگی های تناسلی بزرگتر شده لب های بزرگ را ایجاد می کند و نودان اداری تناسلی باز می ماند و دهلیز (Vestibule) را می سازد. تشخیص جنسیت بوسیله سونوگرافی در نیمه اول آستانه (از روی طول تکمه تناسلی) می تواند گمراه کننده باشد زیرا در ماههای اول اندازه آن در جنین مؤنث نسبتاً بزرگ است.

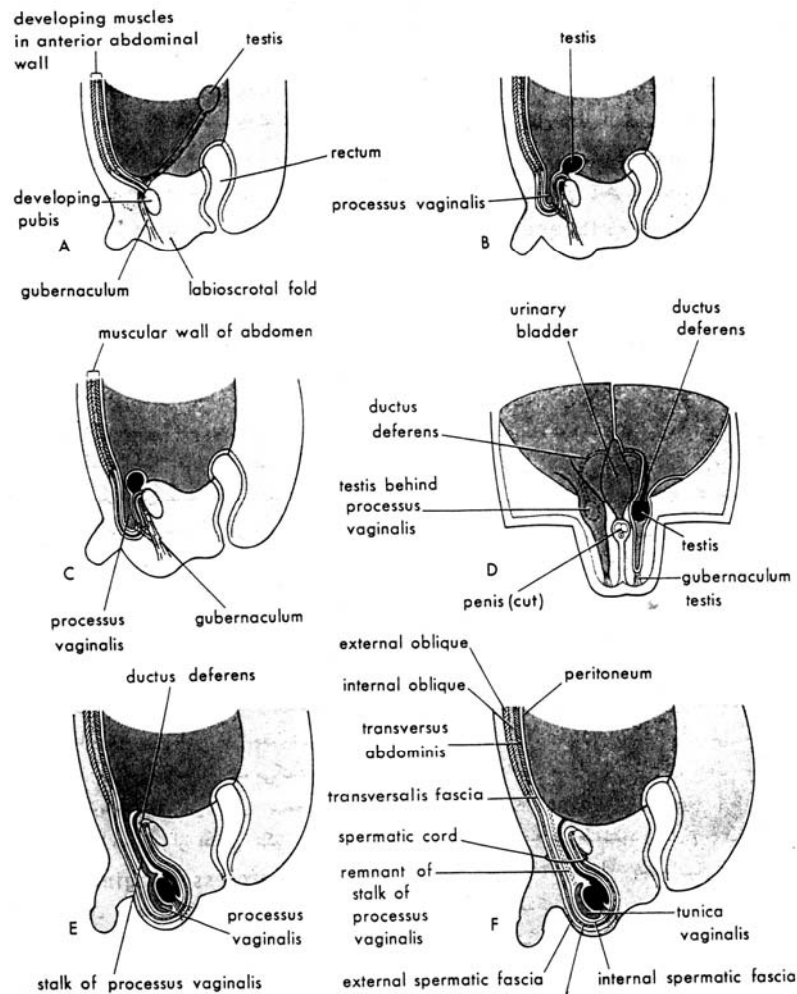
نزول گنادهای:

۱- پائین آمدن بیضه:

در اواخر ماه دوم بیضه و مزونفرونها توسط روده بند اداری تناسلی (Urogenital Mesentery) به دیواره خلفی شکم متصل می باشند. با تحلیل مزونفرونها، رشته اتصالی بیشتر بصورت روده بندی برای غده جنسی در می آیند. این روده بند در مسیر دمی رباطی شده و بنام رباط تناسلی دمی (Caudal Genital Ligament) نامیده می شود. همچنین امتداد یافتن از قطب دمی بیضه توسط یک بافت متراکم مزانشیمی سرشار از ماده زمینه ای خارج سلولی صورت می گیرد که تحت عنوان گوبرناکولوم (Gubernaculum) نامیده می شود. قبل از نزول بیضه ها، این نوار مزانشیمی در ناحیه مغبنی بین ماهیچه های تمایز یابنده مایل شکمی خارجی و داخلی ختم می گردد. بعدها وقتی که بیضه ها بطرف حلقه مغبنی نزول می نمایند (Descent of the Testis)، یک بخش خارج شکمی از گوبرناکولوم تشکیل می گردد و از ناحیه مغبنی بطرف برآمدگی اسکروتال رشد می کند. در همین زمان بیضه ها از مجرای مغبنی عبور می نمایند. این قسمت خارج شکمی با کف اسکروتوم تماس پیدا می کند (گوبرناکولوم در جنس مؤنث نیز به همین ترتیب ساخته می شود لکن در موارد طبیعی بصورت ابتدائی باقی می ماند).

عواملی که نزول بیضه را مهار می نمایند، همگی روشن نیستند. به هر جهت بنظر می رسد که رشد بخارج قسمت خارج شکمی گوبرناکولوم، مهاجرت داخل شکمی بیضه را سبب می گردد و افزایشی در فشار داخل شکمی ناشی از رشد اعضاء سبب عبور بیضه از مجرای مغبنی می گردد. سیر قهقراایی بخش خارج شکمی، گوبرناکولوم حرکت بیضه را بطرف اسکروتوم کامل می کند و فرآیند نزول بیضه بدون شک تحت تأثیر عوامل هورمونی بوده و ممکن است هورمونهای آندروژنی و MIS دخالت داشته باشند. در طی نزول، خونرسانی به بیضه از آئورت بحالت خود باقی مانده و رگهای بیضه ای از محل اصلی خود در کمر به بیضه های موجود در اسکروتال کشیده می شوند. جدا از پائین آمدن بیضه، صفاق حفره سلومی در هر دو طرف خط وسط یک بیرون زدگی بدخل دیواره قدامی شکم ایجاد می کنند. بیرون زدگی مسیر گوبرناکولوم بیضه را تا برجستگی های

اسکروتال طی می کند و بنام زائده واژینال، همراه با ماهیچه و لایه های فاشیال دیواره بدن، بداخل برجستگی اسکروتوم می آید و در نتیجه مجرای مغبنی (Inguinal Canal) را می سازد. در زمان تولد، بیضه از بین حلقه مغبنی و از روی لبه استخوان پوبیس بداخل برجستگی اسکروتال پائین می آید. سپس بیضه توسط یک چین منعطف شده و از زائده واژینال پوشیده می شود. لایه صفاقی پوشاننده روی بیضه بنام لایه احشائی ورقه آلبوژینه نامیده می شود. بقایای کیسه صفاقی لایه جداری ورقه آلبوژینه را می سازد. مجرای باریکی که حفره زائده واژینال را با حفره صفاقی مرتبط می سازد، در زمان تولد یا مدتی کوتاه پس از آن مسدود می شود. علاوه بر اینکه بیضه ها توسط لایه های صفاقی مشتق از زائده واژینال پوشیده شده اند، توسط لایه هایی که از دیواره قدامی شکم مشتق شده و از بین آنها عبور می کند نیز پوشیده می شوند (شکل ۱۲).

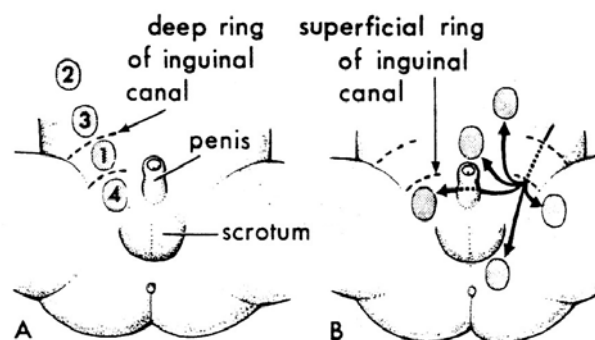


شکل ۱۲: نمای شماتیک از مراحل تشکیل کانال های اینگوینال و نزول بیضه ها. A- برش ساژیتال از یک رویان در هفته هفتم، که بیضه را قبل از نزول آن از جدار خلفی شکم نشان می دهد. B و C- برش های مشابهی در حدود هفته ۲۸ که **Processus vaginalis** و عبور بیضه از کانال اینگوینال را نشان می دهد. توجه کنید که پیش از عبور بیضه، **(processus vaginalis)** لایه های فاسیای جدار شکم در این کانال عبور می کنند. D- برش فرونتال جنین در سه روز بعد (نسبت به شکل C) که نزول بیضه و قرارگیری آن در خلف **processus vaginalis** را نشان می دهد. برای مشاهده بیضه و مجرای دفران، به **processus vaginalis** در سمت چپ برش داده شده است. E- برش ساژیتال در یک نوزاد، **processus vaginalis** توسط یک ساقه باریک با حفره صفاق در ارتباط است. F- برشی مشابه بعد از یک ماه که انسداد ساقه مذکور را نشان میدهد. لایه های فاسیای جدار قدامی شکم حالا پوششهای طناب اسپرماتیک را تشکیل می دهند.

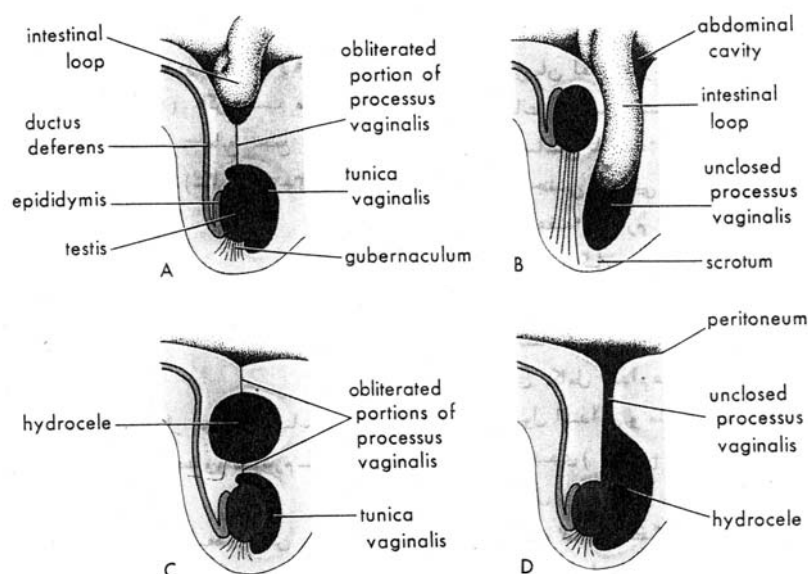
باید توجه داشت که ارتباط بین حفره سلومی و زائده واژینال در کیسه اسکروتوم بطور طبیعی در اولین سال پس از تولد بسته می شود. اگر این مسیر باقی بماند، ممکن است قوسهای روده ای بدخل اسکروتوم پائین آمده و بدین ترتیب سبب فتق مغبنی مادرزادی (Congenital Inguinal Hernia) بشود. در برخی از مواقع انسداد این مسیر نامنظم می باشد و در امتداد مسیرش کیست های کوچکی باقی می ماند. این کیست ها ممکن است بعدها ترشح مایع نموده و سبب تشکیل هیدروسل بیضه و یا طناب اسپرماتیک شود.

در حدود زمان تولد، لکن با تفاوت های فراوانی در افراد، بیضه ها به اسکروتوم می رسند. در برخی از موارد یک یا هر دو بیضه ممکن است در حفره لگنی یا جایی در مجرای مغبنی تا مدت ها باقی بماند. آنگاه پائین بیاید یا بطور دائمی، در وضعیتی غیر طبیعی باقی بماند. این حالت را بنام بیضه های پائین نیامده (Cryptorchidism) شناخته اند. بنظر می رسد در نتیجه تولید آندروژن غیر طبیعی، بیضه پائین نیامده و قادر به تهیه اسپرماتوزوئید بالغ نیست. (احتمالاً به این دلیل که در حفره شکمی درجه حرارت بالائی وجود دارد). همچنین احتمال سرطانی شدن چنین بیضه هایی بسیار بیشتر از بیضه هایی که در محل طبیعی هستند می باشد.

بیضه ممکن است در مسیر طبیعی نزول تا اسکروتوم متوقف شود و کریپتوکیدیسم ایجاد شود و یا ممکن است به محل های دیگری غیر از مسیر طبیعی نزول منحرف شده و در آنجا قرار گیرد که در آنصورت به آن بیضه نابجا (Ectopic) می گویند. حدود پنج درصد بیضه های پائین آمده بصورت نابجا قرار گرفته اند (شکل ۱۳ و ۱۴).



شکل ۱۳: این دیاگرام نواحی احتمالی Cryptorchid و بیضه نابجا را نشان می دهد. A- محل احتمالی بیضه پائین نامیده، اعداد میزان شیوع را نشان می دهند. B- محل های قرارگیری بیضه نابجا، ۵ درصد از مواد بیضه Cryptorchid، نابجا (در وضعیت غیر طبیعی) است.



شکل ۱۴: مقاطع ساژیتال از حالات گوناگون متعاقب بسته نشدن **Processus vaginalis** - **A** - فتق ناقص مادرزادی اینگوینال که بعلت وجود قسمت فوقانی **Processus vaginalis** ایجاد می شود. - **B** - فتق کامل مادرزادی اینگوینال بدخل اسکروتوم که ناشی از وجود **Processus vaginalis** می باشد. در این شکل ناهنجاری شایع **cryptorchidism** هم مشخص است. - کیست بزرگی در ناحیه غیر مسدود **Processus vaginalis** ایجاد شده، به این حالت هیدروسل طناب اسپرماتیک می گویند. - **D** - هیدروسل بیضه و طناب اسپرماتیک بعلت عبور مایع صفاقی از **Processus vaginalis** که بسته نشده است.

۲- پائین آمدن تخمدان

در زن مسافت پائین آمدن تخمدان به مراتب کمتر از پائین آمدن بیضه در مرد می باشد و در نهایت تخمدان درست در زیر لبه لگن حقیقی قرار می گیرد. بنظر می رسد که قسمت جعبه ای رباط تناسلی، رباط آویزان کننده تخمدان (**Suspensory Ligament of the Ovary**) را می سازد، در حالیکه قسمت دمی رباط تناسلی رباط اختصاصی تخمدان (**Proper Ligament of the Ovary**) و رباط گرد زهدان (**Round Ligament of the Uterus**) را درست می کند. رباط اخیر تا لبه‌های بزرگ فرج کشیده می شود.

ناهنجاریها و اختلالات دستگاه تناسلی خارجی:

هیپوسپادیاس (**Hypospadias**):

در اینجا اتصال چین های پیشابراهی ناکامل است و سوراخ های غیر طبیعی در امتداد سطح خلفی آلت وجود دارد.

اپی اسپادیاس (**Epispadias**):

باید توجه داشت که در موارد ذکر شده در نوزاد پسر، از ختنه نمودن نوزاد باید خودداری نمود زیرا پوستی که درموقع

ختنه (**Prepuce**) برداشته می شود ممکن است بعداً برای ترمیم استفاده شود (شکل ۱۵ و ۱۶).

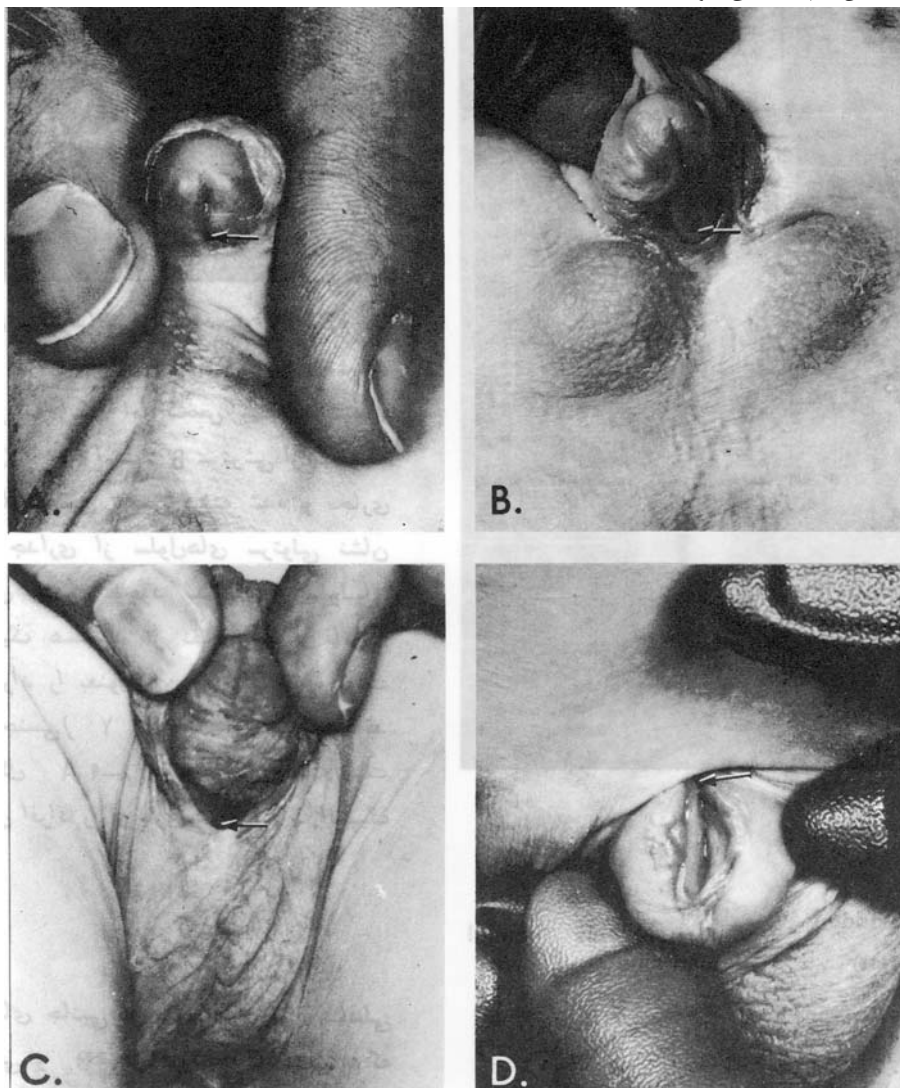
از نوع قبلی نادرتر است و مای پیشابراهی در سطح پشتی آلت قرار دارد. علت این ناهنجاری این است که تکمه

تناسلی بجای آنکه در لبه جعبه ای پرده کلوآکی تشکیل گردد، در ناحیه دیواره ادراری راست روده ای تشکیل شده است. اکثراً

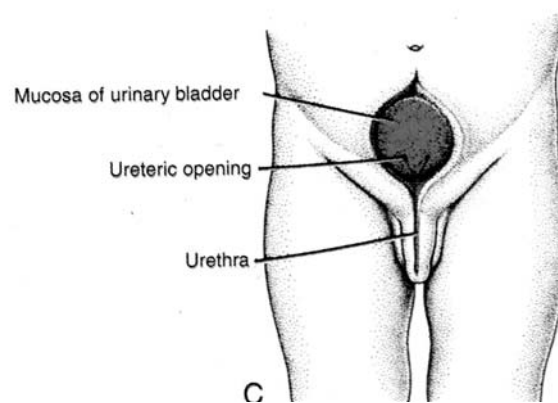
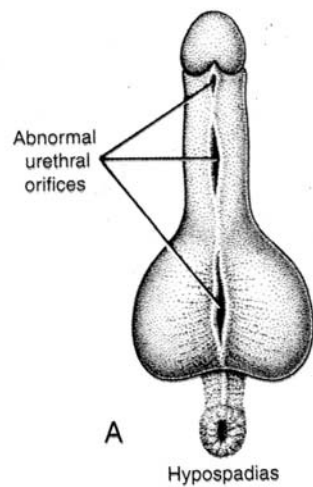
این ناهنجاری با اکستروفی مثانه همراه است.

اکستروفی مثانه (**Extrophy of Bladder**):

در اینجا مخاط مثانه در معرض دید خارج قرار دارد و اکثراً در مردان همراه اپی سپادياس است. دیواره شکم در جلوی مثانه بوسیله مزودرم شیار اولیه ساخته می شود که به اطراف پرده کلوآک مهاجرت می کند. اگر این مهاجرت صورت نگیرد، ممکن است پاره شدن پرده کلوآک بیشتر از معمول باشد(در مسیر جمجمه ای) و بدین ترتیب اکستروفی مثانه اتفاق بیافتد. این ناهنجاری در زنان هم دیده می شود.



شکل ۱۵: اشکالی از ناهنجاری آلت تناسلی. A- Glandular hypospadias که ساده ترین و شایعترین شکل hypospadias را تشکیل می دهد. سوراخ خارجی پیشابراه با پیکان مشخص است. بر روی گلنس آلت، در جایگاه معمول سوراخ یک فرورفتگی کم عمق وجود دارد. prepuce، در این حالت قسمت مخروطی شکل انتهایی آلت را احاطه نمی کند و آلت بطرف جلو خمیده است. B، در penile hypospadias، آلت کوتاه و خمیده است. سوراخ خارجی پیشابراه (پیکان) نزدیک محل اتصال penoscrotal قرار دارد. C- در Penoscrotal hypospadias سوراخ خارجی پیشابراه (پیکان) در محل اتصال penoscrotal قرار دارد. D- Epispadias، سوراخ خارجی پیشابراه (پیکان) در سطح پشتی آلت قرار دارد.

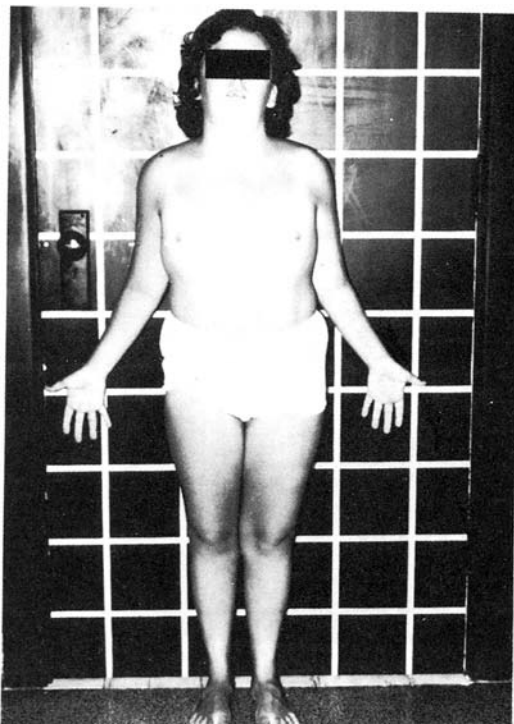


شکل ۱۶: A) تصویر هیپوسپادیا که محل‌های مختلف سوراخ‌های غیرطبیعی پیشابراه را نشان می‌دهد. B) بیمار مبتلابه هیپوسپادیا دهانه پیشابراه در سطح شکمی آلت باز می‌شود. C) تصویر اپی‌سپادیا همراه با بیرون زدگی مثانه، مخاط مثانه در مجاورت محیط خارج قرار گرفته است.

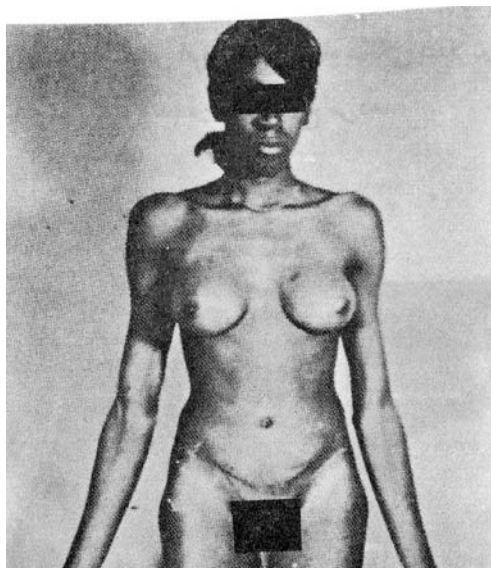
در زنان، ناهنجاری‌های دستگاه خارجی ندرتاً دیده می‌شود. به عنوان مثال ممکن است در اثر شکاف برداشتن تکمه تناسلی، کلیتوریس بصورت دو شاخه دیده شود و یا کانال واژن بعلت یکی نشدن مجاری مولر دو طرف در قسمت فوقانی دوگانه باشد.

در پایان باید به بعضی اختلالات که سبب اشکال در فعالیت طبیعی سیستم تناسلی و یا اشکال در تشخیص هویت جنسی می‌شوند اشاره نمود. از بین موارد همراه اختلالات کروموزوم‌های جنسی، مهمترین آنها سندروم کلاین فیلتر با فرمول کروموزوم‌های جنسی به صورت XXY با ظاهر مذکر و همچنین سندروم ترنر یا دیس ژنزی تخمدانها با فرمول کروموزوم‌های جنسی XO و با ظاهر مونث اشاره نمود. در بین موارد دیگر که بنام هرمافرودیت‌های کاذب می‌باشند، دو نمونه قابل ذکر که عبارتند از: هرمافرودیت کاذب زن یا سندروم آدرنوژیتال (فرمول کروموزوم‌های جنسی XX) که به علت ازدیاد ترشح آندوژن‌های غده فوق کلیوی از دوران جنینی دستگاه تناسلی خارجی شکل مذکر می‌گیرد و همچنین سندروم بیضه مونث ساز (Testicular Hermaphroditism) یا هرمافرودیت کاذب مرد یا سندروم عدم حساسیت به

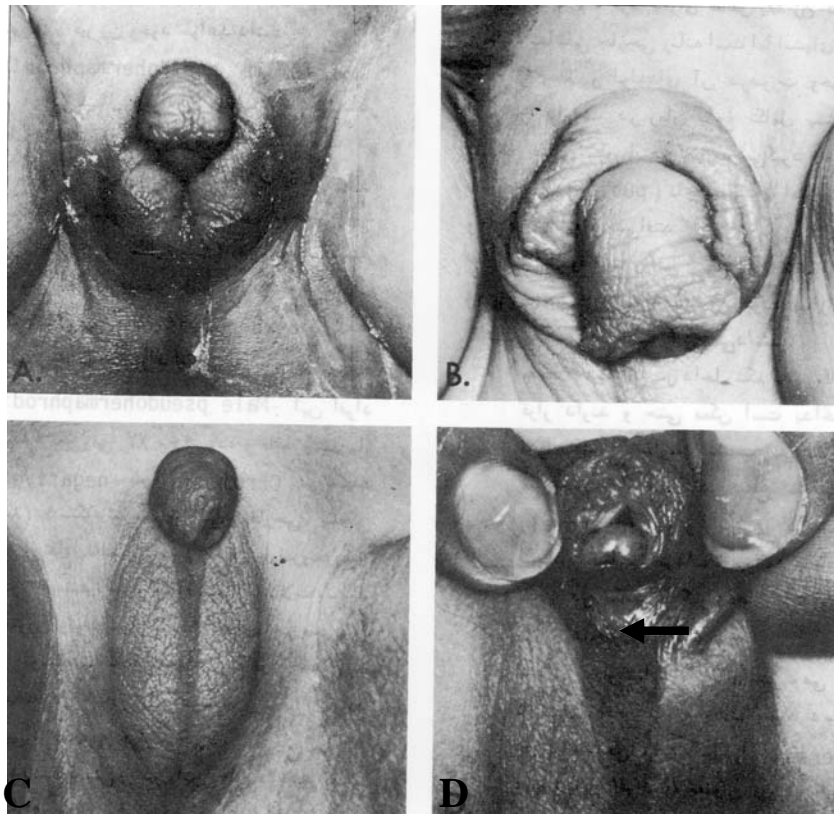
آندوژن که بازگو کننده اختلالی با فرمول کروموزوم های جنسی XY که ظاهر زنانه دارند می باشند ، اشاره نمود (اشکال ۱۷ و ۱۸ و ۱۹ توجه کنید) .



شکل ۱۷: بیمار مبتلا به سندرم ترنر که وجود ترکیب کروموزومی ۴۵X از مشخصات آن است. به نبودن بلوغ جنسی توجه کنید. سایر ویژگیهای آن شامل گردن پره دار، سینه پهن و پستانهای فاصله دار و قد کوتاه می باشد .



شکل ۱۸: A، بیمار مبتلا به سندرم زن نمای بیضه دار T.F (سندروم عدم حساسیت به آندوژن) که با یک طرح کروموزومی $XY + 44$ مشخص شده است.



شکل ۱۹: فتوگرافهایی از دستگاه تناسلی خارجی یک زن که بعلت هیپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیوی بصورت *Virilizing* دچار هرمافرودیت کاذب شده است. میزان اتصال و الحاق چین های *labioscrotal* و هیپرتروفی کلیتوریس بستگی دارد که در چه مرحله از تمایز، جنین در معرض هورمونهای مردانه یا آندوژنهای مترشحه از غدد فوق کلیوی هیپرپلازیک قرار گرفته است. A- دستگاه تناسلی خارجی در یک نوزاد تازه بدنیا آمده دختر، به بزرگی کلیتوریس و اتصال لب های بزرگ توجه کنید. B- دستگاه تناسلی خارجی در یک دختر بچه (حدود یک سال) که بزرگی قابل توجه کلیتوریس را نشان می دهد. قسمتی از لب بزرگ که بهم متصل نشده اند مشابه اسکروتوم دارای چین خوردگی هستند. C و D- دستگاه تناسلی خارجی در یک دختر ۶ ساله که کلیتوریس بزرگ و لب های بزرگ به هم متصل شده را نشان می دهد که ساختمانی به شکل اسکروتوم را بخود گرفته اند. در شکل D به *glans clitoridis* و محل باز شدن سینوس ادراری تناسلی (پیکان) توجه کنید.

منابع:

- ۱- کتاب رویان شناسی پزشکی لانگمن تألیف T.W.Sadler ترجمه چاپ نهم دکتر مسلم بهادری و همکاران
- ۲- کتاب جنین شناسی انسان تألیف دکتر رضا سلطانی - دکتر فرهاد گرجی چاپ هفتم.
- ۳- کتاب تکامل جنینی انسان تألیف K.L. Moore ترجمه چاپ چهارم دکتر علیرضا فاضل و همکاران

فصل پنجم

بیوشیمی

هورمون های جنسی مرد و زن

مقدمه و اهمیت پزشکی

غدد جنسی اعضایی هستند که سلولهای زایا^۱ و هورمونهای جنسی را می سازند. بدین ترتیب که بیضه ها اسپرماتوزوئید و تستوسترون می سازند و تخمدان ها تخمک و استروژن و پروژسترون را تولید می کنند. تولید هورمون ها تحت تنظیم دقیق فیدبکی با هیپوفیز و هیپوتالاموس قرار دارد. عملکرد صحیح این غدد چه در تولید سلولهای زایا و چه هورمونهای جنسی برای تولید مثل ضروری می باشد. لازم به ذکر است که هورمونهای جنسی اعمال مهم دیگری هم دارند، مثلاً آنها آنابولیک می باشند و در نتیجه برای حفظ متابولیسم پوست، استخوان و عضله لازم می باشند.

هورمون های جنسی مرد

اعمال بیضه عمدتاً توسط سه نوع سلول تخصص یافته صورت می گیرد که عبارتند از:

- ۱) اسپرماتوگونی ها که در نهایت به تولید اسپرماتوزوئیدها منجر می شوند.
- ۲) سلولهای میان بافتی (لیدیگ^۲) که در پاسخ به LH، تستوسترون تولید می کنند.
- ۳) سلولهای سرتولی که محیطی مناسب برای تمایز و بلوغ سلولهای زایا را فراهم می کنند. همچنین در ساخت غشای پایه لوله ای منی ساز نقش دارند.

به طور کلی تولید سلولهای زایا و هورمونهای جنسی در ارتباط تنگاتنگ با یکدیگر قرار دارند. به عنوان مثال اسپرم سازی که با FSH و LH مترشح از هیپوفیز تحریک می شود، به محیطی مساعد حاوی تستوسترونی غلیظ تر از مقدار موجود در گردش خون محیطی نیاز دارد. لذا سلولهای لیدیگ و لوله های منی ساز به طرز مناسبی مجاور یکدیگر قرار گرفته اند. حال به بررسی هورمون جنسی اصلی در مرد می پردازیم:

۱- چگونگی ساخت تستوسترون:

آندروژن های بیضه توسط سلولهای میان بافتی لیدیگ ساخته می شوند. در اینجا نیز کلسترول پیش ساز مستقیم استروئیدهای جنسی است. کلسترول سپس به پرگنانولون تبدیل می شود. این تبدیل که در فوق کلیه و تخمدان هم انجام می شود، در همه جا با مکانیسم مشابه صورت می گیرد.

حال پرگنانولون مطابق شکل ۱-۲۴ به تستوسترون تبدیل می شود. این تبدیل نیازمند ۵ فعالیت آنزیمی است. این ۵ فعالیت در سه پروتئین عبارتند از: ۱) β ۳- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (OHSD - β ۳) و $\Delta^{5,4}$ ایزومراز (۳) α ۱۷- هیدروکسیلاز و ۲۰ و ۱۷ C لیاژ (۳) β ۱۷- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (OHSD - β ۱۷). پروتئین های ۱ و ۳ هر یک دارای دو فعالیت آنزیمی می باشند. این مسیر به مسیر پروژسترون معروف می باشد. پرگنانولون از طریق مسیر دهیدرواپی آندروسترون (یا Δ_5) به تستوسترون نیز می تواند تبدیل شود (به شکل توجه کنید). در بیضه های انسان، بیشتر این مسیر فعال می باشد. پس از تشکیل تستوسترون، قسمتی از آن طی احیاء شدن در حلقه A به دی هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل می شود. البته لازم به توجه است که بخش اعظم DHT در بافت های محیطی تولید می گردد. در بیضه ها، همچنین مقادیر کمی از β ۱۷ - استرادیول (E_2) ساخته می شود. در اینجا هم، مقادیر بیشتر از E_2 از حلقوی شدن محیطی تستوسترون و آندروستندیون ساخته می شود. احتمال می رود که E_2 در تنظیم FSH دخیل باشد.

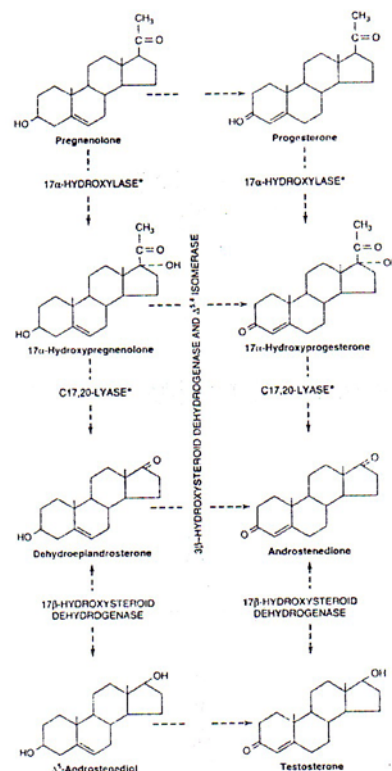
۲- ناقل پلاسمایی هورمون تستوسترون

نوعی β - گلوبولین وجود دارد که اختصاصاً به تستوسترون وصل می شود، البته ظرفیت آن محدود است. این پروتئین در کبد ساخته می شود و آن را گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG) یا گلوبولین متصل شونده به تستوسترون - استروژن (TEBG) نامیده اند. قسمتی از این هورمون، به آلبومین نیز اتصال می یابد. بدین ترتیب ۹۹٪ - ۹۷٪

^۱ - germ cells

^۲ leydig

از تستوسترون به صورت متصل به پروتئین و در نتیجه بخش اندکی از آن به شکل آزاد و در نتیجه دارای فعالیت زیستی می باشد. ممکن است وظیفه اصلی SHBG محدود کردن غلظت آزاد تستوسترون در سرم باشد.



۳- الف- متابولیسم تستوسترون

مسیرهای متابولیک: تستوسترون از دو مسیر متابولیزه می گردد. در یک مسیر در جایگاه ۱۷ اکسیداسیون صورت می گیرد و در دیگری احیای ۳-کتون و پیوند دوگانه حلقه ۸ انجام می شود. مسیر اول در بسیاری از بافت ها از جمله کبد صورت می گیرد و طی آن ۱۷-کتواستروئیدها ساخته می شوند که عموماً غیر فعال می باشند. مسیر دوم بازده کمتری دارد و عمدتاً در بافت های هدف رخ می دهد.

(ب) متابولیت های تستوسترون: مهم ترین محصول متابولیک تستوسترون DHT می باشد. این شکل از تستوسترون، در بسیاری از بافتها (پروستات، دستگاه تناسلی خارجی و برخی نواحی پوستی) شکل فعال تستوسترون می باشد. مقدار آن در پلاسمای مردان بالغ $\frac{1}{10}$ تستوسترون می باشد. همانطور که در شکل ۲-۲۴ دیده می شود، واکنش تبدیل تستوسترون به دی هیدرو تستوسترون توسط 5α -ردوکتاز صورت می گیرد. کوآنزیم این آنزیم $NADPH_2$ می باشد. 5α -ردوکتاز بر دو نوع است. نوع I که بیشتر در کبد می باشد و نوع II که در بافت های دستگاه تولید مثل و بافت های محیطی بارز می شود. جهش در آنزیم II منجر به دو جنسی کاذب مرد می گردد^۱.

بخش اعظم تبدیل تستوسترون به DHT در بیرون از بیضه ها رخ می دهد. مقدار کمی هم از تستوسترون طی حلقوی شدن به استرادیول تبدیل می شود. این واکنش به خصوص در مغز مهم می باشد. متابولیت های اصلی ۱۷-کتواستروئید (آندروسترون و اتیوکولاتولون) در کبد یا گلوکوکورونید و سولفات کنژوگه می شوند و ترکیباتی محلول و قابل دفع می سازند.

¹ - male pseudohermaphroditism

۴- تنظیم عملکرد بیضه ها:

عملکرد بیضه ها توسط چندین هورمون تنظیم می شود. محرک ساخت هورمون های استروئیدی هورمون LH می باشد. بدین ترتیب که با اتصال به سلولهای لیدیگ و فعال کردن آدنیل سیکلاز CAMP داخل سلولی را افزایش داده و باعث ساخت تستوسترون می شود.

گیرنده های مشابهی بر روی سلولهای جسم زرد تخمدان موجود می باشد. تستوسترون با مهار کردن آزاد سازی GnRH و تولید آن هیپوتالاموس را تحت کنترل فیدبک خود دارد.

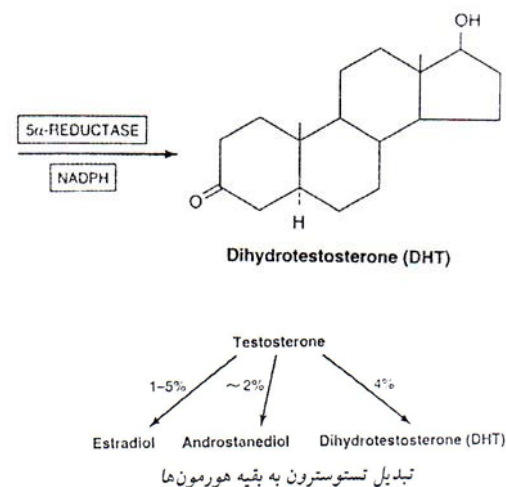
همانطور که می دانیم بیضه ها اسپرم تولید می کنند. اسپرم سازی با FSH و تستوسترون تنظیم می شود. FSH که از هیپوفیز قدامی ترشح می شود، به سلول های سرتولی اتصال یافته، باعث افزایش ساخت پروتئین متصل شونده به آندروژن (ABP) می شود. جالب اینجاست که ABP همان SHBG (که پیش تر به آن اشاره شد) می باشد. ABP به درون توپول منی ساز ترشح می شود. بنابراین تستوسترون با غلظتی بسیار زیاد به محل ساخت اسپرماتوزوئیدها منتقل می شود. این زیاد شدن غلظت حائز اهمیت است، چراکه غلظت تستوسترون در خون برای اسپرم سازی کافی نمی باشد و این تغلیظ لازم به نظر می رسد. سلول های سرتولی در اثر FSH و آندروژن ها، اینهیبین^۱ می سازند. این ماده که از خانواده $TGF-\beta$ می باشد، با تنظیم ترشح FSH (با اثر فیدبک منفی) در تولید اسپرم و تستوسترون شرکت می کند.

۵- مکانیزم اثر آندروژن ها:

آندروژن ها که در تمایز جنسی، اسپرم سازی، تکامل اندام های ثانویه جنسی، متابولیسم و بالاخره رفتار مردانه دخالت دارند، از طریق نوعی مکانیزم هسته ای (مشابه مکانیزم های مورد استفاده استروئیدهای فوق کلیوی) عمل می کنند. ابتدا تستوسترون آزاد با انتشار (غیر فعال یا تسهیل شده) وارد سلول می شود. سیتوپلاسم بسیاری از سلول های هدف (البته نه همه آنها) حاوی آنزیم 5α -ردوکتاز می باشد که تستوسترون را به DHT تبدیل می کند. میل گیرنده ها برای اتصال به DHT بیشتر از تستوسترون می باشد. به هر حال، تستوسترون یا DHT به گیرنده خود در سیتوپلاسم-گیرنده وارد هسته می شود. سپس این کمپلکس به بخشی موسوم به (عنصر پاسخ به آندروژن) اتصال می یابد. کمپلکس DHT-گیرنده با میل بیشتری نسبت به کمپلکس تستوسترون-گیرنده به عنصر پاسخ به آندروژن می چسبند. بدین ترتیب ژن های خاصی فعال می شوند. در حقیقت اثرات این هورمون ها ناشی از عملکرد پروتئین های تولید توسط این ژن هاست.

تستوسترون با افزایش رونویسی از ژن ABP، مقدار mRNA کد کننده این پروتئین را نیز زیاد می کند. برای درک مکانیزم اثر آندروژن ها به شکل ۴-۲۴ توجه کنید.

آندروژن ها همچنین سلول های برخی از بافت های هدف را به تقسیم و می دارند. به عنوان مثال تستوسترون (DHT با اثر بیشتر) در تقسیم کنترل نشده سلول های پروستات در هیپرتروفی خوش خیم پروستات^۲ نقش دارد.



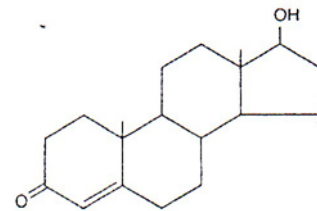
¹ - inhibin

² - benign prostatic hypertrophy

۶- بیماری های دستگاه تناسلی مرد:

هیپوگنادیسم: به عدم توانایی در ساخت تستوسترون هیپوگنادیسم گفته می شود. اگر این اتفاق پیش از بلوغ بیفتد صفات ثانویه ایجاد نمی شوند، ولی اگر بعد از بلوغ باشد گروهی از صفات پسریت می کنند. هیپوگنادیسم به دو شکل اولیه و ثانویه می باشد. در شکل اولیه نارسایی بیضه در تولید هورمون وجود دارد ولی در شکل ثانویه بیماری در ترشح گنادوتروپین ها اختلال وجود دارد.

در مواردی اختلال در آنزیم α -5 در دوکتاز دیده می شود. در گروه دیگری از بیماران گیرنده ها دچار مشکل می شوند و در نهایت در گروهی از بیماران تمام موارد قابل اندازه گیری (از جمله گیرنده ها) طبیعی می باشند، ولی بیماران درجاتی از زن نمایی^۱ دارند. این افراد که ژنوتیپ XY دارند، دارای بیضه هستند و تستوسترون هم می سازند، ولی دستگاه تناسلی خارجی نمایی کاملاً زنانه دارد.^۲



Testosterone

هورمون های جنسی زن

۱- چگونگی ساخت:

ساخت و متابولیسم هورمون های تخمدان شبیه هورمون های مردانه می باشد. استروژن ها که از هورمون های اصلی دستگاه تناسلی زنانه می باشند، در انواع بافت ها ساخته می شوند. β -17-استرادیول، استروژن اصلی است که در تخمدان ساخته می شود. از دیگر استروژن ها، استریول و استرون می باشند. استریول در حاملگی افزایش می یابد (منشا جفتی). در شکل ۵-۲۴ چگونگی ساخت و اشتقاق استروژن ها را مشاهده می نمایید.

استروژن ها از حلقوی شدن آندروژن ها طی فرآیندی پیچیده (شامل سه مرحله هیدروکسیلاسیون وابسته به O_2 و $NADPH$) به وجود می آیند. اگر سوبسترا تستوسترون باشد، استرادیول و اگر آندروستندیون باشد، استرون ساخته می شود. تستوسترون و آندروستندیون در سلول های تکا^۳ ساخته شده، سپس توسط آنزیم آروماتاز سلول های گرانولوزا به استرون و استرادیول تبدیل می شوند.

مقدار قابل توجهی استروژن، در اثر حلقوی شدن محیطی آندروژن ها حاصل می شود. ۵۰٪ E_2 تولیدی در حاملگی از حلقوی شدن آندروژن ها حاصل می شود.

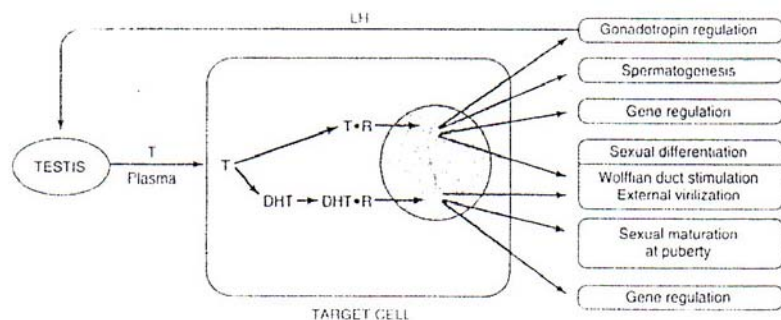
تبدیل شدن آندروستندیون به استرون، منبع اصلی استروژن ها در زنان یائسه است.

در بیماری هایی چون سیروز کبدی، هیپرتیروئیدی، پیری و چاقی، در اثر افزایش فعالیت آنزیم آروماتاز موجود در سلول های چربی، کبد و پوست «استروژنیزاسیون» رخ می دهد.

¹ - feminization

² - testicular feminization syndrome

³ - theca



شکل ۵-۲۴

ناقلین پلاسمایی:

استروژن‌ها عمدتاً به SHBG اتصال می‌یابند و پروژستین‌ها عمدتاً به CBG متصل می‌شوند. این پروتئین‌های متصل‌شونده، ذخیره‌ای از هورمون در گردش خون ایجاد می‌کنند و با تغییرات ناگهانی میزان پلاسمایی هورمون مقابله می‌نمایند.

الف- استروژن‌ها: استرادیول و استرون در کبد (از مسیرهای شکل ۵-۲۴) به استرادیول تبدیل می‌شوند. گروهی از آنزیم‌های کبدی باعث اضافه شدن گلوکوکروئید یا سولفات به این هورمون‌ها می‌شوند.

ب) پروژستین‌ها: پروژسترون توسط کبد به چند ترکیب متابولیزه می‌شود، لذا تجویز خوراکی آن بی‌اثر است. متابولیت اصلی پروژستین در ادرار، سدیم پرگناندیول ۲۰- گلوکوکروئید می‌باشد. چگونگی ساخت و مسیر اصلی متابولیسم پروژستین‌ها در شکل ۶-۲۴ آمده است.

۳- فیزیولوژی دستگاه تناسلی زنانه و نقش هورمون‌ها در طی آن:

وظیفه هورمون‌های زنانه به طور کلی عبارتند از: ۱) بلوغ سلول‌های زایای بدوی (PGC) ۲) ایجاد بافت‌هایی برای امکان کاشت بلاستوسیست ۳) زمان بندی تخمک‌گذاری ۴) فراهم آوردن محیط مناسب برای حفظ بارداری ۵) اثر در زایمان و شیردهی.

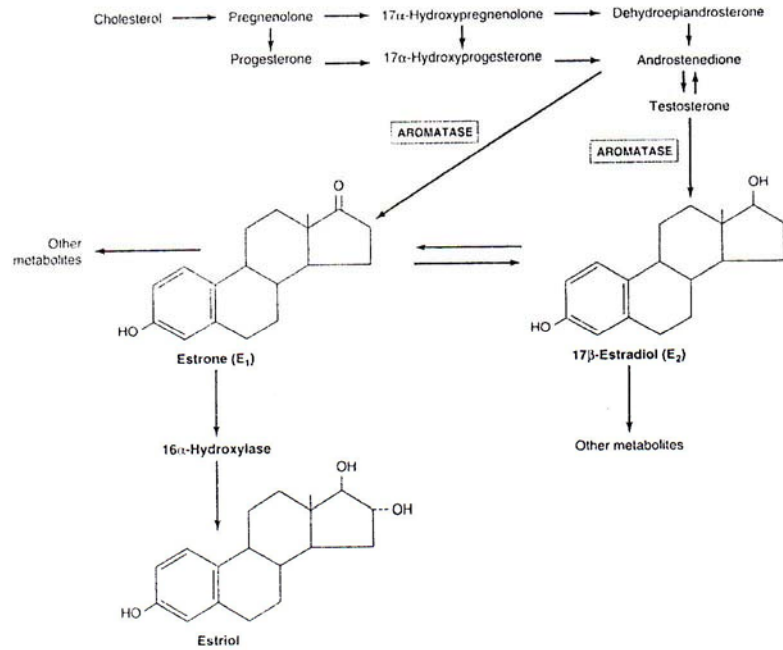
استروژن‌ها باعث تکامل بافت‌های دخیل در تولید مثل می‌شوند. تحریک استروژنی باعث تکثیر و تمایز اپی‌تلیوم واژن، تکثیر اندومتر رحم، هیپرتروفی و طول شدن غدد و تکثیر مجاری پستان می‌گردد. استرادیول همچنین زمینه‌ساز رشد می‌باشد و اثرات آنابولیک دارد.

پروژستین‌ها از اثر تکثیری استروژن‌ها بر اپی‌تلیوم واژن می‌کاهند و اپی‌تلیوم رحم را به حالت ترش‌حی در می‌آورند. در غدد پستانی، بعد از تحریک ایجاد شده توسط استروژن‌ها، پروژستین‌ها تشکیل بخش‌های آسینوسی این غدد را افزایش می‌دهند. پروژستین‌ها اتلاف گرما را با کاستن از جریان خون عمومی کم می‌کنند. این اثر آنها بر خلاف استروژن می‌باشد. این خاصیت پروژستین باعث افزایش دمای بدن به اندازه 0.5°C می‌شود که از آن به عنوان نشانه تخمک‌گذاری استفاده می‌شود.

عموماً پروژستین‌ها به وجود هم‌زمان یا از قبل استروژن‌ها نیاز دارند. یک دلیل آن می‌تواند به خاصیت تحریک تولید گیرنده‌های پروژسترونی توسط استروژن مربوطه باشد.

غلظت هورمون‌های جنسی در دوران کودکی کم است. چنین تصور می‌شود که وجود این غلظت‌های پایین سبب مهار تولید گنادوتروپین در دختران نابالغ می‌شود. در زمان بلوغ، حساسیت به این اثر مهار کاهش می‌یابد.

چرخه قاعدگی در انسان حاصل تعامل پیچیده میان سه غده درون ریز هیپوتالاموس، هیپوفیز و تخمدان می‌باشد. یک دوره این چرخه به طور متوسط ۲۸ روز به طور می‌انجامد. این چرخه را به سه مرحله قاعدگی، فولیکولی و لوتئال تقسیم می‌کنیم.



الف) مرحله قاعدگی: در چند روز اول دوره ماهانه سطح هورمون های استروژنی و پروژسترونی پایین می باشد و خونریزی رحمی رخ می دهد. در این مرحله مخاط رحم شروع به ریزش می کند تا در مرحله بعدی بافت رحمی جدیدی جای آن را بگیرد.
 ب) مرحله فولیکولی: در این مرحله ، یک فولیکول خاص تحت اثر FSH شروع به رشد می کند. هم زمان با رشد فولیکول میزان E₂ شروع به بالا رفتن می کند و تا ۲۴ ساعت پیش از قله LH¹ به حداکثر خود می رسد. هنوز معلوم نشده است که زیاد شدن میزان E₂ باعث افزایش ناگهانی LH در زمان تخمک گذاری می شود (از طریق فیدبک مثبت) یا کاهش میزان E₂ از آن میزان ماکزیمم خود باعث این افزایش ناگهانی LH می شود.

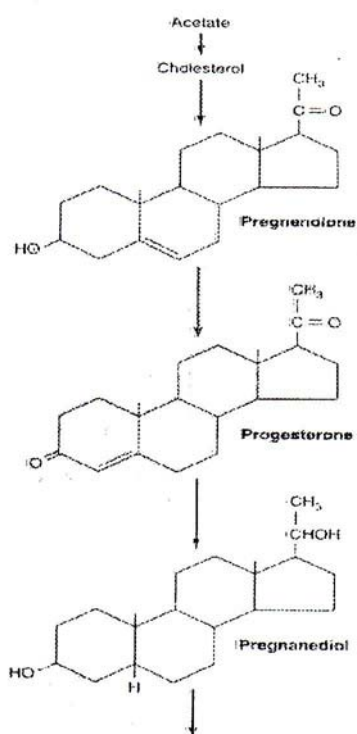
تجویز دوز های بالای استروژن باعث مهار کردن آزادی FSH و LH می شود. همچنین ، اثر GnRH بر هیپوفیز را نیز مهار مینماید. از این اثر، برای جلوگیری از باروری استفاده می شود.

ج) مرحله لوتئال: سلول های گرانولوزای فولیکول پاره شده، لوتئینه می شوند و باعث تولید جسم زرد^۲ می شوند. جسم زرد پس از مدت کوتاهی پروژسترون و مقداری استرادیول تولید می کند. LH برای حفظ و نگهداری جسم زرد لازم است. البته اگر تخم لقاح یافته در رحم جای گیرد، این عمل LH را hCG برعهده می گیرد. این هورمون جفتی بسیار شبیه LH می باشد. تغییرات هورمونی و فیزیولوژیک طی یک چرخه ماهانه را در شکل ۷-۲۴ مشاهده می کنید.

¹ - LH peak

² - Corpus luteum

بیوسنتز پروژسترون و مسیر اصلی برای متابولیسم آن



۴- بارداری و نقش هورمون ها در طی آن:

بلاستوسیست کاشته شده تروفوبلاست را می سازد که آن هم به صورت جفت در می آید. جفت مسئول ارتباط تغذیه ای رویان با گردش خون مادر می باشد و تعدادی هورمون نیز ترشح می کند.

الف) گنادوتروپین جفتی انسان: کار این هورمون حمایت از جسم زرد برای ترشح پروژسترون می باشد (البته تا زمانی که جفت مقدار پروژسترون کافی بسازد) برای تشخیص زود هنگام بارداری می توان از میزان hCG استفاده کرد. میزان hCG در اواسط سه ماهه اول به حداکثر می رسد و بعد از آن به تدریج کاهش می یابد.

ب) پروژستین ها: در ۶-۸ هفته اول حاملگی جسم زرد منبع اصلی پروژسترون می باشد ولی بعد از آن بخش اعظم این وظیفه به جفت محول می شود. (در اواخر حاملگی جفت ۳۰-۴۰ برابر جسم زرد، پروژسترون می سازد).

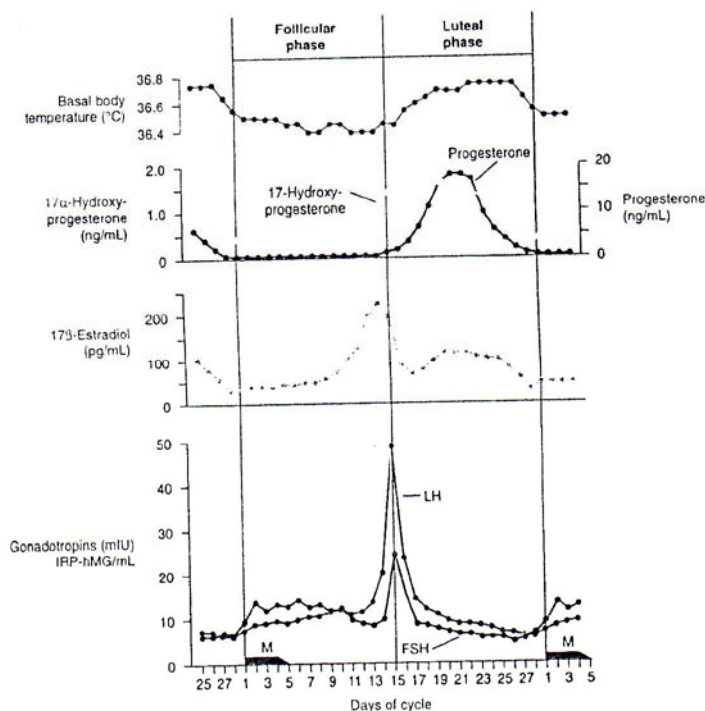
ج) استروژن ها: غلظت پلاسمایی استرادیول، استرون و استریول در تمام طول بارداری بتدریج افزایش می یابد. بیشترین مقدار تولید مربوط به استریول می باشد. غده فوق کلیه جنین DHEA و DHEA-S می سازد. سپس کبد جنین این دو را به مشتقات 16α - هیدروکسی درآورده، در نهایت اینها، توسط جفت به استریول مبدل می شوند. استریول توسط گردش خون جفتی به کبد مادر می رود و پس از کنژوگاسیون با گلوکوکورونیدها با ادرار دفع می شوند. (شکل ۸-۲۴).

د) لاکتوژن های جفتی: جفت هورمونی با نام لاکتوژن جفتی (PL) می سازد (سوماتوتروپین جفتی). این هورمون خواص پرولاکتین و هورمون رشد را داراست. هنوز وظیفه فیزیولوژیک PL معلوم نیست چراکه زنان فاقد این هورمون، بارداری ظاهراً طبیعی دارند.

۵- عوامل شروع کننده زایمان و تاثیر احتمالی هورمون ها:

تعداد روزهای بارداری در هرگونه از قبل مشخص است، ولی هنوز همه عوامل کنترل کننده زمان بارداری مشخص نشده اند. عمدتاً تأثیرات هورمونی را عامل آن می پندارند، ولی هنوز دقیقاً اثبات نشده است. ممکن است این عمل بر عهده استروژن ها و پروژستین ها باشد یا اینکه کاته کولامین ها در القای آن موثر باشند. اکسی توسین هم با تحریک انقباضات رحمی، در عمل زایمان دخیل است. هنگامی که بارداری به آخر ترم نزدیک می شود، تعداد گیرنده های اکسی توسین به

صد برابر تعداد آنها در آغاز بارداری می رسد، ممکن است مقدار استروژن باعث افزایش گیرنده های اکسی توسینی شود. البته عامل ترشح کننده اکسی توسین رفلکس عصبی ناشی از اتساع گردن رحم می باشد. زایمان با تغییرات هورمونی ناگهانی در مادر و نوزاد همراه است، به عنوان مثال بعد از خروج جفت میزان پروژسترون و استروژن پلاسمای خون مادر ناگهان کاهش می یابد.



۶- تولید شیر، شیردهی و هورمون های موثر بر آنها:

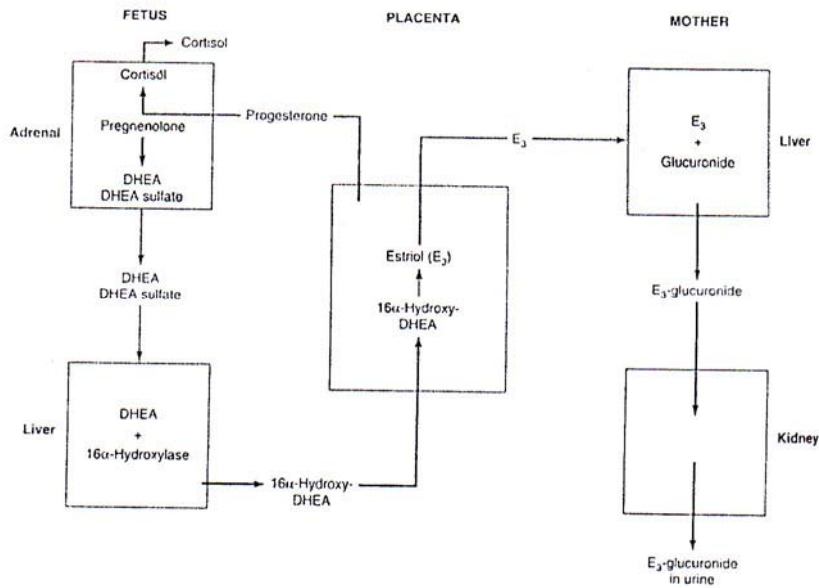
تمایز و عملکرد غده پستان تحت نظارت چند هورمون می باشد. در ابتدا استروژن ها باعث رشد مجاری آن می شوند. سپس پروژستین ها تکثیر آلئول ها را تحریک می نمایند. بدین ترتیب بافت غده که در طی بلوغ تا حدودی رشد کرده و بافت چربی نیز در آن نشسته است، دستخوش تکامل گسترده ای می گردد. اما در نهایت، تمایز کامل غده پستان برای شیردهی منوط به تاثیر هورمون های پرولاکتین، گلوکوکورتیکوئیدها، انسولین، نوعی پپتید رشد و یک فاکتور ناشناخته سرمی می باشد. این هورمون ها باعث ساخت پروتئین های مختلف شیر (لاکتالبومین، لاکتوگلوبولین) و کازئین می شوند.

گفتیم که پروژسترون برای تمایز آلئول ها لازم است. همچنین باعث مهار تولید و ترشح شیر در اواخر باروری می گردد. با کاهش ناگهانی این هورمون ها، بعد از زایمان شیردهی شروع می شود. محرک های مکانیکی نیز بر مقدار این هورمون ها موثرند. مثلا مکیدن پستان هم ترشح پرولاکتین را تحریک می کند و هم باعث آزادی اکسی توسین از هیپوفیز خلفی می شود. این اکسی توسین با تحریک انقباض سلول های میوای تلیالی اطراف مجاری، باعث بیرون راندن شیر می شوند.

۷- یائسگی و تغییرات هورمونی:

به از دست رفتن کامل تولید استروژن یائسگی گویند. این اتفاق که حدوداً بین سنین ۴۵-۵۵ سالگی رخ می دهد. با از دست دادن تمام فولیکول های تخمدانی همراه است. ترشح پروژسترون نیز از بین می رود. در بدن منبع دیگری برای ترشح پروژسترون نداریم ولی مقادیر قابل توجهی استروژن از حلقوی شدن محیطی آندروستندیون ساخته می شود. البته با همه اینها، میزان استروژن موجود برای سرکوب فیدبکی گنادوتروپین های هیپوفیزی کافی نمی باشد. لذا FSH و LH

در این افراد بسیار بالا می رود. در این افراد، به علت کمبود استروژن‌ها، آتروفی بافت های ثانویه جنسی (واژن و دستگاه ادراری تحتانی) رخ می دهد. همچنین به علت کاهش سطح استروژن ها، استئوپروز^۱ رخ می دهد.



۸- بیماریهای دستگاه تناسلی زنان:

هیپوگنادیسم اولیه بیماری است که طی آن مستقیماً تخمدان ها درگیر می شوند و کاهش تخمک گذاری و کاهش میزان هورمون ها دیده می شود. از طرفی، در هیپوگنادیسم ثانویه، در عملکرد گنادوتروپینی هیپوفیز اشکال ایجاد می شود. در سندرم ترنر (دیس ژنزی گنادی^۲)، ژنوتیپ شخصی XO بوده، در دستگاه تناسلی داخلی و خارجی اختلالاتی وجود دارد و بلوغ نیز دچار تاخیر می شود. در سندرمی تحت عنوان سندرم تخمدان پلی کیستیک^۳، افزایش تولید آندروژن ها باعث پرمویی، چاقی، قاعدگی نامنظم و اختلال در بارداری می شود.

در ضمن، این دستگاه می تواند دچار چندین نوع تومور خوش خیم و بدخیم (تومورهای سلول لیدیک، آرینبلاستوم تومورهای سلول گرانولوزا، مول هیداتیدیفورم و کوریوکارسینوم ...) شود که در اینجا مجال بحث در مورد آن نیست.

۱- دختر خانم ۱۸ ساله ای بعلت چاقی و با شکایت از عدم نظم در قاعدگی مراجعه نموده است. در معاینه بالینی پزشک معالج متوجه آکانتوزیس نیگریکانس می گردد. در آزمایشات پاراکلینیک افزایش تستوسترون، و دهیدرواپی اندرستندیون می گردد. در سونوگرافی تخمدانها تعداد زیادی فولیکول در قسمت کورتکس دیده می شود. این بیمار دچار تخمدان پلی کیستیک می باشد.

۲- دختر خانم ۱۷ ساله ای بعلت آمنوره اولیه، مراجعه نموده است. در بررسی بالینی رویش موهای زهار نرمال و رشد سینه ها کمتر از حد نرمال است. معاینات بالینی دستگاه تناسلی خارجی نرمال و وجود واژن را نشان می دهد. در سونوگرافی علائمی از رحم و تخمدانها دیده نمی شود. این دختر خانم سابقه عمل جراحی فتق ناحیه اینگوینال را در کودکی ذکر می کند. تشخیص شما چیست؟

¹ - osteoporosis

² - gonada; dysgenesis

³ - polycyotic ovary syndrome

فصل ششم

فیزیولوژی

فهرست درسنامه فیزیولوژی تولید مثل

۱. تکوین و تکامل غدد جنسی

۲. فیزیولوژی بلوغ

نورواندوکرینولوژی بلوغ

مراحل بلوغ

مرحله بلوغ آدرنالی

مرحله بلوغ غدد جنسی

نمو جنسی در دوران بلوغ

تغییرات هورمونی دوران بلوغ

۳. فیزیولوژی گنادها

بیضه

تخمدانها

سیکل جنسی در زن

دوره جنسی رحمی

مرحله تکثیر

مرحله ترشحات

مرحله ایسکمیک

خونریزی

دوره تخمدانی

مشخصات مرحله فولیکولار

تخمک گذاری

مرحله لوتئال

مرحله لوتئولیز

منوپاز

مشکلات روانی

آندروپاز

۴. لقاح

نعوظ (Erection) و انزال (Ejaculation)

انتقال اسپرم به دستگاه تناسلی زن

توان زایی Capacitation

اتصال اسپرم به ناحیه شفاف

واکنش آکروزومی

اتصال غشاء پلاسمایی اسپرم و اووسیت

جلوگیری از چند اسپرمی

۵. بارداری pregnancy

لانه‌گزینی Implantation

۹. فیزیولوژی جفت (Placenta)

۱۰. تغییرات فیزیولوژیک مادر در دوران حاملگی

۱۱. فیزیولوژی زایمان

۱۲. شیردهی (Lactation):

هورمون پرولاکتین

عوامل بازدارنده ترشح پرولاکتین

عوامل تحریک‌کننده ترشح پرولاکتین

فیدبک کوتاه در تنظیم ترشح پرولاکتین

تنظیم پاراکرین

نوسانات شبانه روزی

تولید و ترشح شیر

۱۳. اختلالات قاعدگی

دیسمنوره یا قاعدگی دردناک

علت‌شناسی در دیسمنوره

سندرم پیش از قاعدگی

پاتوفیزیولوژی سندرم پیش از قاعدگی

واحد فولیکول - غده چرب

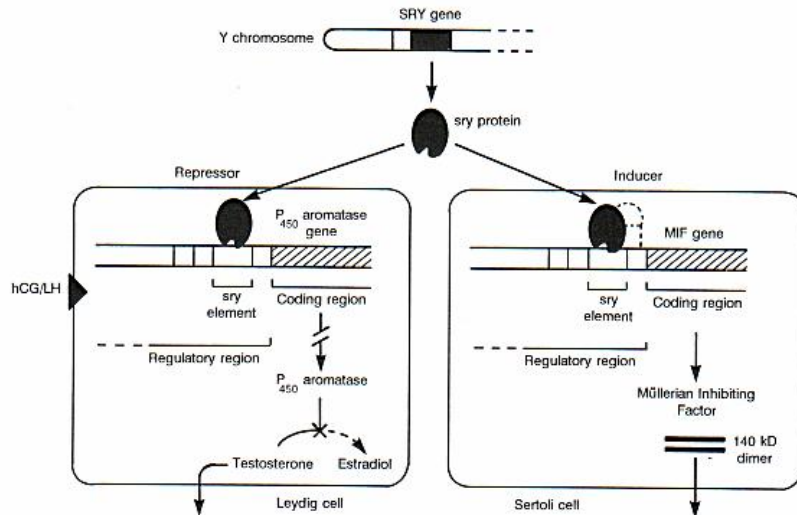
References:

1. George A. Hedge: Clinical endocrine physiology
2. Robert M. Berne: Physiology
3. Donald E. Smith: Textbook of physiology
4. John B. West: Physiological basis of medical practice 1990
5. G Michael Besser: Clinical endocrinology 1987
6. Mary Anderson: The menopause
7. Yen: Reproductive endocrinology

تکوین و تکامل غدد جنسی

تمایز جنسی برنامه ای است که تحت فرمان شاخصه‌های ژنتیکی، اجازه تمایز گنادها (گنادهایی که توانایی تبدیل به هر دو جنس را دارند) و اندامهای جنسی را در یکی از مسیرهای نر یا ماده می‌دهد. البته علاوه بر ژنتیک، عوامل دیگری از قبیل خود غدد جنسی، سلول‌های زاینده، عوامل هورمونی، مغز، عوامل رفتاری و حتی قوانین موجود نیز در تعیین فنوتیپ جنس دخالت دارند. مجموعه ساختمانهای دستگاه تناسلی یعنی گنادها و مجاری و اندامهای مربوطه، توانایی تبدیل به هر دو جنس را دارند و در صورت فقدان اثرات اختصاصی هورمونهای مردزا، تمایلی ذاتی جهت تبدیل شدن به اندام تناسلی ماده وجود دارد. مکانیسم و جزئیات اندام زائی (ارگانوزن) دستگاه تناسلی مربوط به مبحث جنین شناسی است که در جای خود بحث شده است. پروتئینی بنام *sry* یا TDF^1 توسط ژن *SRY* در نزدیکی بخش مرکزی کروموزوم *Y* تولید می‌شود و با اثر بر روی سلول‌های لیدینگ موجب مهار فعالیت آنزیم آروماتاز (که خود توسط هورمونهای *LH* یا *hCG* فعال شده است) و در نتیجه عدم تولید استرادیول و تجمع تستوسترون و طبیعتاً اثرات آندروژنیک آن یعنی رشد لوله‌های ولف و ساختمانهای مربوطه می‌گردد. از سوی دیگر پروتئین *sry* تولید MIF^2 از سلول‌های سرتولی را تحریک مینماید که نتیجه آن تحلیل لوله مولر و ضمائم آن است (شکل شماره ۱).

کمبود آنزیم *5 α -reductase* در نژادی از ساکنین دومینیکن وجود دارد که باعث کوچک ماندن اندام تناسلی پسرچه‌ها تا ۱۲ سالگی شده و به همین دلیل به آن *Penis at twelve* یا هرمافرودیسیم کاذب *Pseudo hermaphroditism* می‌گویند. این بیماران تا قبل از دوازده سالگی طبیعت ماده داشته و بیضه‌های آنها پنهان است. سپس از حدود دوازده سالگی، ناگهان تغییر ماهیت داده و اندام تناسلی خارجی به شکل نر ظاهر می‌گردد.



شکل شماره ۱: در این شکل نقش پروتئین *sry* در بیان *MIF* و مهار فعالیت سیتوکروم *P450* آروماتاز را بترتیب در سلول‌های سرتولی و لیدینگ در جنین نر ملاحظه می‌کنید.

در صورتی که *SRY* ژن *deletion* در روی کروموزوم *Y* باشد، این مردان هیچ‌مشکل خاصی را در زندگی خود از نظر صفات ثانویه جنسی و غیره نخواهند داشت مگر اینکه دیده شده است تعداد زیادی از افرادی که دچار ناباروری و کاهش شدید تعداد و تحرک اسپرم می‌باشند دچار این *Deletion* ها هستند.

در غدد استروئیدوژن مانند آدرنال هر گونه نقصی در هر یک از مراحل تبدیل کلسترول به کورتیزول باعث تجمع ترکیبات حد واسط (که گروهی از آنها فعالیت بیولوژیک دارند) در خون می‌شود، که نتیجتاً در ادرار نیز وارد می‌گردد. هر چه این نقص در مراحل ابتدائی تری باشد مشکل شدیدتر خواهد بود و با ادامه حیات طولانی تر مغایرت دارد. نقص در آنزیم $P450_{sc}$ یکی از این موارد است که تولید اغلب استروئیدها را مختل کرده مغایر با ادامه حیات است. از سوی دیگر نقص در آنزیم ۱۱ و ۲۱ هیدروکسیلاز آدرنال، باعث انحراف تولید استروئیدها به سمت آندروژنهای قوی می‌شود (شکل ۲)، که این خود ظاهر جنین ماده را به نر تبدیل می‌نماید (*Virilization*).

نقص در آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز بیشتر باعث کاهش مینرالوکورتیکوئیدها و بنابراین از دست دادن هر چه بیشتر نمک می‌گردد. در حالیکه نقص در آنزیم ۱۱ هیدروکسیلاز از آنجا که منجر به تولید مینرالوکورتیکوئیدهای قوی از قبیل داکسی کورتیکوسترون (*DOC*) می‌شود باعث بالا بودن فشار خون

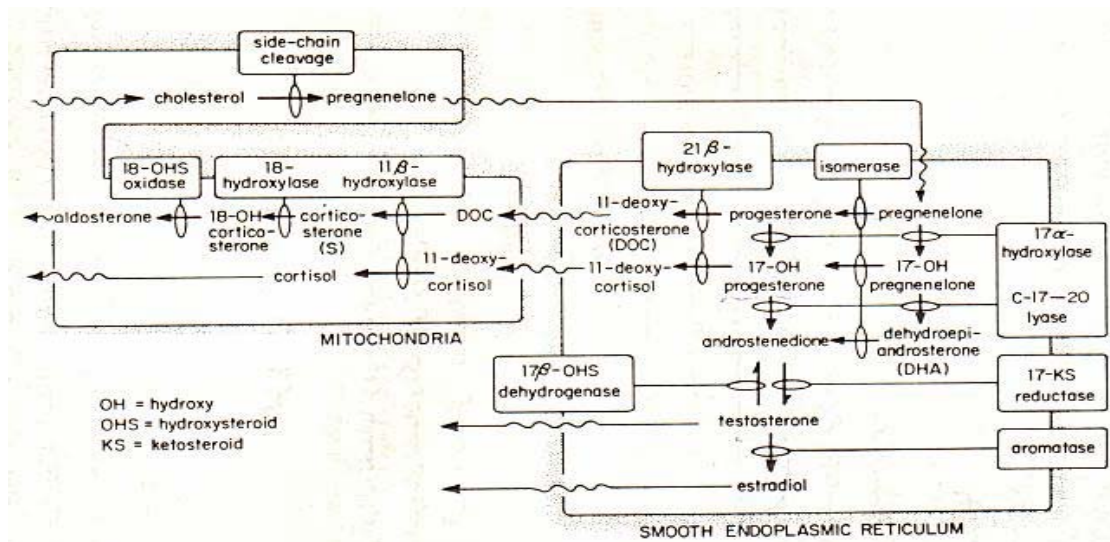
¹ Testis-Determining Factor

² Mullerian Inhibiting Factor

³ سیتوکروم $P450_{sc}$ یا *side-chain cleavage* و یا *20,22 desmolase* موجب تبدیل کلسترول به پرگنولون می‌شود

در این نوزادان می‌گردد، و نیز از آنجا که تولید آندروژنها از هفته پنجم جنین شروع می‌شود، بسته شدن خلفی لبهای کوچک و بزرگ شدن کلیتوریس در جنین ماده را موجب می‌گردد. در جنین نر، تیره شدن ناحیه جنسی، مربوط به افزایش ACTH (که فعالیت هورمونی مشابه هورمون محرک ملانوسیتها MSH را دارد) است. ضمناً تحت تاثیر تستوسترون، جنین رشد بیشتری داشته و زودتر کامل می‌شود.

از سوی دیگر کاهش فعالیت آنزیمهای بیضه ای ۱۷ و ۲۰ دسمولاز و ۱۷ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، سبب اختلال در صفت نرزیایی در جنین مذکر می‌شود. چرا که این آنزیمها باعث تولید آندروژنها می‌گردند. از موارد دیگر می‌توان به فقدان حساسیت محیطی نسبت به آندروژنها اشاره کرد. نوزادان پسری که مبتلا به این نوع نقص هستند، دستگاه تناسلی داخلی آنها طرح طبیعی مذکر را دارد، زیرا عامل بازدارنده کانال مولر به طور طبیعی از بیضه ترشح می‌شود. بنابراین اندامهای رحم، تخمدانها و لوله های فالوپ وجود ندارند. از سوی دیگر این بیماران از لحاظ اندام تناسلی خارجی طرح ماده را دارند ولی واژن یک مجرای کور را تشکیل می‌دهد.



شکل شماره ۲. در این شکل مسیر متابولیک استروئیدها نمایش داده شده است

در هنگام بلوغ رشد اندامهای وابسته به استروژنها (به علت اثر آنزیم آروماتاز روی آندروژنها و تبدیل آنها به استروژنها) مشهود است ولی موهای ناحیه جنسی رشد نخواهند داشت. از لحاظ هورمونی، غلظت پلاسمایی LH، تستوسترون و استرادیول در این بیماران در مقایسه با نرهای اخته شده بالاتر است.

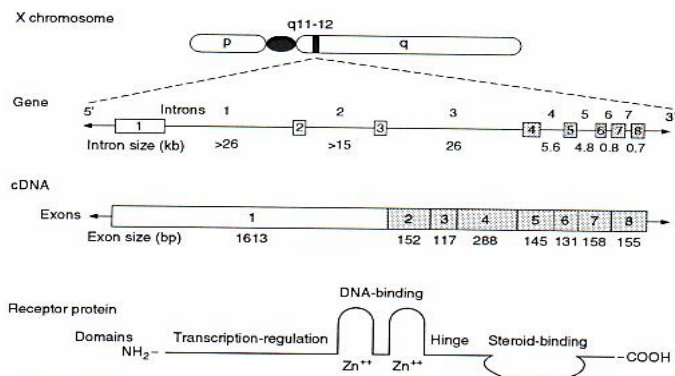
روی هم رفته نقص در تکامل اندامهای وابسته به آندروژنها اغلب ارثی است. کمبود آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز (5α-reductase) صفت مغلوب اتوزومی است Autosomal Recessive در حالیکه اغلب سندرمهای عدم حساسیت به آندروژنها یک صفت ارثی مغلوب وابسته به کروموزوم X هستند (شکل ۳).

بیمارانی که مبتلا به عدم حساسیت به آندروژنها هستند، زنانی هستند که معمولاً با آمنوره اولیه و در بسیاری از موارد با ناباروری مراجعه می‌کنند، و تحت عنوان تستیکولار فمینیزیشن (Testicular Feminisation) نامیده می‌شوند. ظاهر این زنان معمولاً تفاوتی با زنان معمولی نداشته و قد بلند و زیبا هستند.

آیا تمایزی در سیستم عصبی مرکزی میان دو جنس وجود دارد؟ غدد جنسی یعنی بیضه و تخمدان توسط هورمونهای مشترک هیپوفیزی کنترل می‌شوند. و البته نحوه ترشح این هورمونها در دو جنس متفاوت است چنانکه اگر تخمدان یک جونده به بدن یک جونده نراخته شده پیوند زده شود، رشد دوره ای فولیکولها در این تخمدانها مشاهده نمی‌شود. در آزمایش دیگری هیپوفیز رات (نوعی موش) به جانور ماده هیپوفیز کتومی شده پیوند زده شد. آنچه مشاهده گردید تشکیل سیکلهای طبیعی جنسی در جانور ماده بود. از آزمایش فوق این نتیجه حاصل می‌شود که مراکز بالاتر یعنی هیپوتالاموس روی هیپوفیز نقش کنترل کننده دارند.

در یک آزمایش به موشهای نر داروی ضدآندروژن (Cyproterone acetate) تزریق گردید. نتیجه آن ترشح دوره ای گنادوتروپین ها بود. آندروژنها در مغز این حیوانات تحت تاثیر آنزیم aromatase تبدیل به estradiol شده، مرکز مسؤل ترشح دوره ای را تخریب می‌نماید و باعث تبدیل شدن مغز به

نوع نر (male type brain) می‌گردند. حال با وجودیکه هورمون استرادیول در خون حیوان ماده نیز وجود دارد، پس به چه علت تاثیر مشابه را ندارد؟ جواب آن در این نکته است که در خون جانور ماده، ماده ای به نام آلفافتوپروتئین به مقادیر بیشتری وجود دارد که این پروتئین قابلیت و تمایل زیادی برای اتصال به استرادیول دارد. بنابراین مانع از اثر استرادیول روی مغز جنین ماده می‌شود. از سوی دیگر شواهد کلینیکی نشان می‌دهند دخترهائیکه با هیپرپلازی مادرزادی آدرنال متولد می‌شوند، در هنگام تولد دستگاه تناسلی خارجی مذکر داشته و بعد از بلوغ نیز هیچگاه سیکل قاعدگی منظم نخواهند داشت. علاوه بر طرحهای ترشحي مختلف گنادوتروپین یک اختلاف نیز در سیستم عصبی هر دو جنس مشاهده می‌شود. به عنوان مثال، در رات دیده شده است که هسته های نخاعی عضلات بولبوکاورنوز (bulbocavernosus) در قطعات پنجم و ششم به تعداد بیشتر و بزرگتری در جنس نر وجود دارد. همچنین اختلافات مورفولوژیک و رسپتوری در هسته های مغزی هر دو جنس دیده شده است. ولی در مورد تاثیر و اهمیت دقیق این اختلافات و اینکه تا چه حد در انسان عمومیت دارد مدارک قطعی وجود نداشته و عقاید ضد و نقیضی در این مورد وجود دارد.



شکل شماره ۳. در این شکل نقش کروموزوم X در بروز رسپتور آندروژن و ساختمان این رسپتور نشان داده شده است.

نکات قابل توجه در این بخش:

۱. ساختار و خصوصیات مغز در دو جنس با یکدیگر تفاوت دارند و این تفاوت و تمایز در همان دوران جنینی برنامه‌ریزی می‌شود.
۲. ژنتیک، فعالیت‌های آنزیمی و خصوصیات گیرنده‌های هورمونی نقش بسیار تعیین کننده‌ای در تمایز مغز، اندام‌های جنسی و فنوتیپ بازی می‌کنند.
۳. استرادیولی که در دوره جنینی از گنادها ترشح می‌شود و آلفافتوپروتئینی که در جنین ماده به مقدار بیشتری ترشح می‌شود عوامل اصلی در تعیین مسیر تکامل مغز بطرف نر یا ماده هستند.

اهداف کلیدی:

۱. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست در مورد عواملی که در تعیین جنسیت جنین و همینطور نوزاد دخالت دارند اطلاع داشته باشد.
۲. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست بداند که چگونه تغییرات هورمونی مادر می‌تواند موجب اختلالات برگشت‌ناپذیر در سیستم تولید مثل فرزند شود.
۳. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست در مورد نقش آنزیم‌های ۱۱-بتا هیدروکسیلاز، آروماتاز و ۵-آلفا ردوکتاز در تولید هورمون‌های استروئیدی آگاهی کافی داشته باشد

۲. فیزیولوژی بلوغ

الف: نورواندوکرینولوژی بلوغ

فعالیت غدد جنسی تحت تاثیر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - غدد جنسی (گنادها) کنترل می‌گردد. گنادوتروپین‌ها طرحهای گوناگونی از ترشح در دوره‌های مختلف جنینی، نوزادی و بلوغ دارند. در اواسط بارداری یک قله و سپس در نوزادی افزایش در گنادوتروپین‌ها ایجاد می‌شود. از زمان تولد تا قبل از بلوغ، این هورمون‌ها تقریباً در حالت خاموشی هستند. با شروع بلوغ افزایشهای نامنظم و ضرباندار در آنها مشاهده می‌شود و بعد از بلوغ نیز طرح اصلی خود را در هر یک از دو جنس پیدا می‌کنند. کاهش در گنادوتروپین‌ها پس از اواسط بارداری و نیز پس از تولد تا پیش از بلوغ، مربوط به روشن شدن مکانیسم‌های فیدبک منفی و حساس‌تر شدن این سیستم‌ها است. هسته سلول‌های اصلی هورمون آزاد کننده گنادوتروپین‌ها^۱ (GnRH)؛ در دو منطقه هیپوتالاموس واقع شده‌اند. ۱- یکدسته در قسمت قدامی هیپوتالاموس، خصوصاً در هسته استریا ترمینالیس (Stria Terminalis) و در ناحیه میانی پیش بصری (Preoptic Area) ۲- دسته دیگر در هسته های قوسی (Arcuate N.) و هسته های پری‌ونتریکلار (Peiventricular N.) قرار گرفته‌اند. اکسون این نرون‌های پپتیدرژیک به ناحیه Median

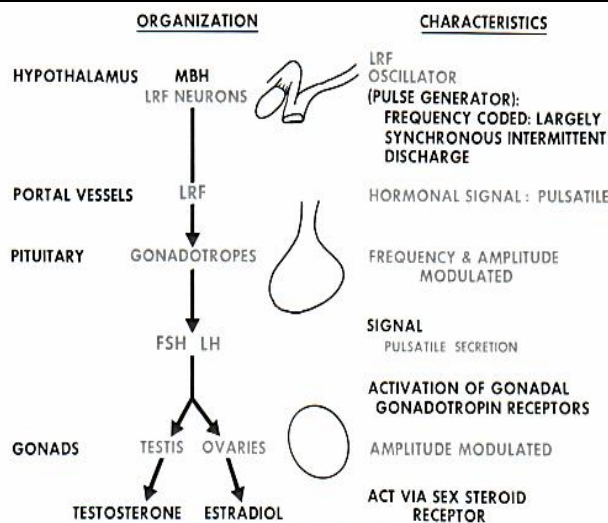
Eminance وارد شده، ترشحات خود را به مویرگهای سیستم باب (port) می‌ریزند. تعداد زیادی نرون از مراکز بالاتر (از نرون‌های بیوآمینرژیک و اپیوئیدی (Opiate) با نرون‌های ترشح کننده GnRH سیناپس کرده، از این طریق می‌توانند روی ترشح آنها تاثیر داشته باشند. دو سیستم کنترل کننده ترشح گنادوتروپین‌ها و آزاد کننده‌های آنها وجود دارند. یکی از این سیستم‌ها وابسته به استروئیدهای غدد جنسی و سیستم دیگر به خارج از این مسیر وابسته است.

۱. سیستم وابسته به هورمون‌های جنسی را می‌توان به عنوان مثال در دوران جنینی و قبل از بلوغ مشاهده نمود. در این دوران استروئیدهای ترشح شده از گنادها (هر چند بسیار جزئی هستند)، اثر فیدبک منفی روی هیپوتالاموس و در نتیجه هیپوفیز دارند. این مکانیسم را می‌توان تا حدودی توسط یک داروی ضد استروژن مثل کلومیفن سیترات (Clomiphene Citrate) از کار انداخت.

۲. سیستم غیروابسته به هورمون‌های جنسی: با شناختی که از مکانیسم‌های فیدبک منفی داریم، به خوبی می‌دانیم که اگر یک حیوان را (مثلاً نوعی میمون) را بعد از تولد عقیم کنند، بلافاصله مقدار گنادوتروپین‌ها بالا می‌رود، ولی پس از چندی تا قبل از بلوغ شاهد کاهش این هورمون‌ها خواهیم بود. علت این کاهش پیش‌بینی نشده، عوامل خارج از گنادها هستند که اهمیت آنها به خوبی شناخته شده نیست. ولی در هر صورت این مکانیسم به استروئیدهای جنسی مربوط نیست. گاهی اوقات سیستم غیروابسته به هورمون‌های جنسی دچار اختلال گشته و ایجاد بلوغ زودرس (Precocious puberty) می‌نماید.

کلومیفن سیترات شباهتهایی از لحاظ ساختمانی با استروژن دارد. بنابراین می‌تواند به رستورهای سیتوپلاسمی استروژن متصل شده و به هسته سلول منتقل گردد ولی فاقد اثرات استروژنی است. در نتیجه با کاهش اثر استروژن، مقدار گنادوتروپین‌ها افزایش می‌یابد. به همین دلیل از این دارو در درمان برخی موارد نازایی و برای تحریک گنادها استفاده می‌شود.

سیستم‌هایی که از آنها صحبت شد در زمان معینی باعث روشن شدن مکانیسم‌های بلوغ می‌گردند. این سیستم‌ها تحت تاثیر عوامل زیادی قرار دارند. از جمله عوامل ژنتیکی و اثری نقش عمده ای در زمان شروع بلوغ ایفا می‌نمایند.



شکل شماره ۴. محور هیپوتالامو-هیپوفیزو-گنادی. نوسان در ترشحات هیپوتالاموسی LRH برای ترشح مناسب گنادوتروپین‌ها از هیپوفیز ضرورت دارد. این طرح ترشحاتی تحت تاثیر مسیرهای عصبی، آمینهای بیوژنیک و نورومودولاتورهای پدیدرژیک می‌باشد. عوامل جغرافیایی، آب و هوایی و منطقه‌ای نیز تاثیر قابل توجهی بر بلوغ دارند. به عنوان مثال سوء تغذیه می‌تواند بلوغ را به تعویق اندازد. وضعیت نامناسب اجتماعی - اقتصادی از آنجا که معمولاً همراه با ابتلای مکرر به بیماریهای گوناگون است، عاملی است که بلوغ را به تعویق می‌اندازد. چاقی که خود می‌تواند تحت تاثیر عوامل ژنتیکی، تغذیه ای و ارثی باشد روی شروع بلوغ موثر است. چاقی متوسط، سن شروع بلوغ را جلو می‌اندازد در صورتیکه چاقی مفرط باعث به عقب افتادن این روند می‌گردد. از سوی دیگر، لاغری مفرط همراه فعالیت شدید عضلانی نیز باعث تعویق سن بلوغ می‌شود. در شروع و تکمیل بلوغ تئوری‌ها و مکانیسم‌های پیشنهادی زیادی وجود دارد که هر یک در جای خود بحث خواهد شد.

ب : مراحل بلوغ

بلوغ را می‌توان به دو مرحله تقسیم کرد:

(۱) مرحله بلوغ آدرنالی Adrenarche که حدوداً ۲ سال قبل از شروع بلوغ در غدد جنسی ظاهر می‌شود. بدین معنی که در این مرحله غدد

جنسی هنوز تغییر محسوسی نکرده‌اند.

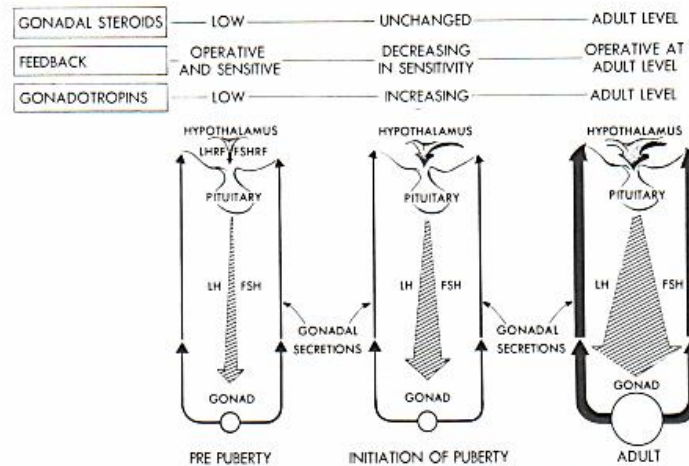
(۲) بلوغ غدد جنسی gonadarche که در این مرحله بلوغ تکمیل می‌گردد.

۱. مرحله بلوغ آدرنالی (Adrenarche):

در این مرحله غلظت پلاسمایی آندروژن‌های با منشأ آدرنال به تدریج افزایش می‌یابد.

مهمترین این آندروژن‌ها شامل، آندروستندیون (Androstenedione) دی هیدرواپی اندروسترون (DHA) و دی هیدرواپی اندروسترون سولفات (DHA-S) هستند.

افزایش آنها در پلاسمای می‌تواند به عنوان اولین علامت در شروع بلوغ محسوب شود. این علائم چه در پسرها و چه در دخترها به طور متوسط در سنین ۷ تا ۹ سالگی شروع می‌شوند. تولید این آندروژن‌ها مربوط به افزایش فعالیت آنزیم‌های ۱۷ و ۲۰ دسمولاز و ۱۷ هیدروکسیلاز در لایه رتیکولر غدد آدرنال می‌شود. داخلی ترین لایه کورتکس آدرنال (رتیکولاریس) تحت تاثیر ACTH و هورمون محرک آندروژنهای آدرنال (Adrenal-Androgen Stimulating Hormone) انواع آندروژن‌ها را تولید می‌کند.



شکل شماره ۵. تغییر حساسیت هیپوتالاموس به گنادوتروپین‌ها. حساسیت زیاد در مرحله قبل از بلوغ موجب می‌شود با وجود غلظت پائین استروئیدهای جنسی، گنادوتروپین‌ها نیز ترشح پائینی دارند. با شروع بلوغ حساسیت هیپوتالاموس به استروئیدهای جنسی کاهش یافته در نتیجه ترشح LRH و گنادوتروپین‌ها افزایش می‌یابد. در بالغین اثر فیدبک منفی استروئیدهای جنسی روی هیپوتالاموس کاهش می‌یابد. جالب اینجاست که پاسخ این لایه در سنین مختلف تغییر می‌کند. بدین معنی که گاه به ACTH و گاه به AASH و گاه به هر دو پاسخ می‌دهد. در زمان بلوغ آدرنال، لایه رتیکولاریس به طور عمده نسبت به AASH حساس است. روی هم رفته نتیجه مرحله بلوغ آدرنالی رویش مو در نواحی زیربغل و ناحیه جنسی، ضخیم شدن تارهای صوتی، رشد استخوان‌ها و هیپرتروفی عضلات است.

۲. مرحله بلوغ غدد جنسی (Gonadarche)

این مرحله با افزایش چشمگیر گنادوتروپین‌ها، ظهور علائم ثانویه جنسی، رشد دماغی، و شتاب گرفتن رشد مشخص می‌شود. با شروع بلوغ، هورمون LH فعال شده و افزایشهای ضربان ماندی دارد. خصوصاً در مراحل خواب عمیق این افزایشها شدت بیشتری دارند. در پسرها افزایش شبانه LH، باعث بالا رفتن تستوسترون می‌شود که نتیجه آن اولین تحریکات جنسی در هنگام خواب عمیق است. به تدریج و با گذشت زمان مقدار تستوسترون در روز نیز افزایش نشان می‌دهد تا اینکه با تکمیل شدن مراحل بلوغ افزایش تستوسترون دائمی خواهد شد. پیش از بلوغ، گنادوتروپین‌ها غلظتهای بسیار پائین را در پلاسمای دارند. با این حال در این زمان مقدار FSH در دخترها بیشتر از LH است. ضمناً حساسیت نسبت به اثر فیدبک منفی هورمونهای استروئیدی نیز زیاد است. این موقعیت باعث پائین ماندن گنادوتروپین‌ها تا زمان بلوغ می‌شود. طی یک مکانیسم ناشناخته این حساسیت کاهش پیدا می‌کند و ترشح گنادوتروپین‌ها افزایش می‌یابد. در دخترها احتمالاً رسیدن به یک وزن بحرانی^۱ یا نسبت خاصی از چربی در بدن، باعث کم شدن حساسیت مکانیسم فیدبک منفی می‌شود. در بی‌اشتهایی عصبی^۲ این مکانیسم روشن نشده و یا دیر روشن می‌شود. برخی از مشاهدات نشان داده‌اند که عامل میانجی برای فیدبک منفی استروئیدهای جنسی روی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز در دوران پیش از بلوغ، اپیوئیدهای مغز هستند.

در دخترانی که وزن بسیار کمی دارند و افرادی که هیپوتیروئیدی دارند، دچار بلوغ دیررس میشوند.

¹ Critical mass
² Anorexia nervosa

اپیوئیدها بعد از بلوغ نیز در کنترل ترشح گنادوتروپین‌ها نقش دارند. عده‌ای از محققین (Steiner) معتقدند که نسبت انسولین به وزن بدن یک عامل موثر روی ترشح GnRH از هیپوتالاموس است. مشاهدات نشان داده است که پاسخ انسولین به روزه داری در سنین قبل از بلوغ و بعد از بلوغ متفاوت است. این اندازه‌گیریها نشان داده‌اند که با شروع بلوغ سطح انسولین پلاسمایی بالا می‌رود.

در نوجوانان که ورزش حرفه ای انجام می دهند وبالرین ها، بعلت افزایش اپیوئیدها و مهار ترشح ضربانی GnRH دچار اموره می شوند که در صورت حذف فعالیت ورزشی و افزایش وزن قاعدگی ها بگشت خه اهند کرد.

انسولین احتمالاً به طور غیرمستقیم در سنتز پیش سازهای نروترانسسمیترهای مغزی نقش دارد. از سوی دیگر انسولین باعث انتقال بهتر سوبستراهایی مانند اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب ضروری به مغز و اختصاصاً هیپوتالاموس می‌شود. به این ترتیب انسولین به عنوان یکی از عوامل موثر در شروع بلوغ شناخته می‌شود، با توجه به این نکته که دلیلی وجود ندارد تا عامل اولیه یا اصلی برای این روند باشد.

ج : نمو جنسی در دوران بلوغ

از زمان شروع اولین علامت بلوغ تا پایان آن در دخترها حدود ۱/۵ تا ۳ سال و در پسرها در حدود ۲ تا ۴/۵ سال طول می کشد. رشد و نمو موهای ناحیه تناسلی و رشد پستان را می‌توان به پنج مرحله تقسیم کرد. بیشترین تغییرات با شروع نمو بلوغی رخ می‌دهد که معمولاً با جوانه زدن پستان شروع می‌شود. البته در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد نیز با رشد موهای ناحیه تناسلی (بلوغ آدرنالی) آغاز می‌گردد. دو الی دو سال و نیم بعد از اولین جوانه پستانی، اغلب دختران اولین دوره قاعدگی را تجربه می‌کنند. متوسط سن بلوغ دختران بر حسب منطقه جغرافیایی، نژادی، سطح فرهنگی و تغذیه متفاوت است.

مراحل نمو مو در پسرها مشابه دختران بوده با این تفاوت که نمو موهای ناحیه تناسلی تا ناف نیز ادامه پیدا می‌کند و طرح آن به شکل لوزی خواهد شد.

اگر جوانه پستان در دخترها تا سن ۱۳ سالگی ظاهر نشده باشد یا اینکه ظاهر شده باشد و تا پنج سال پس از آن قاعدگی شروع نشده باشد در این صورت بلوغ دچار تاخیر شده است. اختلال در بلوغ پسرها در صورتی است که تا سن ۱۴ سالگی بیضه ها بزرگ نشده باشند. تفاوت‌های رشدی دیگری میان دو جنس در دوران بلوغ وجود دارد. به عنوان مثال، عرض شانه ها در پسرها و لگن و اقطار داخلی آن در دخترها رشد بیشتری دارند. اندازه فک در پسرها بزرگتر از دخترها می‌شود و غده هیپوفیز در دخترها به علت وجود بیشتر سلول‌های لاکتوتروپ بزرگتر می‌شود و رشد قلب در هر دو به یک اندازه است.

رشد قدی در هر دو جنس در سه مرحله انجام می‌گیرد. مرحله اول که همزمان با روشن شدن مکانیسم‌های بلوغ است با اوج گیری سرعت رشد همراه است. در مرحله دوم سرعت رشد به حداکثر خود می‌رسد و در مرحله سوم این سرعت کاهش می‌یابد و اپی‌فیزها بسته می‌شوند و در نهایت رشد به تدریج متوقف می‌گردد. طی این سه مرحله رشد پسرها به طور متوسط در حدود ۲۸ سانتی‌متر و دخترها حدود ۲۵ سانتی‌متر افزایش قد خواهند داشت. پس از متوقف شدن رشد و رسیدن به رشد نهایی بالاتنه و پائین تنه هر دو رشد کرده‌اند به طوریکه نسبت بالاتنه به پائین تنه (U/L) در حدود $92 \pm 0/4\%$ در سفیدپوستان و 85% در سیاهپوستان می‌شود. در صورتیکه بلوغ به تعویق افتاده باشد به علت دیرتر بسته شدن اپی‌فیزها و بلندتر شدن پاها این نسبت کمتر از حد طبیعی خواهد بود.

آنچه سبب رشد سریع در پسرها می‌شود تستوسترون به همراه هورمون رشد، و در دخترها استرادیول و هورمون رشد است. ضمناً در هر دو جنس مقدار سوماتومدین (IGF-1) افزایش پیدا می‌کند.

د : تغییرات هورمونی دوران بلوغ

۱. چنانکه قبلاً نیز اشاره شد از اولین تغییرات هورمونی بلوغ افزایش هورمون آزاد کننده گنادوتروپین‌ها (GnRH) از هیپوتالاموس است.
۲. در پسرها از سلول‌های بینابینی^۲ تستوسترون و متابولیت‌های آن شامل آندروستندیون، دی‌هیدروتستوسترون و استرادیول آزاد می‌شوند. دی‌هیدرو تستوسترون که از تاثیر آنزیم 5α -reductase روی تستوسترون ایجاد می‌شود باعث رشد اندام تناسلی و پروستات، ریزش مو در ناحیه تمپورال و رویش ریش می‌شود. در دخترها افزایش جزئی در تستوسترون مشاهده می‌شود که نتیجه یکی از مسیرهای فرعی تولید استروئیدها است و اثرات آندروژنیک دارد.

¹ upper/lower
² Leydig cells

۳. پیش از بلوغ پروتئینی به نام گلوبولین اتصالی هورمونهای جنسی^۱ در پلاسمای دخترها و پسرها وجود دارد که نقش آنها در اتصال به هورمونهای جنسی و با تمایل بیشتر به تستوسترون است. غلظت پلاسمایی تستوسترون در پسرهای در حال بلوغ ۲۰ برابر دخترهای در حال بلوغ است. در صورتیکه غلظت تستوسترون آزاد ۴۰ برابر است. علت این اختلاف در اینجاست که با شروع بلوغ مقدار SHBG خصوصاً در پسرها کاهش چشمگیری پیدا می کند و نتیجه آن افزایش غلظت تستوسترون آزاد است.
۴. استروژنهای مهمترین استروژنی که مقدارش در دخترها افزایش پیدا می کند استرادیول (E2) است. ۹۰٪ این هورمون توسط تخمدان به طور مستقیم و ۱۰٪ آن به واسطه تبدیل تستوسترون به استرادیول در بافتهای محیطی تولید می شود.
- در پسرها ۷۵٪ استروژن از تبدیل تستوسترون به استرادیول در بافتهای محیطی و ۲۵٪ از ترشح مستقیم بیضه حاصل می شود.
۵. آندروژنهای آدرنال از حدود ۸ سالگی در هر دو جنس شروع به افزایش می کنند و چنانکه قبلاً اشاره شد مسئول بلوغ آدرنالی هستند. مهمترین این آندروژنها شامل DHEA-S, DHEA آندروسترون و آندروستندیون می شود.
۶. پرولاکتین، غلظت پرولاکتین با یک اختلاف جزئی در هر دو جنس، پیش از بلوغ در حد پائینی قرار دارد (در پسرها ۶ ng/ml پلازما و در دخترها ۷/۲ ng/ml) با شروع بلوغ غلظت پلاسمایی پرولاکتین در دخترها افزایش مشخصی دارد (۸/۵ ng/ml) ولی در پسرها کمی کاهش پیدا می کند (۵/۵ ng/ml).

- در مجموع چند دسته از عوامل می توانند در بروز و تمایز جنسی موثر باشند؟
- رشد سوماتیک بیشتر در کدام مرحله از بلوغ اتفاق می افتد؟

نکات قابل توجه در این بخش:

۱. عوامل متعددی بر روند بلوغ اثر می گذارند. ژنتیک، تغذیه، شرایط محیطی، موقعیت جغرافیایی و حتی سطح فرهنگی از جمله این موارد هستند.
 ۲. سیستمهای وابسته و غیروابسته به هورمونهای جنسی تنظیم فعالیت گنادوتروپها را بعهده دارند
 ۳. رسیدن به وزن بحرانی و تحریک ترشح انسولین و تسهیل در ورود اسیدهای آمینه به هسته های هیپوتالاموسی احتمالاً مکانیسم شروع کننده بلوغ است.
 ۴. غلظت پروتئینهای اتصالی خصوصاً SHBG در بروز صفات مردانه اهمیت بسیار دارد و در اختلالات هورمونی می بایست مد نظر قرار گیرد.
- اهداف کلیدی:
۱. در پایان این بخش دانشجو می بایست در مورد عواملی که در خاموش ماندن فعالیت گنادها قبل از بلوغ دخالت دارند اطلاع داشته باشد.
 ۲. در پایان این بخش دانشجو می بایست در مورد مراحل مختلف هورمونی و رشدی بلوغ اطلاع کافی داشته باشد.
 ۳. در پایان این بخش دانشجو می بایست در مورد نروترانسسمیترها و عوامل هورمونی که بر روند بلوغ تاثیر دارند اطلاع کافی داشته باشد.

۳. فیزیولوژی گنادها

الف: بیضه

- ارتباط بسیار نزدیکی میان شریان و ورید اسپرماتیک در مجاورت مجرای دفران وجود دارد که اجازه تبادل مواد و حرارت را بین آنها می دهد. از این طریق آندروژنهایی که توسط بیضه ترشح شده اند می توانند از طریق شریان اسپرماتیک مجدداً وارد بافت بیضه شده موجب تغلیظ تستوسترون تا ۲۰۰ برابر غلظت پلاسمایی آن می گردد.
- مصرف بی رویه آندروژنها که اخیراً در مراکز بدنسازی باب شده است علاوه بر سایر عوارض سوء، با اثر فیدبک منفی ترشح گنادوتروپینها را مهار و کاهش شدید آندروژنهای موضعی در بیضه و اختلال در اسپرماتوژنز را سبب می شود.

فعالیت طبیعی اسپرم سازی در بیضه در حرارتی پائین تر از حرارت بدن (۳۴ درجه) انجام می گیرد. به همین دلیل عضلاتی به نام کرماستریک^۲ با انقباض یا انبساط خود کیسه بیضه را به بدن نزدیک یا از آن دور کرده و از این طریق حرارت آن را در حد مناسب حفظ می نمایند. عدم نزول بیضه به داخل کیسه بیضه در دوران جنینی باعث بالا رفتن حرارت آن (۳۷ درجه) و عقیمی می شود.

¹ Sex-Hormone binding globulin
² Cremasteric

اختلال در بیچه‌های وریدی باعث واریس بیضه^۱ و اختلال در جریان خون آن و در نتیجه کاهش تعداد اسپرم‌ها و حتی عقیمی می‌شود. بافت بینابینی بیضه حدوداً یک سوم کل حجم آن را تشکیل می‌دهد و حاوی سلول‌های لیدیگ، عروق خونی، لنفی، اعصاب، فیبرهای الاستیک و کلاژن و ماکروفاژ است.

سلول‌های لیدیگ از هفته هفتم جنینی تحت تاثیر LH شروع به ترشح آندروژن‌ها می‌کنند. هورمون‌های اصلی که توسط این سلول‌ها در دوران بلوغ و پس از آن ترشح می‌شوند شامل تستوسترون و استروژن است. نقش این هورمون‌ها در بروز صفات ثانویه جنسی، تکامل اسپرم‌ها و فیدیک منفی روی هیپوفیز و هیپوتالاموس است. این سلول‌های دارای رسپتور LH هستند. هورمون پرولاکتین نیز می‌تواند روی رسپتور LH بنیشتیند ولی اثری کمتر از آن دارد. در صورت همراهی با LH، اثر آن را تقویت و در صورتیکه پرولاکتین بیش از حد طبیعی باشد (مثلاً در تومورهای تولید کننده پرولاکتین در هیپوفیز) فرد دچار عقیمی خواهد شد. البته علت عقیمی احتمالاً به خاطر اثر پرولاکتین روی مغز و سلول‌های گنادوتروپ و نه روی بیضه است.

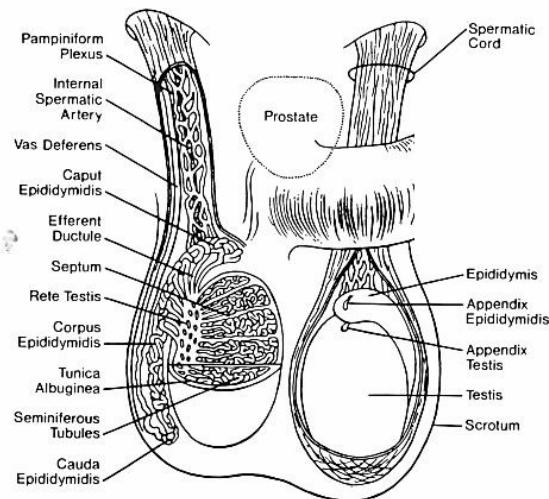
اثرات آندروژن‌ها: مهمترین آندروژن در بدن مرد، تستوسترون (T) و سپس دی‌هیدروتستوسترون (DHT) است. اولین اثر تستوسترون در دوره جنینی، در تمایز اندام جنسی نر و رشد اپی‌دیدیم، کیسه منی و مجرای دفران گذاشته می‌شود. در همین دوره DHT سبب رشد پروستات، کیسه بیضه، اندام تناسلی خارجی و پیشابراه می‌گردد. افزایش تستوسترون آزاد در پلازما در دوران بلوغ باعث رشد حنجره و کلفت شدن طنابهای صوتی می‌شود. از آنجا که ضخیم شدن طنابهای صوتی همزمان انجام نمی‌گیرد، صدا در این مرحله با دو ماهیت زیر و بم (دورگه) تولید می‌گردد. اثرات دیگر تستوسترون شامل هیپوتروفی و تقویت عضلانی، افزایش فعالیت خونسازی و رشد اندام تناسلی می‌شود. تستوسترون غلظت VLDL و LDH را افزایش و HDL را کاهش می‌دهد. تستوسترون به همراه دی‌هیدروتستوسترون رشد کیسه منی را بعد از بلوغ تحریک می‌کند. تستوسترون به همراه DHT و استرادیول در تولید اسپرم و نیز تبدیل مغز به نوع نر (male type brain) دخالت دارد.

DHT در تشکیل غدد سبوره در پوست، رویش مو در صورت و سینه و نیز رشد غده پروستات نقش دارد. ضمناً آندروژن‌ها روی نقش هورمون رشد، اثر تقویت کننده دارند.

سلول‌های سرتولی در سطح داخلی لوله‌های اسپرم‌ساز قرار دارند. نقش این سلول‌ها در حمایت، تغذیه، تکامل و فاگوسیتوز کردن اجزاء تخریب شده و ترشح آنزیم‌های ضروری برای اسپرماتوژنز است. ضمناً ترشح استرادیول و عامل بازدارنده (Inhibin) نیز به عهده این سلول‌هاست. عامل بازدارنده روی ترشح FSH از هیپوفیز اثر منفی دارد. سلول‌های سرتولی با تشکیلات خاصی به یکدیگر چسبیده‌اند (tight junction) به طوریکه سد فیزیولوژیکی برای عبور ملکولهای درشت بین فضای داخلی لوله‌های اسپرم‌ساز و فضای بینابینی ایجاد می‌کنند (blood-testis barrier). این سد، برای عبور گنادوتروپین‌ها محدودیت ایجاد کرده و از سوی دیگر مانع تماس آنتی‌ژنهای سلول‌های زاینده با جریان خون می‌گردد. عدم تماس آنتی‌ژنهای سلول‌های زاینده با جریان خون و در نتیجه سیستم ایمنی، سبب می‌شود که در شرایط طبیعی، آنتی‌بادی بر علیه آنها ساخته نشود. در صورتیکه این تماس به هر علتی (وارد کردن آنتی‌ژن‌ها به بدن و یا صدمه بافتی ناشی از ضربه به این سد) برقرار شود، آنتی‌بادی بر علیه اسپرم‌ها ساخته شده و در نتیجه فرد عقیم می‌گردد.

به نظر می‌رسد که بدنبال و ازکتومی یعنی بستن و از جهت جلوگیری از بارداری بعلت شکسته شدن سد بیضوی-خونی آتوانتی بادی بر علیه اسپرم تولید می‌شود که همین امر احتمال بازگشت و ازکتومی را بسیار کاهش می‌دهد.

اسپرماتوژنز روندی است که از بلوغ به بعد در تمام طول عمر ادامه خواهد داشت. در این روند سلول‌های زاینده پیش‌ساز در طی یک دوره ۶۵ (تا ۷۴) روزه تبدیل به اسپرم می‌شوند. مراحل اسپرماتوژنز در بافت شناسی توضیح داده شده است. اسپرم‌ها پس از جدا شدن از سلول‌های سرتولی از مسیر لوله‌های اسپرم‌ساز وارد اپی‌دیدیم می‌شوند. در اپی‌دیدیم اسپرم‌ها یک تا دو هفته توقف دارند که در این مدت حداکثر فعالیت و توانایی لقاح را پیدا می‌کنند. سپس اسپرماتوزوئیدها در مسیر خروج خود به صورت انزال، با ترشحات کیسه‌های منی، غده پروستات و غدد بولبویورتال (bulbourethral) این غدد باقیمانده لوله مولر در جنس نر است) ترکیب و مایع منی (Semen) را تشکیل می‌دهند. ترشحات کیسه منی حاوی فروکتوز، فسفریل کولین، اسید اسکوربیک و مقادیر زیادی پروستاگلاندین است. ترشحات پروستات نیز حاوی اسپرمین، اسید سیتریک، کلسترول، فیبرینولیزین، روی و فسفاتاز اسید است. این ترشحات تا حدود زیادی قلیایی هستند و باعث می‌شوند pH مایع منی به ۷/۵-۸ برسد. البته مناسبترین pH برای فعالیت اسپرم‌ها، ۶/۵-۶ است. با در نظر گرفتن این نکته که pH ترشحات واژن اسیدی است، pH مایع منی با ورود به واژن خنثی شده و شرایط برای فعالیت اسپرم‌ها مناسب می‌گردد. اسپرم‌ها حدوداً کمتر از ۵٪ حجم مایع منی را تشکیل می‌دهند.



شکل شماره ۶: اجزای بیضه و خونرسانی آنرا نشان می‌دهد

تولید روزانه اسپرم ۵۰۰ میلیون و تعداد آن در هر میلی‌لیتر مایع منی ۴۰ تا ۱۰۰ میلیون است که در شرایط طبیعی ۶۰٪ آنها قدرت حرکت به جلو دارند. در صورتیکه این مقدار کمتر از ۲۰ میلیون در هر میلی‌لیتر باشد، ناباروری ایجاد می‌گردد گاهی تولید اسپرم به صورت طبیعی انجام می‌گیرد ولی فرد دچار ایگوسپرمی (کمبود مقدار اسپرم‌ها) یا آروسپرمی^۱ (فقدان اسپرم در مایع منی) می‌شود. در این صورت اگر از بیضه بیوپسی تهیه گردد، بافت آن کاملاً طبیعی خواهد بود.

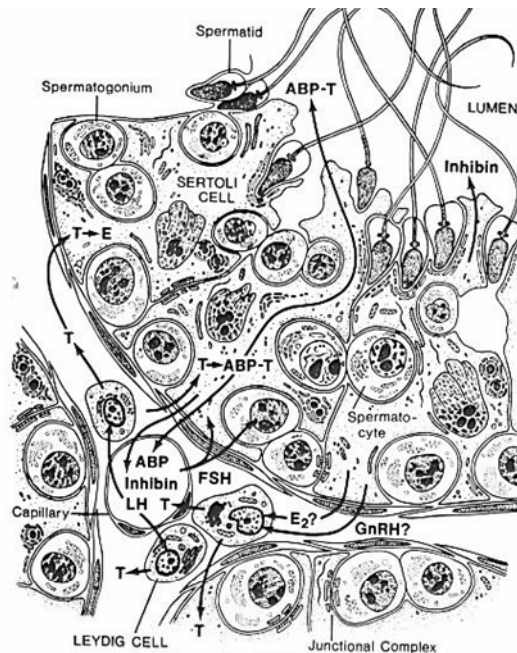
کنترل ترشح بیضه

چنانکه در بحث بلوغ آمده است فعالیت بیضه تحت کنترل گنادوتروپین‌های هیپوفیزی قرار دارد. سلول‌های گنادوتروپ هیپوفیز نیز تحت کنترل GnRH هیپوتالاموس می‌باشند. تزریق آگونیست‌های GnRH با دوز بالا، در مرحله اول باعث افزایش ترشح گنادوتروپین‌ها می‌شود و به تدریج حساسیت گنادوتروپ‌ها و در نتیجه ترشحات آنها کاهش می‌یابد. گاهی از این داروها در درمان بلوغ زودرس و تومورهای اندام جنسی، استفاده می‌شود.

هنگام ورود مایع منی به اورتر در طی ارگاسم (Orgasm)، گردن مثانه تحت تاثیر سیستم سمپاتیک، منقبض شده مانع از ورود مایع منی به داخل مثانه می‌شود. در صورت آسیب سیستم عصبی سمپاتیک، بر اثر ضربه، جراحی یا بیماریهای متابولیک مثل دیابت، این انقباض مختل شده و مایع منی هنگام انزال وارد مثانه می‌گردد.^۲

ترشح گنادوتروپین‌ها به صورت ضربانی انجام می‌گیرد البته دامنه تغییرات LH وسیعتر از FSH است. این موضوع تا حدودی می‌تواند مربوط به سرعت بیشتر کلیرانس متابولیک (سرعت متابولیزه شدن و بی اثر شدن یک ماده در بدن) LH باشد. نیمه عمر FSH ۲ تا ۳ ساعت و نیمه عمر LH ۳۰ دقیقه است. از سوی دیگر گنادوتروپین‌ها تحت تاثیر فیدبک منفی استروئیدها روی هیپوفیز و هیپوتالاموس قرار دارند. تستوسترون بیشتر روی هیپوتالاموس و استرادیول (ناشی از اثر آروماتاز روی تستوسترون در مغز) بیشتر روی ترشح LH از هیپوفیز اثر فیدبک منفی دارد. عامل اصلی که اثر فیدبک منفی روی ترشح FSH دارد، فاکتور بازدارنده (inhibin) است که قبلاً به آن اشاره شده است.

¹ Azospermia
² retrograde ejaculation



شکل شماره ۷: برشی از لوله سمینیفیر و ارتباطات هورمونی را نشان می‌دهد.

- خصوصیات ساختمانی سد خونی-بیضه ای چیست؟
- چه عواملی می‌توانند ایجاد عقیمی در مرد نمایند؟

ب - تخمدانها:

فولیکول‌های اولیه در تمام طول حیات دچار پدیده ای تخریبی به نام آترزی Atresia می‌شوند. به طوریکه تعداد آنها از ۷ میلیون در ۲۰ هفتگی (جنینی) به حدود ۱ تا ۲ میلیون در هنگام تولد می‌رسد. در هنگام بلوغ تنها ۳۰۰ تا ۴۰۰ هزار فولیکول در تخمدانها موجود بوده و از این تعداد نیز فقط در حدود ۴۵۰ فولیکول در طی حیات باروری از تخمدانها آزاد و مابقی آترزی می‌گردند. روندهای رسیده شدن و آترزی فولیکول در تمام مدت حیات ادامه دارد ولی پیش از بلوغ، روند رسیده شدن تکمیل نمی‌شود و بیشتر فولیکول‌ها دچار آترزی می‌شوند. در طی رسیده شدن فولیکول، سلول‌های گرانولوزا تقسیمات میتوز مکرری انجام می‌دهند و از طرف دیگر حجم مایع فولیکولی نیز به شدت افزایش پیدا می‌کند به طوریکه اندازه فولیکول تا هزار برابر بزرگتر می‌شود. مایع فولیکولی حاوی ترکیبات مختلفی از جمله استرادیول، پروژسترون، آندروژنها، FSH، LH، پرولاکتین، پروتئین بازدارنده (inhibin)، آروماتاز و عامل بازدارنده بلوغ اووسیت است. تغییرات زیادی در فولیکول، هنگام تخمک گذاری ایجاد می‌شود که در بخش مربوط به خود بحث خواهد شد.

۴- سیکل جنینی در زن

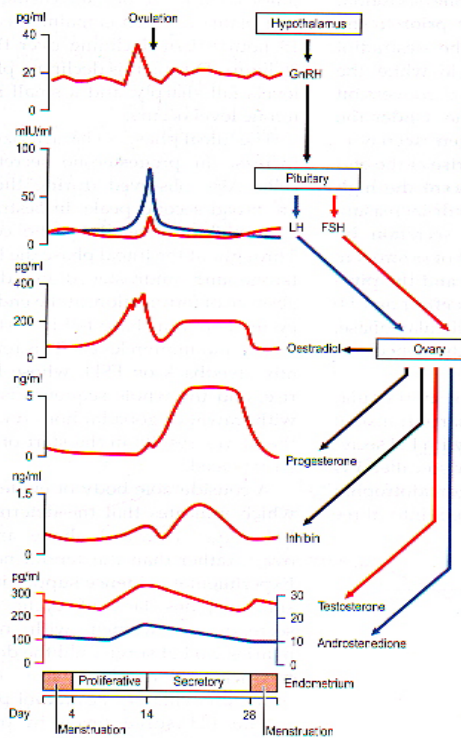
چنانکه قبلاً اشاره شد، پیش از بلوغ غلظت گنادوتروپین‌های پلازما در حد پائینی قرار دارد و غلظت پلاسمایی FSH بیش از LH است. با شروع بلوغ این نسبت معکوس می‌شود و در دوران بارداری هر دو هورمون ترشحات ضرباننداری را خواهند داشت. خصوصاً دامنه این ضربانها برای LH بسیار شدیدتر از FSH است. پس از دوران باروری یعنی در توقف قاعدگی^۱ هر دوی این هورمونها به سطح بالایی در پلازما می‌رسند و مجدداً ترشح FSH بیش از LH می‌گردد. کلیه روندهایی که در هر سیکل جنسی یا دوره قاعدگی^۲ انجام می‌گیرد در جهت آماده سازی ارگانسیم بدن و خصوصاً دستگاه تولید مثلی جهت باروری است. در هر ماه یکبار این آمادگی به حداکثر توان خود برای پذیرش موجود جدید می‌رسد تا در صورت لقاح و تشکیل سلول تخم، کلیه شرایط برای رشد آن فراهم گردد. در واقع در هر ماه یک خانه تکانی کامل برای پذیرایی از میهمان احتمالی؟! انجام می‌گیرد.

هر دوره جنسی (سیکل) زنانه را از دو جهت می‌توان بررسی نمود: الف: دوره رحمی ب: دوره تخمدانی
مدت یک دوره جنسی در افراد و شرایط مختلف تغییر می‌کند. اگر به طور متوسط مدت یک دوره جنسی را ۲۸ روز در نظر بگیریم، تقسیم بندی مراحل این دوره به صورت زیر خواهد بود:

الف: دوره جنسی رحمی: در این دوره تغییرات رحمی مورد نظر است.

۱. مرحله تکثیر^۳: اولین مرحله سیکل رحمی، مرحله تکثیر است که همزمان با انتهای مرحله فولیکولار می‌باشد. تغییرات بافتی اندومتر در مبحث بافت شناسی ذکر گردیده است.

¹ menopause
² menstrual cycle
³ Proliferation



شکل شماره ۸: تغییرات هورمونی طی دوره جنسی. به پیکهای پهن استرادیول، پروژسترون و اینهبین که از جسم زرد ترشح می‌شود توجه کنید یکی از مهمترین اعمال استروژن در رحم تحریک سنتز رسپتورهای داخل سلولی پروژسترون است. (لازم به یادآوری است که پروژسترون یک هورمون استروئیدی است که رسپتور آن در سیتوپلاسم سلول‌های هدف وجود دارد). بنابراین سلول‌های اندومتر بیشترین آمادگی برای پاسخ به پروژسترون را در فاز لوتال کسب می‌نمایند. از سوی دیگر استروژن روی میومتر نیز تاثیر گذاشته، تحریک پذیری و انقباض پذیری آن را بیشتر می‌کند در نتیجه انقباضات خودبخودی در میومتر در انتهای فاز فولیکولی ایجاد می‌گردد.

انقباضات رحمی که در فاز فولیکولار و مخصوص در اواخر آن بیشتر بسمت بالا است، با کمک به حرکت رو به بالا اسپرم، آن را در جهت رسیدن به تخمک کمک میکند، در حالیکه در نیمه دوم سیکل این انقباضات در ابتدا معکوس شده و در حرکت جنین تا محل مناسب لانه‌گزینی کمک نموده و از طرفی میران آن بسیار کمتر میشود و حتی دیده شده که این انقباضات در سیکلهایی که منجر به حاملگی می‌شود کمتر است. در واقع پدیده ای طبیعی در کمک به باروری است.

۲. مرحله ترشچی (Secretory): این فاز همزمان با فاز لوتال تخمدانی است. برخلاف مرحله قبلی، در این مرحل پروژسترون روی میومتر اثر گذاشته و حرکات و انقباضات آن را کم می‌کند.
۳. مرحله ایسکمیک (کم خونی) (ischemic phase) این مرحله همزمان با فاز لوتالیز تخمدانی شروع می‌شود. بدنال هجوم ماکروفاژ و لکوسیت‌ها به بافت نکروز و بقایای سلولی و ترشح آنزیم‌های پروتئولیتیک از لیزوزوم‌ها، هضم بافت اندومتر اتفاق می‌افتد.
۴. خونریزی: در این مرحله، تحت تاثیر تغییراتی که در بالا گفته شد، دیواره عروق خونی تخریب شده و خونریزی آغاز می‌گردد.

ب: دوره تخمدانی

۱. مرحله فولیکولار: این مرحله از روز اول شروع و تا حد تخمک گذاری یعنی روز ۱۴ ادامه خواهد داشت. در این مرحله یک فولیکول ابتدایی رشد کرده و به تدریج تبدیل به فولیکول رسیده (گراف) می‌گردد. البته در این مرحله تعداد زیادی فولیکول نیز که موفق به رشد نشده‌اند تحلیل می‌روند.
۲. تخمک گذاری (Ovulation): در حوالی روز چهاردهم انجام می‌گردد. فولیکولی که موفق شده است که رشد را انجام دهد، تحت تاثیر مکانیسم‌های بسیار پیچیده ای، تخمک خود را آزاد می‌نماید.
۳. مرحله لوتال (Luteal): در این مرحله که بلافاصله بعد از تخمک‌گذاری تا حدود ۸ روز پس از آن ادامه خواهد داشت، سلول‌های باقیمانده از فولیکول رسیده به یک غده درون ریز به نام جسم زرد (Corpus Luteum) تبدیل شده و ترشحات خود را که عمدتاً پروژسترون است وارد جریان خون می‌کند.

۴. مرحله لوتئولیز (Luteolysis) (تحلیل رفتن جسم زرد) در صورت عدم لقاح از حدود ۸ روز پس از تخمک‌گذاری شروع و تا پایان دوره ادامه خواهد داشت. در این مرحله تدریجاً از فعالیت جسم زرد کاسته می‌شود.

مشخصات مرحله فولیکولار: در این فاز یکی از فولیکول‌های تخمدان نسبت به بقیه فولیکول‌ها رشد بیشتری از خود نشان می‌دهد و به تدریج به سطح تخمدان نزدیکتر می‌شود. در مورد اینکه چرا فقط یکی از فولیکول‌ها رشد می‌کند و نسبت به بقیه آمادگی بیشتری برای آزاد کردن تخمک پیدا می‌کند، مکانیسم دقیق آن به خوبی روشن نیست ولی می‌توان از چند عامل موثر نام برد:

فولیکول‌های اولیه از لحاظ مرحله رشدی در یک مرحله قرار گرفته‌اند ولی برخی از آنها نسبت به بقیه کمی جلوتر هستند. همین فولیکول مقدار بیشتری استروژن (۱۷ بتا استرادیول) ترشح می‌کند که از طریق فیدبک مثبت روی همان فولیکول تاثیر گذاشته و باعث رشد بیشتر آن می‌گردد. ضمناً استروژن روی سلول‌های گرانولوزای همان فولیکول با اثر پاراکرین تاثیر گذاشته و تعداد رسپتورهای FSH آنها را زیاد می‌کند. در نتیجه این سلول‌های گرانولوزا نیز نسبت به FSH پاسخ بهتری می‌دهند. از سوی دیگر عامل بازدارنده (inhibin) از فولیکول در حال رشد ترشح می‌شود که خود عاملی بازدارنده برای ترشح FSH است. در نتیجه تحریک کافی برای رشد فولیکول‌های دیگر وجود نخواهد داشت و فولیکولی که در حال رشد است به علت دارا بودن تعداد بیشتری رسپتور FSH از این قحطی در امان خواهد بود. در واقع، این نوعی انتخاب طبیعی است، آنکه جلوتر از بقیه است، از فرصت استفاده می‌کند، و تواناییهای بیشتری کسب می‌کند و این روند ادامه پیدا می‌کند تا تبدیل به یک فولیکول رسیده (Follicle graaf) شود.

تغییرات هیپرتروفیک رحمی تحت تاثیر استروژن انجام می‌گیرد. استروژن از طریق اثر گذاشتن روی mRNA سلولی باعث سنتز پروتئین در سلول‌های اندومتر می‌شود، از طرف دیگر استروژن سبب جذب آب توسط سلول‌ها و نیز پرخون شدن عروق اندومتر و تخمدان شده و مجموعاً تغییرات آنها را سبب می‌شود.

در مرحله فولیکولار، فولیکولی که بهتر رشد می‌کند، به تدریج یک لایه دیگر به نام تک (Theca) در قسمت خارجی غشاء پایه تشکیل می‌دهد که لایه داخلی تر آن، به نام تک داخلی (Theca interna) استروئید را می‌سازد. پس از تشکیل این لایه ها، به تدریج عروق خونی، لنفاوی و اعصاب به آن نفوذ می‌کنند ولی به غشاء پایه وارد نمی‌شوند. بنابراین از این لایه به بعد انتقال مواد به طریق انتشار صورت می‌گیرد.

با تشکیل لایه تک، FSH و استروژنهای تولید شده از سلول‌های گرانولوزا روی آن اثر کرده بروز رسپتورهای LH روی این سلول‌ها را (تک داخلی) سبب می‌شوند. بنابراین استروژن نه تنها با ورود به جریان خون و اثر روی ارگانهای مختلف یک اثر اندوکرینی دارد بلکه اثری موضعی (پاراکرین) نیز ایجاد می‌کند. از این پس ترشح استروئیدهای فولیکول به واسطه همکاری سلول‌های گرانولوزا و تک داخلی انجام می‌پذیرد. سلول‌های تک حاوی مقادیر زیادی آنزیم دسمولاز هستند. آنزیمی که می‌تواند استات و کلسترول را به پرگنولون و سپس آندروژن‌ها (آندروستندیون و تستوسترون) تبدیل کند. از سوی دیگر سلول‌های گرانولوزا در فولیکول‌های رسیده کمبود این آنزیم را دارند ولی نسبت به آنزیم آروماتاز غنی هستند. چنانکه می‌دانیم این آنزیم آندروژن‌ها را به استروژن تبدیل می‌کنند.

آندروژن تولید شده از سلول‌های تک و مقدار کم آندروژن تولید شده توسط سلول‌های گرانولوزا، تحت تاثیر آنزیم آروماتاز، به ۱۷ بتا استرادیول تبدیل می‌شود. فعالیت آروماتاز در سلول‌های گرانولوزا تحت تاثیر FSH، زیاد می‌شود. ضمناً LH بیشتر روی سلول‌های تک و کمتر به همراه FSH روی سلول‌های گرانولوزا، سنتز و ترشح پروژسترون را تحریک می‌نماید.

بخشی از هورمونهای مترشحه از این سلول‌ها وارد جریان خون شده و بقیه در داخل مایع فولیکول ذخیره می‌شوند. علاوه بر هورمونهای استروئیدی، فاکتورهای غیراستروئیدی نیز داخل فولیکول ترشح می‌شوند. از آن جمله، عامل بازدارنده (inhibin)، عامل بازدارنده رشد اووسیت (OMI)، عامل بازدارنده تشکیل جسم زرد (Luteinizing inhibitor)، پپتید مشابه Gn-RH و انواع پروستاگلاندین‌ها را می‌توان نام برد.

عامل بازدارنده (inhibin) از لحاظ ساختمان مولکولی شباهت زیادی به عامل بازدارنده ترشح شده از سلول‌های سرتولی بیضه دارد و مشابه بعضی هورمونهای هیپوفیزی و جفتی، گلیکوپروتئینی است.

تحلیل فولیکول‌های ناموفق: پیش از این اشاره شد که چرا یک فولیکول رشد می‌کند و به مرحله قبل از تخمک‌گذاری (Preovulatory) می‌رسد و در نهایت تخمک خود را آزاد می‌کند. بد نیست نام چنین فولیکولی را فولیکول موفق بگذاریم، و می‌دانیم که سرنوشت مابقی فولیکول‌هایی که همزمان با این فولیکول رشد کرده‌اند ولی رشدشان کمتر بوده است، تحلیل رفتن است (آترزی).

در اینجا این سوال مطرح می‌شود که اختلاف میان فولیکول موفق و فولیکول با سرنوشت آترزی چیست؟ مطالعات نشان داده‌اند که رسپتورهای FSH در این فولیکول‌ها کمتر از فولیکول موفق است. بنابراین توانایی آنها برای سنتز استروژن‌ها نیز کمتر می‌شود، و تجمع آندروژن‌ها در مایع فولیکولی فولیکول‌های آترتیک به چشم می‌خورد.

در فولیکول موفق، فعالیت‌های زیادی انجام می‌گیرد از جمله افزایش cAMP و در نتیجه تولید هورمون‌های استروئیدی خصوصاً استروژن‌ها است. علاوه بر این سنتز موادی نظیر پروستاگلاندین‌ها، گلیکوزامین‌گلیکان‌ها، عامل فعال کننده پلاسمینوژن و آنزیمهای دیگر نیز افزایش می‌یابد. این فولیکول دچار تغییرات ظاهری نیز می‌گردد. حجم مایع فولیکولی زیاد می‌شود. ارتباط بین اووسیت و سلول‌های گرانولوزا کمتر می‌شود. جریان خون فولیکولی افزایش می‌یابد و سطح خارجی فولیکول نازک شده و یک برآمدگی در سطح تخمدان به نام استیگما Stigma ایجاد می‌نماید. مسؤل اصلی این تغییرات را می‌توان LH دانست.

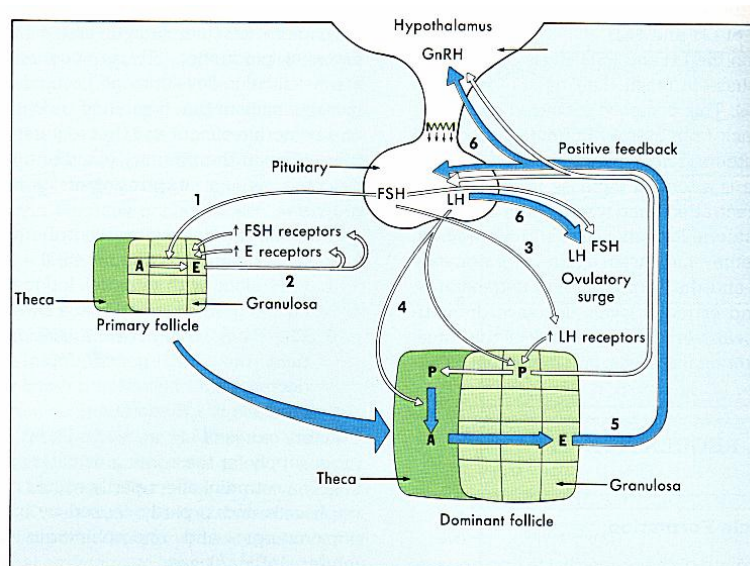
تخمک گذاری (Ovulation)

تخمک گذاری روندی پیچیده و مهم است. چنانکه قبلاً اشاره شد، ترشح استروژن (۱۷ - بتا استرادیول) در فولیکول در حال تبدیل به فولیکول رسیده (Graaf)، به شدت افزایش پیدا می‌کند. همان طور که از قبل می‌دانیم، ترشح گنادوتروپین‌ها تحت تاثیر فیدبک منفی استروژن ترشح شده از تخمدان قرار دارد. ولی زمانی که ترشح استروژن از حد معینی بیشتر شد، این مکانیسم به فیدبک مثبت تبدیل می‌شود. نتیجه این تغییر اثر مثبت استروژن روی گنادوتروپین‌ها است و ترشح LH و FSH را به حداکثر خود می‌رساند. این اثر به نام هالوگ (Hohlweg effect) معروف است. در واقع افزایش استروژن، اعلام آمادگی یکی از فولیکول‌ها برای آزاد کردن تخمک است که به مغز فرستاده می‌شود.

تغییر در پاسخ مغز به استروژن‌ها بستگی به دو عامل دارد. آزمایشها نشان می‌دهد که حدوداً ۳۶ ساعت قبل از قله LH، غلظت پلاسمایی استروژن در حدود ۲۰۰ پیگوگرم در میلی‌لیتر (200 pg/ml) باقی می‌ماند. بنابراین، یکی از این عوامل غلظت بالای استروژن و عامل دیگر باقی ماندن غلظت بالای استروژن در یک زمان نسبتاً طولانی است.

تزریق مقادیر بیشتر از فیزیولوژیک استروژن نیز برای رسیدن به قله LH نیاز به زمان دارد. و برعکس با مقادیر کمتر از ۱۰۰ pg/ml استروژن حتی در زمان طولانی نیز قله LH ایجاد نمی‌شود. با دانستن این مطلب، علت متغیر بودن فاز فولیکولار در افراد مختلف و در سیکل‌های یک فرد (زن) روشن می‌شود، چرا که قدرت فولیکول‌ها برای تولید استروژن در افراد مختلف و نیز در یک فرد نیز متفاوت است. بنابراین زمان لازم برای رسیدن به قله LH نیز متفاوت خواهد بود.

استروژن به دو طریق با تاثیر روی هیپوفیز ترشح گنادوتروپین‌ها را افزایش می‌دهد. استروژن با اتصال به رسپتور سیتوپلاسمی در سلول‌های گنادوتروپ روی ژنوم سلول اثر گذاشته، سنتز رسپتورهای GnRH را زیاد می‌کند و از سوی دیگر از طریق فعال کردن دسته‌ای از آنزیمها، آزاد شدن گنادوتروپین‌ها را تحت تاثیر GnRH تسهیل می‌نماید.



شکل شماره ۹: مکانیسمای هورمونی دخیل در رشد فولیکول و تخمک گذاری

ضمناً استروژن با تاثیر روی مغز، دامنه و فرکانس ترشح GnRH را افزایش می‌دهد. چگونگی عملکرد استروژن بر روی مغز و هیپوفیز به خوبی روشن نیست ولی همان طور که قبلاً اشاره شده بود، نوروترانسمیترهای مغز نظیر اپی نفرین، و اپیوئیدها (بتا اندورفین)، میانجی‌های احتمالی این نقش محسوب می‌شوند.

بنابراین تحت تاثیر این مکانیسم جالب (فیدبک مثبت)، LH به شدت افزایش می‌یابد و فعالیت استروئیدوژنز را در سلول‌های تک و گرانولوزا افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد که افزایش پروژسترون نیز در تخمک گذاری دارای نقش موثر باشد.

LH باعث افزایش cAMP در سلول‌های گرانولوزا شده یکی از اثرات این افزایش، تولید پروستاگلاندین خصوصاً نوع $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$) است. این افزایش حدوداً ۲ تا ۵ ساعت قبل از تخمک گذاری در فولیکول رسیده اتفاق می‌افتد. پروستاگلاندین $F2\alpha$ باعث انقباض عضلات صاف تخمدان، بالا رفتن فشار داخل فولیکول رسیده و در نتیجه پاره شدن آن می‌گردد. داروهای ضد این نوع پروستاگلاندین می‌توانند مانع تخمک گذاری شوند (مانند اسپرین). در بعضی موارد نیز از پروستاگلاندین $F2\alpha$ می‌توان به عنوان محرک تخمک گذاری استفاده نمود. البته $PGF2\alpha$ از مسیر دیگری نیز می‌تواند در این روند موثر باشد. افزایش استروژن‌های تخمدانی روی مغز تاثیر گذاشته (هیپوتالاموس) و باعث افزایش سنتز $PGF2\alpha$ در نتیجه LH می‌شود. در واقع $PGF2\alpha$ به عنوان میانجی برای تحریک LH عمل می‌نماید.

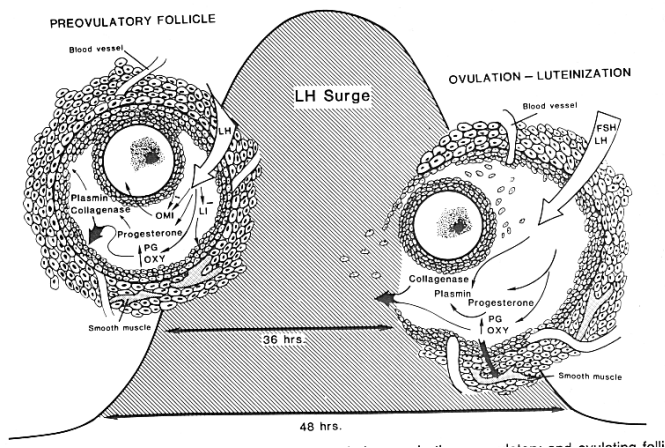
اثر LH روی فولیکول رسیده، افزایش cAMP است. نتیجه افزایش cAMP تکمیل شدن مرحله اول میوز در اووسیت و تشکیل اووسیت ثانویه، سنتز پروژسترون، فعال شدن آنزیمهای فعال کننده پلاسمینوژن و کلاژناز و تولید پروستاگلاندین‌های F و E است. تولید انبوه فعال کننده پلاسمینوژن باعث تبدیل پلاسمینوژن موجود در مایع فولیکولی به پلاسمین می‌شود. پلاسمین و کلاژناز، آنزیمهای پروتئولیتیکی هستند که جداره خارجی فولیکول را هر چه

بیشتر هضم و نازک می‌کنند. اینک زمانی است که افزایش فشار داخل فولیکولی، این جداره نازک را پاره و اووسیت را آزاد می‌نماید. این نقش ویژه پروستاگلاندین $F2\alpha$ و اکسی‌توسین داخل فولیکولی است که باعث انقباض عضلات صاف اطراف فولیکول می‌شوند.

در برخی از موارد ناباروری علیرغم رشد فولیکول غالب، و افزایش ناگهانی LH و افزایش پروژسترون فاز میدلوتئال که از نشانه های تخمک گذاری است، حاملگی صورت نمی‌گیرد. در واقع در این بیماران که تحت عنوان سندرم (Luteinized unruptured Follicles) LUF نامیده می‌شود. یعنی بدون اینکه فولیکول پاره و تخمک آزاد شود، لوتئینه شده و تمامی خصوصیات یک سیکل طبیعی را خواهد داشت. البته شیوع این موارد زیاد نیست و با درمان جایگزین برطرف می‌گردد.

سایر علائم در تخمک گذاری

در این مرحله تحت تاثیر استروژن مقدار سدیم در ترشحات واژن زیاد می‌شود. در صورتی که ترشحات واژن در روز تخمک گذاری روی لام کشیده و خشک شود، بلورهای تشکیل شده شکل برگهای سرخس را به خود خواهند گرفت که به آنان طرح فرن (Fern Pattern) می‌گویند. در اینجا پروژسترون اثری ضد استروژن دارد. و باعث کاهش سدیم در ترشحات می‌شود. به همین دلیل با افزایش پروژسترون پس از تخمک گذاری آزمون فرن منفی می‌گردد.



شکل شماره ۱۰: نقش هورمونها در تخمک گذاری

علامت دیگر تخمک گذاری علامت اسپین بارکیت (Spin Barkeit) است که به علت آبکی شدن ترشحات واژن دیده می‌شود. در اسمیر واژینال سلول‌های سنگفرشی و تحت سنگفرش و سلول‌های اسیدوفیلیک دیده می‌شوند. برخلاف مراحل دیگر سیکل در مرحله تخمک گذاری هیچگونه باکتری در ترشحات مشاهده نمی‌شود. از مشخصات دیگر این مرحله، بالا رفتن درجه حرارت بدن به میزان حدوداً ۰/۵ درجه سانتی‌گراد است.

مرحله لوتئال (Luteal Phase)

مرحله‌ای که در آن جسم زرد تشکیل شده و فعال باقی می‌ماند فاز لوتئال می‌گوئیم. در انسان در هر سیکل یک جسم زرد تشکیل و تا حدود ۱۳ روز فعال باقی می‌ماند. با بالا رفتن سن به تدریج این زمان کوتاهتر می‌شود.

بعد از افزایش شدید LH و به اوج رسیدن آن و همزمان با آزاد شدن سلول تخمک عروق خونی از لایه تک و غشاء پایه گذشته و لایه سلول‌های گرانولوزا هجوم می‌آورند و با تغییر فعالیت آنها از سنتز استروژن به پروژسترون، امکان ورود هورمونهای سنتز شده توسط این سلول‌های را به جریان خون فراهم می‌سازند. البته لازم به ذکر است که به موازات پروژسترون، استروژن نیز، با مقدار کمتری، حدوداً ۲۴ ساعت بعد از تخمک گذاری تحت تاثیر LH ترشح می‌شود. ترشح پروژسترون از سلول‌های گرانولوزا که حالا تبدیل به جسم زرد شده‌اند، آغاز گردیده و حداکثر ترشح آن بین روزهای ۶ تا ۸ فاز لوتئال است. در صورتیکه در این مدت لقاح و در نتیجه لانه‌گزینی بلاستوسیست انجام گرفته باشد، تحت تاثیر هورمون HCG که از سلول‌های سن‌سیتیوتروفوبلاست ترشح می‌شود، جسم زرد به فعالیت خود ادامه خواهد داد و در غیر این صورت، روند لوتئولیز (تحلیل رفتن جسم زرد) فعال می‌شود. این طور به نظر می‌رسد که HCG روی رسپتورهای LH در سطح جسم زرد می‌نشیند.

ترشح پروژسترون در یک زن غیرحامله در حدود هشت روز بعد از تخمک گذاری به حداکثر یعنی ۱۵ نانوگرم در هر میلی لیتر پلاسما می‌رسد و از آن به بعد کاهش می‌یابد. چنانکه اشاره شد ترشح پروژسترون تحت تاثیر LH انجام می‌گیرد. مطالعات نشان داده‌اند که LH سبب افزایش آنزیم آدنیل سیکلاز شده که نتیجه آن تولید cAMP و پروتئین کیناز در سلول لوتئال است. بنابراین ایجاد مانع در این مسیر می‌تواند تولید پروژسترون را متوقف نماید.

یکی از علائم و نشانه های تخمک گذاری در زنان اندازه گیری پروژسترون روز ۲۱ سیکل قاعدگی است که اگر کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر باشد نشانه عدم تخمک گذاری است.

مرحله لوتئولیز (Luteolysis)

مرحله لوتئولیز، مرحله‌ای است که سلول‌های جسم زرد به تدریج تحلیل رفته و فعالیت استروئیدوژن خود را از دست می‌دهند. علت دقیق این تغییرات هنوز به خوبی روشن نیست، ولی می‌توان به بعضی عوامل احتمالی اشاره کرد. یکی از این عوامل که بیشترین مسئولیت لوتئولیز را به آن نسبت می‌دهند، پروستاگلاندین $F2\alpha$ است. افزایش این پروستاگلاندین از یک سو باعث کاهش جریان خون به جسم زرد شده و از سوی دیگر می‌تواند باعث افزایش استروژن که خود یک عامل لوتئولیتیک است، گردد. ضمناً $PGF2\alpha$ پاسخ سلول‌های جسم زرد را نسبت به LH کم می‌کند. علاوه بر این $PGF2\alpha$ می‌تواند باعث افزایش ترشح اکسی‌توسین از جسم زرد شود. اکسی‌توسین نیز دارای اثر لوتئولیتیک روی جسم زرد است.

طول فاز لوتئال بایستی ۱۴ روز باشد حال اگر بدلائی و لوتئولیز زودرس این فاز کوتاه شود بعلت کاهش میزان ترشح پروژسترون در سیکلهای بدون حاملگی با لکه بینی قبل از قاعدگی و در صورت بارداری با سقط زودرس بعلت عدم رشد کافی دسیدوا ایجاد می‌شود.

حال که کلیاتی در مورد غدد جنسی در زن و نحوه عملکرد آنها و سیکل جنسی در زن صحبت شد بهتر است جهت کسب دیدگاه وسیعتر خصوصاً در اختلالات دستگاه تناسلی، به جزئیات کنترل ترشح هورمونی در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گنادها نیز اشاره‌ای نمائیم. ترشح گنادوتروپین‌ها در زن، با دو طرح جداگانه و در عین حال منطبق برهم انجام می‌گیرد. یکی از این طرح‌ها ترشحاتی (tonic) با فرکانس یکی در هر ساعت تا یکی در هر ۱۲ ساعت است. وظیفه این نوع ترشح در واقع پشتیبانی از تخمدان، تحریک فولیکولوژن، حمایت از رشد جسم زرد و ترشحات تخمدانی است. تعداد این ضربانهای ترشحاتی در فاز فولیکولار بسیار سریعتر از فاز لوتئال است، احتمالاً پروژسترون از مسیر اپیوئیدهای مغزی سبب کاهش ضربانهای ترشحاتی می‌شود. نوع دیگر، طرح ترشح قله‌ای (Surge mode) بوده و مسئول این نوع ترشح مکانیسم فیدبک مثبت استروژن روی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز است که یک بار در هر سیکل قاعدگی انجام می‌گیرد. در هر کدام از این قله‌ها ترشح گنادوتروپین‌ها تا ۱۰۰ برابر مقدار پایه افزایش پیدا می‌کنند. گنادوتروپین‌ها دارای رسپتورهای LH و FSH در سطح سلول‌های لوتئال هستند. با وقوع حاملگی، با وقوع HCG نیز نقش نگاهدارنده روی جسم زرد دارد. مطالعات نشان داده‌اند که HCG نیز روی رسپتور LH می‌نشیند و مانند LH باعث افزایش cAMP و در نتیجه پروتئین کیناز می‌شود. پس از اتصال LH یا HCG به رسپتور غشایی سلول‌های لوتئال، این هورمون‌ها به طریق اندوسیتوز به درون سلول کشیده شده و با اتصال به لیزوزوم‌ها، تشکیل اجسام چند وزیکولی (multivesicular - bodies) را می‌دهند. این روند برای شکستن ملکولهای گنادوتروپین انجام می‌گیرد و نقشی در اثر این هورمون‌ها روی سلول‌های لوتئال ندارد. کلروکوئین که بازدارنده اثر آنزیم‌های لیزوزومی است مانع از این روند می‌شود.

۵- منوپاز (Menopause)

منوپاز مرحله‌ای فیزیولوژیک است که فعالیت تخمدانی و سیکل جنسی متوقف می‌شود. البته این توقف تدریجی بوده و در حدود ۲ سال طول می‌کشد. با افزایش سن و با ورود به دهه پنجم تدریجاً آووسیت‌های فعال تخمدان نقصان یافته و تنها تعداد معدودی قابلیت تولید استروژن‌ها را حفظ می‌کنند. در این شرایط اغلب فولیکول‌ها نسبت به تحریک گنادوتروپین‌ها مقاوم بوده استروژن کافی تولید نمی‌کنند. نتیجه آن عدم تخمک گذاری، تشکیل جسم زرد ضعیف از نظر تولید هورمون و سیکل‌های نامنظم خواهد بود. گذر از این مرحله که با گذشت زمان فعالیت تخمدانی و توانایی تولید مثل کاهش می‌یابد، مرحله بحرانی (Climacteric) خوانده می‌شود. در این مرحله معمولاً طول دوره ماهیانه کوتاه شده به حدود ۲۱ روز می‌رسد. علت کوتاه شدت دوره، بیشتر مربوط به کوتاه شدن مرحله فولیکولار می‌شود. متوسط سن منوپاز در جوامع مختلف تفاوت می‌کند. ولی اغلب در دهه پنجم رخ می‌دهد. در هر صورت به طور متوسط یک سوم عمر متوسط زنان در این دوران سپری می‌شود. کشیدن سیگار، سوء تغذیه و ابتلا به برخی بیماریهای مزمن، زمان شروع منوپاز را نزدیکتر می‌کنند.

اغلب علائم و نشانه‌های منوپاز مربوط به کاهش ترشح استروژن از تخمدان می‌باشد. البته هم استروژن و هم آندروژن کاهش می‌یابد ولی نسبت آندروژن به استروژن افزایش می‌یابد. همین افزایش نسبت، سبب ظهور علائم هیپراندرژنیک مثل پرمویی (هیرزوتیسم) می‌گردد. کاهش تولید استروژن‌ها و کم شدن اثر فیدبک منفی آنها، افزایش گنادوتروپین‌ها را به دنبال دارد. ابتدا FSH و کمی بعد LH افزایش پیدا می‌کنند.

یکی از اثرات کاهش استروژن، بی‌ثباتی در سیستم وازوموتور است که سبب احساس یک جریان حرارتی ناگهانی از بالای شکم تا سینه، گردن و صورت می‌شود، این تغییر ناگهانی احساس ناخوشایندی را در زن ایجاد می‌کند که به آن حمله‌های حرارتی (hot flushes) می‌گویند. این احساس ممکن است

با عرق و خارش نیز همراه باشد. در این شرایط حرارت داخلی کم می‌شود ولی حرارت پوست بالا می‌رود. نزدیک به ۷۵٪ زنان در سن منوپاز (Post menopause) از دوره‌های حمله‌های حرارتی رنج می‌برند. چنین حالتی در زنان جوانی که اووهورکتومی (برداشت تخمدان) شده‌اند و نیز مردان اخته شده نیز ممکن است ایجاد شود، همراه با این حمله‌های حرارتی رنگ پوست نیز به صورت مشهود قرمز شده و گاه طپش قلب نیز فرد را آزار می‌دهد. علاوه بر موارد ذکر شده اندامهای دیگر نیز دچار تغییرات منوپاز می‌گردند. اپی‌درم پوست نازک شده، خاصیت الاستیک آن کمتر می‌شود، عاملی که سبب چین خوردگی در پوست است. پستانها آتروفیه، موهای ناحیه زهار نازک و خاکستری، اپی‌تلیوم واژن نازک و آتروفیه و مقاربت دردناک می‌گردد (dyspareunia). یکی از مشکلات عمده زنان در این دوره کاهش تراکم استخوانی و استئوپوروز است که شیوع شکستگیهای استخوانی را تا ۳ برابر مردان هم سن، بالا می‌برد. این شکستگیها خصوصاً در زنان لاغر و به صورت شکستگی فشاری در ناحیه هیپ (hip) و ستون مهره‌ها شایع‌تر است. از دیگر نشانگان (Symptoms) منوپاز سردردهای شبیه به میگرن است. این امکان وجود دارد که ناپایداری سیستم وازوموتور که از آن صحبت شد، به علت ناپایداری در حفظ قطر و جریان خون عروق مغزی، عامل این نوع سردردها باشد.

در سنین قبل از دوره توقف جنسی شیوع نارسائیهای قلبی در زنان کمتر از مردان هم سن آنان است در صورتیکه با ورود به این دوره به تدریج این نسبت بزرگتر می‌شود. علت عمده بروز این نارسائیها، تشکیل ترومبوز در عروق است. در این مورد نیز با در نظر گرفتن سابقه فامیلی و سن، استروژنها می‌توانند بروز این نارسائیها را کمتر کنند. مشکلات روانی:

همان طور که اشاره شد این دوره به عبارتی یک دوره بحرانی است و مانند هر دوره بحرانی تاثیر زیادی روی سیستم عصبی مرکزی خواهد داشت. عوارض حاصل از آن شامل، سردرد، کاهش قدرت حافظه، بی‌خوابی، افسردگی، بدخلقی و کاهش میل جنسی است. لازم به ذکر است که کلیه تغییراتی که از آن بحث شد در همه افراد وجود نداشته و در صورت وجود یکسان نیست.

۶. اندروپاز (andropause)

آندروپاز مترادف منوپاز است ولی در مردان. از حدود ۳۰ سالگی به بعد، هر دهه در حدود ۱۰٪ از مقدار تستوسترون در مردان کاسته می‌شود. در عین حال افزایش SHBG غلظت تستوسترون آزاد را بیشتر کاهش می‌دهد. تخمین زده شده است که در حدود ۳۰٪ مردان در دهه پنجم علائمی از آندروپاز را نشان می‌دهند. از جمله این علائم می‌توان به اختلال در میل جنسی، افسردگی، کاهش قدرت و حجم عضلات، استئوپوروز، چاقی و اختلال در خواب و حافظه اشاره کرد. آندروپاز بر خلاف منوپاز یک پدیده تدریجی است و مرز مشخصی برای آن نمی‌توان در نظر گرفت. اتخاذ روش درمانی تا حدودی بستگی به دیدگاه ما به این پدیده دارد که آیا آن را یک پدیده فیزیولوژیک، یا یک اختلال بدانیم. با دیدگاه دوم، تجویز تستوسترون در بهبود علائم کارایی خواهد داشت.

نکات قابل توجه در این بخش:

۱. جریان متقابل در بیضه موجب تغلیظ تستوسترون در محیط داخلی آن تا ۲۰۰ برابر پلازما می‌گردد.
۲. سلول‌های لیدیک دارای فعالیت هورمون سازی خصوصاً تولید تستوسترون و استرادیول و دارای گیرنده‌های LH می‌باشند
۳. سلول‌های سرتولی دارای فعالیت‌های زیر هستند:
تغذیه‌ای و محافظتی برای اسپرم‌ها
تشکیل سد خونی - بیضه‌ای
تولید هورمون استرادیول
ترشح آنزیم آروماتاز
ترشح پروتئین اتصالی آندروژن‌ها (ABP)
بروز آنتی ژن H-Y
ترشح inhibin
فاگوسیتوز اسپرم‌های آسیب دیده
۴. توانایی هر فولیکول در تولید استروژن تعیین کننده مدت زمان فاز فولیکولار است.
۵. پروستاگلاندین‌ها اثرات تعیین کننده‌ای در ترشح گنادوتروپین‌ها، اوولاسیون، مراحل لوتئال، لوتئولیز و خونریزی از سیکل جنسی زن دارند.
۶. غلظت پروتئین‌های اتصالی و مقدار آندروژن‌های آزاد در خون تعیین کننده اثرات آندروژنیک در دو جنس است.
۷. استروژن موجب افزایش SHBG و تستوسترون موجب کاهش غلظت آن در خون می‌گردند.
۸. با نزدیک شدن به زمان تخمک‌گذاری در محور هیپوفیز - تخمدان فیدبک منفی به فیدبک مثبت تبدیل می‌شود.

اهداف کلیدی:

۱. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست در مورد تغییرات هورمونی مراحل مختلف سیکل جنسی دانش کافی داشته باشد
۲. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست بداند چه میانجی‌ها و هورمون‌هایی در اوولاسیون دخالت دارند
۳. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست بداند خصوصیات فولیکول موفق کدام است

۴. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست مختصری از منوپاز و آندروپاز بداند
۵. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست ترکیبات و محتویات مایع منی (semen) را بشناسد

۷. لقاح

در این بخش به نحوه ورود اسپرم به دستگاه تناسلی زن، تشکیل سلول تخم (Zygot) و مکانیسم‌های فیزیولوژیک مربوطه می‌پردازیم.

الف: نعوظ (Erection) و انزال (Ejaculation)

تحریک عصبی پودندال (Pudendal nerve) از اندام جنسی نر و نیز مسیرهای نزولی از مراکز لیمبیک در مغز به ترتیب تحت تاثیر تحریکات مکانیکی و روانی، باعث فعال شدن مراکز حرکتی مربوطه در قطعات کمری نخاع می‌شوند. فعال شدن عصبهایی که به سرخرگهای اندام تناسلی می‌رسند (اعصاب پاراسمپاتیکی)، سبب گشاد شدن سرخرگهای کوچک و در نتیجه سرازیر شدن خون به داخل این عروق و سینوس‌های کاورنوس (Cavernous Sinus) می‌شود که نتیجه آن نعوظ اندام تناسلی (Erection) است. چرا که مسیر برگشت خون مسدود شده فشار خون تا حد قابل توجهی بالا می‌رود. نروترانسمیتر این اعصاب، احتمالاً^۱ VIP است که با افزایش cGMP موجب تحریکات بعدی سبب بروز رفلکس انزال منی از اندام تناسلی مرد می‌گردند. فرایند انزال را می‌توانیم به دو مرحله تقسیم کنیم. در مرحله اول منی از لوله‌های اپی‌دیدیم به بخش خلفی پیشابراه (Posterior urethra) منتقل می‌شود. ادامه تحریک اعصاب آوران خصوصاً عصب پودندال، یک مرکز واسطه را در قطعات کمری تحریک و پیام از مسیر اعصاب شبکه لگنی و هیپوگاستریک به وازادفران و سمینال وزیکل منتقل می‌شود. تحریک این اعصاب که از طریق مکانیسم‌های آدرنژیک عمل می‌نمایند، باعث انقباض عضلات صاف جداره وازادفران و سمینال وزیکل می‌گردد. این اعصاب از نوع سمپاتیکی هستند. نتیجه این انقباض انتقال منی به بخش خلفی پیشابراه است. طی این مرحله ناحیه سه گوش مثانه (trigone) دچار آماس شده اسفنکتر داخلی پیشابراه (اسفنکتر غیرارادی) بسته می‌شود تا از برگشت منی به طرف مثانه جلوگیری شود.

مرحله بعدی انزال مرحله ایست که طی آن منی با فشار و سرعت از مجرای پیشابراه خارج می‌شود. این عمل به واسطه انقباضات شدید عضلات اطراف پیشابراه انجام می‌پذیرد (Ejaculation). با تجمع مایع منی در پیشابراه خلفی در مرحله اول، فشار این ناحیه بالا می‌رود تا به یک حد آستانه می‌رسد. رسیدن به این فشار، انقباض عضلات بولبوکاورنوس (بولبواسپونژیوسوس)، انقباضات دوره‌ای عضلات اطراف پیشابراه و مقعد (Perianal) و در نتیجه انزال را سبب می‌گردد.

به طور خلاصه مسیر رفت این انعکاس از طریق عصب پودندال است که به یک مرکز واسطه در قطعه کمری نخاع می‌رسد و مسیر برگشت نیز توسط اعصاب پودندال و هیپوگاستریک به عضلات مذکور می‌رسد.

ب - انتقال اسپرم به دستگاه تناسلی زن:

اسپرم به همراه مایع منی وارد دستگاه تناسلی زن می‌شود. وظیفه دستگاه تناسلی زن در این مرحله، فراهم نمودن محیطی مناسب برای حرکت (شنا کردن) اسپرم در مخاط داخلی دستگاه تناسلی و رسیدن به لوله‌های فالوپ و در نهایت لقاح با تخمک است. در این مدت اسپرم دچار تغییراتی می‌گردد تا حداکثر توان خود را برای بارور نمودن یک اووسیت کسب نماید. این مرحله، مرحله کسب توان (Capacitation) نامیده می‌شود.

پس از این مرحله، اگر زوم می‌تواند لایه‌های خارجی اووسیت را سوراخ نموده امکان الحاق غشاء پلاسمایی اسپرم و تخمک را فراهم سازد. در اغلب گونه‌های جانوری، تخمک گذاری با ورود اسپرم در یک زمان نزدیک به هم انجام می‌گیرد. یکی از مکانیسم‌های دخیل در این همزمانی، مقاربت به عنوان عاملی برای تحریک تخمک گذاری است. در انسان چنین مکانیسم‌هایی شناخته نشده است به همین دلیل حتی در شرایط کنترل نشده، باروری انسان نسبت به سایر جانوران کمتر است. با این وجود مکانیسم‌های دیگری برای تقویت باروری در انسان وجود دارند. ۱- اسپرم در وسط دوره جنسی بهتر می‌تواند به داخل مخاط سرویکس نفوذ نماید. ۲- مسیرهای خاصی وجود دارند که توسط آنها ۵ دقیقه پس از ورود منی به دستگاه تناسلی زن بعضی اسپرم‌ها به اویداکت می‌رسند. ۳- تعداد زیادی از اسپرم‌ها در سرویکس و نیز محل ارتباط رحم با اویداکتها به صورت ذخیره تجمع پیدا می‌کنند که به تدریج و در طی چند روز اسپرم‌ها از این محل‌ها به سمت تخمک حرکت می‌کنند. ۴- مرحله کسب توان (Capacitation) در اسپرم‌ها در یک محدوده وسیعی از زمان (۱ تا ۴۸ ساعت) انجام می‌گیرد. در نتیجه این امکان فراهم می‌آید که از چند دقیقه پس از ورود منی یا حتی دو روز پس از آن اسپرم‌های توانا در دستگاه تولید مثل زن وجود داشته باشند.

نفوذ و حرکت اسپرم در مخاط سرویکس و رحم بستگی به خاصیت این مخاط دارد. بهترین شرایط برای این منظور در وسط دوره جنسی فراهم است. در این مرحله همان طور که قبلاً از آن صحبت شده است ترشحات سرویکال، آبکی‌تر و چسبنده‌تر می‌شود. وجود ملکول موسین در کم کردن مقاومت در مقابل حرکت اسپرم‌ها کمک موثری می‌کند.

¹ Vasoactive intestinal peptide

البته در این میان تنها اسپرم‌های متحرک می‌توانند خود را به رحم برسانند. سرعت رسیدن اسپرم‌ها به اویداکت، بیشتر از سرعت حرکت اسپرم‌ها است. این مطلب نشان می‌دهد که علاوه بر حرکت وابسته به تاژک اسپرم‌ها، عامل دیگری نیز به انتقال آنها کمک می‌نماید و آن هم انقباضات رحم است. از آنجا که حجم رحم بسیار کم است کوچکترین انقباض در آن می‌تواند ایجاد حرکت موثری در اسپرم‌ها نماید. با رسیدن اسپرم‌ها به ابتدای اویداکت، تعدادی از آنها در فضاهایی نامعلوم به صورت ذخیره باقی می‌مانند و به تدریج آزاد می‌شوند.

اویداکت حاوی سلول‌های مژکدار و نیز ترشح‌هایی است که نقش آنها در تغذیه و توان زایی اسپرم‌ها است. نکته جالب در اینجا حرکت اسپرم و تخمک در دو جهت مخالف است. حرکت تخمک از ناحیه آمپول اویداکت به طرف ناحیه رابط (isthmus)، که تحت تاثیر حرکات ضربانی مژکها است و حرکت اسپرم‌ها از جانب رحم به طرف محل اتصال ایسم و آمپول (isthmic-ampullary junction) انجام می‌گیرد. اینجا محلی است که اسپرم منتظر تخمک می‌ماند تا با آن لقاح انجام دهد. این حرکت اسپرم به مقدار جزئی ناشی از حرکت کند خود اسپرم، و در حد موثرتر ناشی از انقباضات عضلات ناحیه ایسم می‌شود. این انقباضات در ناحیه اتصال ایسم-آمپول قطع می‌شود در نتیجه اسپرم در همین منطقه منتظر تخمک باقی می‌ماند.

- توان زایی Capacitation

با وجودیکه اسپرم‌ها در داخل اپی‌دیدیم رسیده (mature) هستند ولی برای رسیدن به حداکثر قدرت باروری نیاز به سپری کردن زمان و تغییراتی اختصاصی در دستگاه تولیدمثل مرد و زن دارند. این مرحله تمایز نهایی اسپرم، توان‌زایی نامیده می‌شود. در حقیقت این مرحله غشاء پلاسمایی اسپرم برای واکنش بسیار مهم آکروزوم، آماده می‌شود.

اهم تغییرات اسپرم در اپی‌دیدیم و دستگاه تناسلی زن طی نمایند به ندرت قادر به باروری خواهند بود. طبیعی را در دستگاه تناسلی زن طی نمایند به ندرت قادر به باروری خواهند بود.

در واقع توان‌زایی روندی است که پس از رسیدگی اسپرم می‌بایست انجام گیرد. چرا که در مرحله رسیدگی اسپرم، پروتئین‌های غشایی به عنوان عوامل تثبیت کننده (Stabilizing factors) و توان‌زدا (Decapacitating factor) روی غشاء اسپرم و تخمک می‌بایست از روی آن جدا و یا تغییر ماهیت دهند. به عنوان مثال نوعی گلیکوپروتئین با وزن بالا و چند نوع پپتید دیگر در ترشحات اپی‌دیدیم و مایع منی وجود دارند که با اتصال به غشاء اسپرم مانع اتصال اسپرم رسیده به ناحیه شفاف تخمک (Zona Pellucida) می‌شوند. این اثر با توان زایی مجدد اسپرم برگشت پذیر است. در طی مرحله توان زایی اسپرم، حرکت آرام و پیش برنده تاژک به حرکت شلاقی، سریع و نامنظم که حرکت به جلوی اسپرم را کمتر می‌کند، تبدیل می‌شود. احتمالاً به دلیل فعالیت بیشتر تاژک، سرعت تنفس سلولی نیز زیاد می‌شود. البته ارتباط تغییر در طرح حرکتی با توان زایی اسپرم به خوبی روشن نیست.

تغییر دیگر اسپرم در طی توان زایی، از دست دادن پروتئین‌های تثبیت کننده و عوامل توان‌زدا از غشاء آنها است. علاوه بر این ترکیبات چربی استرول غشاء اسپرم نیز ممکن است تغییر یا از غشاء جدا شوند. در این میان خصوصاً استرهای کلسترول و کلستریل از غشاء جدا می‌شوند. در نتیجه غشاء سیال تر شده، پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای غشایی آرایش جدیدی پیدا می‌کنند. این مولکولها ممکن است به طرف قسمتهایی که قبلاً حضور نداشته‌اند، حرکت کنند و یا در یک ناحیه بسیار تمایز یافته غشا متمرکز شوند. آرایش جدید این مولکولها، باعث ایجاد مناطق اختصاصی می‌شود، که برای واکنش آکروزومی اسپرم-تخمک ضروری هستند.

تغییر دیگر اسپرم در این مرحله، افزایش نفوذپذیری نسبت به کلسیم است. ورود کلسیم به میتوکندری احتمالاً در ارتباط با افزایش فعالیت حرکتی اسپرم است، در حالیکه ورود کلسیم به قسمت سر اسپرم، چاشنی واکنش آکروزومی محسوب می‌شود. بنابراین چه برای توان زایی اسپرم و چه برای عمل لقاح، وجود کلسیم خارج سلول به اندازه کافی ضروری است. به همین علت مایع داخل اویداکت حاوی مقادیر کافی کلسیم برای این منظور می‌باشد. البته برای عمل لقاح، بیش از توان زایی، نیاز به کلسیم خارج سلولی وجود دارد. به طور کلی مطالعات نشان داده‌اند روند توان زایی اسپرم در دستگاه تناسلی زن، از گردن رحم (Cervix) شروع و تا اویداکت ادامه پیدا می‌کند.

اسپرم حداکثر ۴۸ ساعت پس از ورود به داخل واژن، و تخمک حداکثر ۱۲ تا ۲۴ ساعت پس از آزاد شدن، قادر به لقاح با یکدیگر هستند.

اتصال اسپرم به ناحیه شفاف (Zona pellucida)

با رسیدن اسپرم به تخمک، اولین واکنشها شروع می‌شود. اولین سدی که اسپرم می‌بایست از آن عبور نماید، سلول‌های گرانولوزا (کومولوس اووفوروس، کورونا رادیاتا) هستند. ماتریکس این مجموعه سلولی حاوی مقادیر زیادی اسید هیالورونیک است. چنانکه می‌دانیم اسپرم دارای فعالیت هیالورونیدازی است که بدینوسیله می‌تواند تونلی برای رسیدن به سلول تخمک، از میان این سلول‌ها برای خود باز کند. البته از آنجا که فعالیت آنزیمی اسپرم حتی پیش از واکنش آکروزومی نیز قابل مشاهده است، نمی‌توان دقیقاً تعیین نمود که آیا هیالورونیداز در غشاء پلاسمایی اسپرم واقع است و یا از منافذ ظریف غشا اسپرمی به بیرون نفوذ کرده است.

اتصال اسپرم به ناحیه شفاف در طی ۳ مرحله انجام می‌گیرد. اولین مرحله با ورود کلسیم خارج سلولی همراه است که تنها چند دقیقه طول می‌کشد. مرحله دوم این اتصال تحت تاثیر گلیکوپروتئین‌های سطحی ناحیه شفاف انجام می‌گیرد. این گلیکوپروتئین‌ها در انتهای خود دارای قندهایی مانند ان-استیل گلوکوزآمین (GLCNAc) و ان-استیل گالاکتوزآمین هستند. تخریب این قندها، مثلاً با آنزیم ان-استیل گلوکوز آمینیداز اتصال اسپرم به ناحیه شفاف را دچار اختلال می‌نماید.

مرحله سوم شامل شناخت شبه آنزیمی بین اسپرم و تخمک است که توسط وقفه دهنده‌های پروتئازها متوقف می‌شود.

واکنش آکروزومی

در واکنش آکروزومی دو واقعه رخ می‌دهد اول اینکه آنزیم‌های ذخیره شده در آکروزوم به شکل فعال درآمده به فضای اطراف اسپرم آزاد می‌شوند. دوم اینکه با پاره شدن غشاء خارجی آکروزوم، غشاء داخلی آکروزوم در تماس با ناحیه شفاف تخمک قرار می‌گیرد. مهمترین عامل شروع کننده این واکنش، ورود مقادیر زیاد کلسیم به داخل سر اسپرم است که مهمترین عامل برای فعال شدن آنزیم‌های اسپرم، افزایش حالت سیالی در غشاء، قلیایی نمودن آکروزوم اسپرم و بالاخره واکنش آکروزومی محسوب می‌شود. PH آکروزوم، قبل از واکنش در حدود ۵/۲ است که با شروع واکنش به ۷ می‌رسد. در صورتیکه PH به ۷ برسد، آکروزوم سریعاً قطعه قطعه شده از اسپرم جدا می‌شود.

مطالعات نشان داده‌اند که در این مرحله آنزیم پروتولیتیکی به نام آکروزین (acrosin) از پیش ساز آن یعنی پروآکروزین (Proacrosin) ایجاد می‌گردد. آکروزین سبب جدا شدن برخی قسمتهای آکروزوم می‌گردد.

مکانیسم دیگر غیروابسته به آنزیم‌های پروتئاز نیز وجود دارد که باعث جدا شدن قسمتهای دیگری از آکروزوم می‌گردد. علاوه بر عوامل یاد شده یک نوع گلیکوپروتئین به نام ZP3 در سطح ناحیه شفاف اووسیت وجود دارد که نقش آن در اتصال بین اسپرم و تخمک و نیز تحریک واکنش آکروزوم است. البته ممکن است ZP3 را به عنوان یک سیگنال خارجی در نظر بگیریم بنابراین شروع کننده داخل سلولی، کلسیم است. واکنشهایی که قبلاً از آن صحبت شد، سبب ورود کلسیم به داخل سلول و اتصال آن با پروتئینی به نام کالمادولین (Calmadulin) می‌شوند. نتیجه این اتصال فعال شدن آنزیم آدنیلات سیکلاز و تولید آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) است. یکی از آنزیم‌های مهمی که تحت تاثیر cAMP فعال می‌شود، فسفولیپاز A2 (Phospholipase A2) است.

فسفولیپاز A2 باعث هیدرولیز فسفولیپیدهای غشایی به لیزوفسفولیپیدها می‌شود. این محصول خاصیت چسبندگی زیادی داشته، چسبندگی غشاءهای اسپرم و اووسیت را سبب می‌شود. ضمناً احتمال دارد که لیزوفسفولیپید در قطعه قطعه و جدا شدن آکروزوم نیز نقش داشته باشد. به دنبال واکنش آکروزومی، آکروزین آزاد شده، باعث باز شدن مسیری برای حرکت اسپرم به سوی اووسیت می‌گردد.

- اتصال غشاء پلاسمایی اسپرم و اووسیت:

با عبور اسپرم از ناحیه شفاف، سر اسپرم با غشاء اووسیت تماس پیدا می‌کند. در این مرحله غشاء اسپرم به غشاء اووسیت ملحق می‌شود و از این به بعد اسپرم بی حرکت باقیمانده ولی توسط اووسیت به داخل کشیده می‌شود. با ورود اسپرم دومین جسم قطبی از اووسیت خارج می‌گردد. در حدود ۳۰ دقیقه پس از این الحاق، هسته اسپرم پراکنده شده و ۶ تا ۸ ساعت بعد پیش هسته‌های نر و ماده تکمیل می‌گردند. پیش هسته‌ها در وسط سلول تخم به یکدیگر نزدیک می‌شوند تا عمل الحاق (Syngamy) بین آنها انجام پذیرد. اولین تقسیم سلولی در انسان، ۲۷ تا ۴۳ ساعت پس از لقاح تکمیل می‌گردد.

- جلوگیری از چند اسپرمی (Poly Spermy):

عاملی که برای ادامه حیات جنین اهمیت ضروری دارد باروری سلول تخم توسط یک اسپرم است. این مطلوب در موجودات مختلف از ۳ طریق حاصل می‌آید.

۱. تعداد اسپرم‌هایی که می‌توانند خود را به اووسیت برسانند، بسیار محدود هستند. وضعیت خاص دستگاه تناسلی زن باعث چنین پدیده‌ای می‌گردد.
۲. با ورود اسپرم به داخل اووسیت کانالهای کلسیمی غشاء اووسیت اجازه ورود کلسیم به داخل سلول را می‌دهند که نتیجه آن، آزاد شدن گرانولهای قشری اووسیت است. محتویات این گرانولها ترکیب ناحیه شفاف را به طریقی تغییر می‌دهند که دیگر قابلیت اتصالی با اسپرم دیگری را نداشته باشد، این عمل ۵ تا ۱۰ دقیقه پس از ورود اسپرم انجام می‌پذیرد.
۳. تغییر احتمالی دیگر، دپلاریزاسیون غشاء پلاسمایی اووسیت است. دپلاریزاسیون غشاء پلاسمایی اووسیت متعاقب ورود اولین اسپرم، مانع ورود اسپرم‌های دیگر می‌گردد. البته وجود چنین تغییری در اووسیت انسان صددرصد به اثبات نرسیده است و تغییرات اول و دوم برای جلوگیری از چنداسپرمی در انسان کافی به نظر می‌رسد.

نکات قابل توجه در این بخش:

۱. نروترانسمیتر اعصاب دخیل در نعوظ احتمالاً¹ VIP است.
 ۲. اولین مرحله در اتصال اسپرم و تخمک، ورود کلسیم به آکروزوم است
 ۳. برای اتصال اسپرم به تخمک وجود گیرنده غشایی zp3 و گلیکوپروتئین‌های سطحی ناحیه شفاف تخمک است. این گلیکوپروتئین‌ها در انتهای خود دارای قندهایی مانند ان-استیل گلوکوزآمین (GLCNAC) و ان-استیل گالاکتوزآمین هستند.
 ۴. قلیایی شدن آکروزوم، ترشح آکروزوم و فسفولیپاز A2 از آکروزوم موجب قطعه قطعه شدن آکروزوم و در نتیجه لقاح اسپرم و تخمک می‌شوند
- اهداف کلیدی:
۱. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست در مورد عواملی که در توان زدایی و توان زایی اسپرم نقش دارند و نیز مکان‌هایی که این اتفاقات در آن می‌افتد اطلاع داشته باشد.
 ۲. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست در مورد عوامل ملکولی و آنزیمی مهمی که در لقاح اسپرم و تخمک دخالت دارند اطلاع کافی داشته باشد.

۸. بارداری

یکی از تغییرات فیزیولوژیک بسیار مهم و اساسی بدن در حین حاملگی رخ می‌دهد البته تغییرات زیادی از قبل از دوران باروری در بدن دختران ایجاد می‌گردد که بسیاری از آنها در جهت ایجاد توانایی برای حاملگی است. با ایجاد حاملگی تغییرات و تطبیق بدن آن قدر وسیع است که در واقع می‌توان گفت با بوجود آمدن موجود جدیدی در بدن مادر، خود مادر نیز تبدیل به موجودی جدید شده است.

در این قسمت به موارد زیر می‌پردازیم:

۱. لانه‌گزینی
۲. تشکیلات جدید هورمونی در حاملگی - فیزیولوژی جفت - جنین - مادر
۳. تغییرات فیزیولوژیک مادر در دوران حاملگی
۴. سوخت و ساز بدن در دوران بارداری

لانه‌گزینی Implantation

پس از تشکیل سلول تخم (Zygote)، ۳ روز طول می‌کشد تا لوله فالوپ طی شود. در طی این مدت سلول تخم با تقسیمات میتوزی که انجام می‌دهد تبدیل به یک مجموعه سلولی به نام مورولا (morula) می‌گردد. از این به بعد مورولا وارد رحم می‌گردد تا پس از تبدیل شدن به توده ای حفره‌دار و با بیش از ۶۰ سلول به نام بلاستوسیست (blastocyst) چند روز بعد عمل لانه‌گزینی را در رحم انجام دهد. در این مدت تحت تاثیر مواد حل‌کننده رحمی و نیز تغییر حجم بلاستوسیست (انقباض و انبساط آن) ناحیه شفاف از بلاستوسیست جدا می‌شود. ترشح این مواد از رحم و نیز تغییرات دیگر رحم در جهت لانه‌گزینی، به مقادیر کافی پروژسترون وابسته است. ذکر این نکته ضروریست که تا قبل از این مرحله وجود ناحیه شفاف از ۳ جهت برای سلول تخم ضروری است. اول اینکه با ورود اولین اسپرم، تغییراتی که در آن ایجاد می‌گردد مانع ورود اسپرم‌های بعدی می‌شود. دوم اینکه در طی اولین تقسیمات سلولی، نقطه اتکاء برای سلول‌ها محسوب می‌شود و آنها را در کنار یکدیگر و در جهت مناسب نگاه می‌دارد. سوم اینکه، زمانیکه رویان هنوز بسیار کوچک است مانع چسبیدن آن به دیواره اویداکت می‌شود و به همین علت است که هنگام لانه‌گزینی، این لایه می‌بایست از رویان جدا شود.

در این مدت بافت اندومتر رحم تحت تاثیر پروژسترون دچار تغییراتی می‌شود. پروژسترون با قلیایی کردن محیط داخلی رحم، ضمن حل کردن لایه شفاف، چسبندگی بلاستوسیست را به اندومتر زیاد می‌کند. به علاوه پروژسترون با حل کردن لایه‌ای از موسین اندومتر امکان نفوذ بلاستوسیست را به داخل اندومتر بیشتر می‌نماید.

بافت اندومتر، در سطح مجرای (luminal) خود دارای پرزهای ظریفی است که در هنگام لانه‌گزینی با هم‌تای خود در سطح رویان در هم فرو می‌روند. محل لانه‌گزینی رویان معمولاً در ناحیه قاعده (Fundus) رحم است.

مکانیسم دقیق فیزیولوژیک لانه‌گزینی رویان در رحم، به خوبی روشن نیست. ولی احتمالاً به علت ترشح گنادوتروپین جفتی (hCG) است که از همان مراحل ابتدایی، از سلول‌های رویان ترشح می‌گردد.

با نفوذ بلاستوسیست به داخل اندومتر رحم، HCG ترشح شده از رویان تغییرات دیگری را در اندومتر سبب می‌شود. واکنش رحم نسبت به لانه‌گزینی بلاستوسیست، واکنش دسیدوایی (decidual response) خوانده می‌شود، در این واکنش، عروق خونی و غدد خصوصاً در ناحیه لانه‌گزینی رویان، گسترش زیادی پیدا می‌کنند و ذخیره چربی و گلیکوژنی اندومتر به شدت افزایش می‌یابد. این لایه در آینده جفت مادری را خواهد ساخت.

¹ Vasoactive intestinal peptide

لانه گزینی و تشکیل جفت تنها زمانی امکانپذیر است که رحم از قبل تحت تاثیر استروژن و سپس پروژسترون قرار گرفته باشد، ادامه حاملگی نیز نیاز به این دو هورمون، خصوصاً پروژسترون دارد. این بدین معنی است که جسم زرد می‌بایست همچنان فعال باقی مانده باشد. در اولین مراحل تشکیل کوریون، گنادوتروپین جفتی (HCG) شروع به ترشح می‌کند. این در شرایطی است که LH هیپوفیزی توان فعال داشتن جسم زرد را نداشته و HCG مسئول تحریک جسم زرد برای فعالیت هورمونی است.

تحت تاثیر این تحریک هورمونی، اندومتر سریعاً رشد می‌کند، عروق و غدد از لحاظ اندازه و انشعاب گسترش می‌یابند، رشد جفت تا زمان زایمان ادامه پیدا می‌کند، به طوریکه هنگام زایمان وزن جفت در حدود یک ششم وزن نوزاد است.

- تشخیص حاملگی: افزایش سریع ترشح HCG از همان ابتدای حاملگی اساس این تشخیص است از حدود ۹ روز پس از باروری HCG در ادرار مادر قابل اندازه گیری است.

اساس یکی از روشهای کلاسیک آزمایشگاهی بر واکنش میان HCG و آنتی بادی ضد آن استوار است. برای این منظور HCG به دست آمده از ادرار فرد حامله به خرگوش تزریق می‌گردد. در نتیجه در سرم این خرگوش، آنتی بادی HCG تولید می‌گردد در صورتیکه این آنتی بادیها با ذرات لاتکسی که با HCG پوشیده شده‌اند، مجاور شوند، واکنش میان آنتی بادی و HCG سبب آگلوتیناسیون (تجمع ذرات لاتکس) می‌گردد. حال اگر ادرار زن حامله قبلاً به این مخلوط افزوده شده باشد به علت واکنش با آنتی بادیهای ضد HCG آنتی بادی آزاد برای واکنش با ذرات لاتکس در محیط وجود نخواهد داشت در نتیجه آگلوتیناسیون ایجاد نخواهد شد. بنابراین عدم تشکیل آگلوتیناسیون در این آزمایش علامت مثبت برای حاملگی محسوب می‌شود. روشهای جدید ایمونولوژیک شامل رادیوایمپون سنجی (RIA) امکان تشخیص حاملگی را ۳ تا ۴ روز پس از حاملگی و با یک نمونه گیری از خون فراهم می‌سازد. در این روش HCG-β مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

۹. فیزیولوژی جفت (Placenta)

جفت از دو بخش رویانی و مادری تشکیل شده است که قسمت عمده آن را جفت جنینی شامل می‌شود. جفت از نفوذ خارجی‌ترین لایه جنین در حال نمو، یعنی کوریون بداخل بافت دسیدوای رحم ایجاد می‌گردد.

جفت رویانی از دو بخش تشکیل شده است. یک لایه خارجی تر تروفوبلاستی مشتق از اکتودرم که خود شامل سیتوتروفوبلاست و سن سیتوتروفوبلاست می‌شود و استرومای داخلی مملو از مویرگهای خونی، که از مزودرم مشتق شده است. شبکه عروقی جنینی و مادری به تدریج گسترش می‌یابند به طوریکه فاصله ای که یک ماده برای عبور از این فاصله طی می‌نماید بیش از ۲ تا ۳ میکرومتر نیست. البته عروق خونی مادر جای خود را به حوضچه های خونی می‌دهد که پرزهای جنینی را در بر گرفته‌اند.

بنابراین سد جنینی-مادری شامل کوریون و دیواره مویرگهای جنینی می‌شود. یک جفت رسیده و کامل سطح تبدالی معادل ۱۲ متر مربع دارد که اجازه تبادل وسیع مواد را بین مادر و جنین فراهم می‌سازد. کوریون دارای ساختمانی مشابه اپی تلیوم روده کوچک و توبولهای کلیوی است. این اپی تلیوم اجازه عبور آزادانه مواد محلول در چربی را می‌دهد ولی برای عبور ملکولهای قطبی محدودیت ایجاد می‌نماید و فعالانه عبور یونها و مواد مهم بیولوژیک را کنترل می‌نماید. علاوه بر اعمال ذکر شده جفت محلی برای تولید هورمونهای پروتئینی و استروئیدی است. این هورمونها برای ادامه حاملگی ضروری هستند. جفت اندامی با خصوصیات استثنایی است. پس از تشکیل دچار پیری زودرس شده، می‌میرد. به همین علت در صورتیکه حاملگی بیش از حد به طول انجامد جفت توانایی تامین مواد ضروری جنین را از دست می‌دهد.

ج - فیزیولوژی جفت-جنین-مادر (Fetoplacental-maternal)

با وجودیکه جفت با ترشح هورمونهای گلیکوپروتئینی، نروپپتیدهایی شبیه نروپپتیدهای هیپوتالاموسی و هورمونهای استروئیدی، به عنوان مجموعه ای از غدد داخلی محسوب می‌شود، ولی به علت ارتباط نزدیک آن با سایر غدد داخلی جنین و نیز مادر، خصوصاً در تولید هورمونهای استروئیدی، این مجموعه تحت عنوان واحد جفت، جنین مادر (Fetoplacental-maternal Unit) مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مجموعه هورمونهایی که توسط جفت تولید می‌شود شامل هورمونهای زیر می‌شود.

۱. هورمونهای استروئیدی شامل استروژن، پروژسترون و آندوژنهای مختلف.
۲. گنادوتروپین جفتی (HCG) که ساختمان آن گلیکوپروتئینی و بسیار شبیه به گنادوتروپین های هیپوفیزی است.
۳. هورمون جفتی محرک رشد پستان یا پرولاکتین جفتی (Human placental Lactogen (HPL)
۴. هورمون تیروتروپ جفتی (Human chorionic Thyrotrop (HCT)
۵. هورمون محرک تیروتروپ (Thyrotrop Releasing Hormone (TRH)
۶. کورتیکوتروپ جفتی (HCC) و هورمون محرک آن (CRF)
۷. هورمون جفتی محرک گنادوتروپین ها (GnRH)
۸. سوماتواستاتین
۹. هورمون محرک ملانوسیتها (α-MSH)
۱۰. بتاندورفین (β-endorphin) و بتالیپوتروپین

د - غشاهای جنینی و دسیدوایی به عنوان بافت اندوکراین: مطالعات اخیر به خوبی نشان داده‌اند که بافت دسیدوآ و غشاهای جنینی نه تنها قادر به تولید برخی هورمون‌ها هستند بلکه رستپورهای هورمون‌های مختلف نیز در سطح آنها مشاهده می‌شود. بافت دسیدوآ از نظر آناتومی از ۳ بخش تشکیل یافته است:

۱. دسیدوآی بازال (*desidua basalis*) قسمتی از بافت دسیدوآ که عمل لانه‌گزینی روی آن انجام گرفته است و قسمت مادری جفت را می‌سازد.
۲. *Desidua capsularis* که در ابتدای حاملگی اطراف جنین را فرا می‌گیرد و سپس ناپدید می‌گردد.
۳. *Desidua vera* که سایر قسمت‌های داخلی رحم را می‌پوشاند و در نهایت در مجاورت کوریون قرار می‌گیرد. بنابراین بافت دسیدوآ از یک طرف از طریق مایع آمنیون با جنین و از طرف دیگر با میومتر در ارتباط نزدیک است. بافت دسیدوآ توانایی تولید هورمون‌های پرولاکتین، رولاکسین (*Relaxin*) و پروستاگلاندین‌ها را دارد. ضمناً به خاطر دارا بودن آنزیم ۱-آلفاهیدروکسیلاز (1α -hydroxylase) در تبدیل ۲۵ هیدروکسی کله کلسیفرول (25-OHD_3) به ۲۵ دی‌هیدروکسی کله کلسیفرول [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] نیز نقش دارد. این هورمون از یک طرف کلسیم لازم برای انقباضات میومتر و از سوی دیگر از طریق مایع آمنیون، ویتامین D_3 لازم برای جنین را تامین می‌نماید. بافت دسیدوآ دارای پذیرنده هورمون‌های اکسی‌توسین و $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ است. با پیشرفت حاملگی تعداد پذیرنده‌های اکسی‌توسین در بافت دسیدوآ و میومتر به موازات هم افزایش می‌یابند. امری که سبب پاسخ بیشتر این بافت‌ها به اکسی‌توسین می‌گردد. در برخی زایمان‌های زودرس افزایش پذیرنده اکسی‌توسین در بافت دسیدوآ و میومتر کشف شده است. اکسی‌توسین در بافت دسیدوآ سبب افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها (خصوصاً $\text{PGF}_2\alpha$) و در میومتر به همراه پروستا گلاندین تولید شده توسط دسیدوآ باعث انقباض می‌گردد. اینها روندهایی هستند که در زایمان اهمیت بسزایی دارند. پرولاکتین تولید شده توسط دسیدوآ، انقباض میومتر را سبب می‌گردد. در حالیکه رولاکسین این اثر را مانع می‌شود. بنابراین شرایط مختلفی که باعث غلبه یکی از این دو هورمون بر دیگری می‌شوند. تعیین کننده انقباض یا انبساط در میومتر هستند.

۱۰. تغییرات فیزیولوژیک مادر در دوران حاملگی

به عبارتی می‌توان گفت که با شروع حاملگی آنچنان تغییرات عمیقی در بدن مادر ایجاد می‌شود که او را تبدیل به فردی جدید با خصوصیات جدید فیزیولوژیک و روانی می‌نماید.

تغییرات فیزیولوژیک موجود در اندامها را می‌توان به دو دسته تقسیم نمود. یک دسته تغییرات زایشی است که در اندام تولید مثلی ایجاد می‌گردد. پس از زایمان برگشت این تغییرات به وضعیت اولیه به کندی صورت می‌گیرد. دسته دیگر این تغییرات در سایر اندامها مانند قلب و عروق، سیستم تنفسی، کلیه و گوارش، غدد داخلی، مغز استخوان، خون و غیره صورت می‌پذیرد. این دسته از تغییرات با سرعت بیشتری پس از زایمان به وضعیت اولیه بر می‌گردند. جزئیات این تغییرات در بخش راهنمای مطالعه ارائه خواهد شد.

۱۱. فیزیولوژی زایمان

در این فصل ابتدا از نظریه‌هایی که در مورد مکانیسم‌های فیزیولوژی زایمان وجود دارد و سپس از فرایندهای زایمان بحث خواهد شد. زایمان مرحله‌ای است که در آن جنین از مادر خود جدا می‌شود، جدایی که به نزدیکی بستر و ملموس‌تر می‌انجامد. طبق تعریف به فرایندی که انقباضات رحم باردار، باعث خروج جنین می‌گردد، زایمان اطلاق می‌شود.

با در نظر گرفتن این نکته که مکانیسم‌های فیزیولوژیک دخیل در زایمان انسان بخوبی روشن نیست ولی بطور خلاصه و بعنوان فرضیه این وقایع را می‌توان به این صورت بیان نمود: اولین واقعه در شروع زایمان تغییرات هورمونی است. آنچه که در مورد فیزیولوژی زایمان در انسان مورد توافق قرار دارد، اهمیت بیشتر این تغییرات هورمونی در داخل غشاء‌های جنینی است. تغییرات هورمونی مذکور شامل افزایش کورتیزول، افزایش استروژن و کاهش اثر پروژسترون است.

در انسان ثابت شده است که ترشح پروژسترون در هنگام زایمان کاهش نمی‌یابد بلکه در این زمان، تعداد جایگاه‌های اتصال آن در سطح اندومتر رحم کاهش پیدا می‌کند.

بدنبال اثر استروژن روی بافت دسیدوآ، جفت و غشاء‌های جنینی، ترشح پروستا گلاندین‌های E_2 ، $\text{F}_2\alpha$ افزایش می‌یابد. این پروستاگلاندین‌ها از یک طرف خود باعث انقباض در میومتر شده و از سوی دیگر اثر اکسی‌توسین را روی بافت میومتر تشدید می‌نمایند. جالب اینجاست که اکسی‌توسین نیز خود ترشح پروستاگلاندین‌ها را تحریک می‌نماید. بنابراین در اینجا نوعی فیدبک مثبت ایجاد می‌گردد.

ترشح اکسی‌توسین از نوروهیپوفیز در مراحل انتهایی زایمان و تحت تاثیر رفلکس فرگوسن (*Ferguson Reflex*) انجام می‌گیرد. فشار وارده از جنین به گردن رحم، آغازگر رفلکس ترشح اکسی‌توسین است.

اثر اکسی‌توسین روی عضلات صاف رحم تحت تاثیر عوامل دیگری نیز قرار دارد. عضلات صاف رحم زمانی انقباض همزمان و موثر خواهند داشت که دارای ارتباط اختصاصی با یکدیگر باشند. این ارتباط از نوع *Gap junction* است. پروژسترون تشکیل این اتصالات را مانع و استروژن آنرا تحریک می‌نماید. پروستاگلاندین‌ها اثر اکسی‌توسین روی عضلات صاف را با تسهیل در ورود کلسیم تشدید، و اکسی‌توسین نیز اثرات انقباضی پروستاگلاندین‌ها را روی میومتر شدت می‌بخشد. مطالعات اخیر نقش هیستامین را نیز در زایمان نشان داده‌اند.

نکات قابل توجه در این بخش:

۱. تحت تاثیر تحریک هورمونی، اندومتر سریعاً رشد می کند، عروق و غدد از لحاظ اندازه و انشعاب گسترش می یابند، رشد جفت تا زمان زایمان ادامه پیدا می کند، به طوریکه هنگام زایمان وزن جفت در حدود یک ششم وزن نوزاد است
۲. جفت قادر است تقریباً تمامی هورمون های پیتیدی و استروئیدی را ترشح کند
۳. ترشحات استروئیدی جفت با همکاری کبد و آدرنال جنین و مادر انجام می گیرد.
۴. جفت به خاطر دارا بودن آنزیم ۱-آلفاهیدروکسیلاز در تولید ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کله کلسیفرول نقش دارد. این هورمون از یک طرف کلسیم لازم برای انقباضات میومتر و از سوی دیگر از طریق مایع آمنیون، ویتامین D₃ لازم برای جنین را تامین می نماید.
۵. به احتمال زیاد ترشح کورتیزول از آدرنال جنین همزمان با تکامل آن روند زایمان را آغاز می نماید.

اهداف کلیدی:

۱. در پایان این بخش دانشجو می بایست در مورد هورمون های ترشح شده از جفت اطلاع کافی داشته باشد
۲. در پایان این بخش دانشجو می بایست با مکانیسم های دخیل در erection آشنا باشد.
۳. در پایان این بخش دانشجو می بایست از اهمیت و نقش کبد و آدرنال در بیوستنز استروئیدها اطلاع کافی داشته باشد.
۴. در پایان این بخش دانشجو می بایست در مورد مکانیسم های احتمالی شروع کننده زایمان اطلاع کافی داشته باشد.

۱۲. شیردهی (Lactation):

پس از قطع ارتباط داخل رحمی مادر با جنین، گذشته از ارتباطات روحی، ارتباط از طریق شیردان به نوزاد نزدیکترین ارتباط میان نوزاد و مادر، برقرار می گردد. ارتباطی که مکمل تمامی ارتباطات روحی و روانی میان مادر و فرزند است. در این فصل در ابتدا از فیزیولوژی هورمون پرولاکتین و اثرات آن در تمامی مراحل تولید مثل و سپس از اثر شیرزایی آن صحبت خواهد شد.

الف: هورمون پرولاکتین (Prolactin; PRL)

وجود هورمون پرولاکتین یک نقش حیاتی در ادامه نسل کلیه پستانداران از جمله نوع بشر دارد. چرا که نوزاد انسان و سایر پستانداران که این چنین ضعیف و ناتوان پا به دنیا می گذارند (در مقایسه با نوزادان سایر موجودات)، هرگز نمی توانستند بدون وجود هورمون پرولاکتین و در نتیجه تغذیه از طرف مادر به حیات ادامه دهند.

وجود یک هورمون شیرزا که توسط هیپوفیز انسان تولید شود، برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ کشف و از هورمون رشد تفکیک گردید. این هورمون از ۱۹۸ اسید آمینه و سه اتصال دی سولفیدی تشکیل یافته است. این هورمون از نظر ساختمانی و نیز عملکرد به دو هورمون دیگر یعنی هورمون رشد (GH) و پرولاکتین جفتی (Hpl) شباهت هایی دارد.

ژن هورمون پرولاکتین روی کروموزوم شماره ۶ قرار دارد، همان کروموزومی که آنتی ژن های سطحی سلول های بدن (Human Leukocyte Antigen; HLA) را تعیین می نماید، ولی تاکنون هیچگونه ارتباطی میان این ژنها کشف نشده است.

در یک هیپوفیز طبیعی سلول های تولید کننده پرولاکتین (لاکتوتروپ) در حدود ۲۰ درصد از سلول های هیپوفیز را تشکیل می دهند. سلول های لاکتوتروپ در بخش خلفی طرفی آدنوهیپوفیز تجمع دارند. از آنجا که این بخش از هیپوفیز کمتر تحت تاثیر عوامل بازدارنده قرار دارد، شیوع آدنوم در این قسمت بیشتر است. در مقایسه با هورمون رشد، ذخیره هورمونی پرولاکتین در هیپوفیز بسیار کمتر از هورمون رشد است. در بارداری حجم سلول های لاکتوتروپ در حدود ۲ برابر حالت طبیعی می گردد. پرولاکتین موجود در پلاسما هتروژن بوده از نظر ملکولی ساختمانهای متفاوتی را دارد. دسته ای از آنها از نظر ایمونولوژیک (immunoreactive) و دسته ای از نظر بیولوژیک فعال هستند (biologically active).

پرولاکتین بزرگ و پرولاکتین بسیار بزرگ فعالیت بیولوژیک کمی داشته تمایل آنها برای اتصال به پذیرنده کم است. این نوع پرولاکتین ها (بزرگ و بسیار بزرگ) در جریان خون محیطی با احیای پل های دی سولفیدی می توانند به نوع کوچک تبدیل شوند. به همین علت در برخی بیماران مبتلا به هیپرپرولاکتینمی (Hyperprolactinemia) قدرت باروری طبیعی است.

تنظیم ترشح پرولاکتین: ترشح پرولاکتین نیز مانند هورمون رشد تحت تاثیر تحریکات ناشی از بافتهای محیطی قرار دارد. این تحریکات با تاثیر روی هیپوتالاموس، ترشح پرولاکتین را تنظیم می کنند.

در ابتدا تنها یک عامل بازدارنده هیپوتالاموسی برای ترشح پرولاکتین شناخته شده بود. ولی در حال حاضر عوامل محرک نیز برای آن کشف شده است که هر دو از مسیر سیستم نوراندوکربین، اتوکربین و پاراکربین ترشح پرولاکتین را تحت کنترل دارند.

۱. عوامل بازدارنده ترشح پرولاکتین (Prolactin Inhibiting Factors; PIF)

عوامل بازدارنده، اصلی ترین عوامل موثر روی ترشح پرولاکتین هستند. مهمترین عامل بازدارنده دوپامین است که از هیپوتالاموس ترشح و به عروق باب هیپوفیزی، در ناحیه median eminence می ریزد. به دنبال آزاد شدن دوپامین از این ناحیه، ترشح پرولاکتین از آدنوهیپوفیز متوقف می گردد. در صورت

اشغال رسپتورهای دوپامین در سطح سلول‌های لاکتوتروپ هیپوفیز، ترشح پرولاکتین افزایش می‌یابد. متوکلوپرامید (metoclopramide) با اشغال این رسپتورها، ترشح پرولاکتین را زیاد می‌کند. در ابتدا تصور بر این بود که تنها عامل تنظیم کننده پرولاکتین، دوپامین است ولی مشاهده اینکه افزایش پرولاکتین همیشه با کاهش ترشح دوپامین همراه نیست، این فرضیه را مورد تردید قرار داد. ماده دیگر با اثر بازدارندگی روی ترشح پرولاکتین، نروترانسمیتر GABA (Gamma Amino Butyric Acid) است. البته اثر منفی GABA روی ترشح پرولاکتین، به مراتب از اثر دوپامین کمتر است.

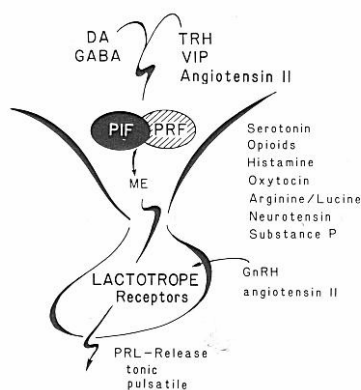
۲. عوامل تحریک کننده ترشح پرولاکتین (Prolactin – Releasing Factors; PRF):

الف: هورمون محرک تیروتروپین (TRH)

ب: Vasoactive Intestinal peptide (VIP)

تغییرات پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی یعنی تیروکسین (T4) و تری یدوتیرونین (T3) به واسطه فیدبک منفی، عوامل موثری روی ترشح TRH و در نتیجه پرولاکتین محسوب می‌گردند. در هیپوتیروئیدها، کمبود T3 و T4 و افزایش TRH و در نتیجه پرولاکتین مشاهده می‌شود. و برعکس در هیپرتیروئیدی با کاهش پرولاکتین مواجه هستیم.

ج: آنژیوتانسین II (Angiotensin II)



شکل شماره ۱۱: عوامل مهاری و تحریکی در ترشح پرولاکتین

د: سروتونین (Serotonin)^۱: سروتونین یکی از نروترانسمیترهای مغزی است که می‌تواند باعث تحریک ترشح پرولاکتین شود.

ه: اپیوئیدهای درونزا (Endogenous Opioids): مطالعات نشان داده‌اند که اپیوئیدها نیز ترشح پرولاکتین را تحریک می‌نمایند. این یافته می‌تواند مکانیسم تحریک ترشح پرولاکتین را در تمرینات شدید بدنی و گرسنگی توجیه نماید. البته نقش فیزیولوژیک آن در انسان به خوبی روشن نشده است. ولی تاثیر پرولاکتین بر افزایش قند خون می‌تواند نقش احتمالی آن را در تمرینات شدید بدنی و گرسنگی توجیه نماید.

و: هیستامین (Histamine)

۳. فیدبک کوتاه در تنظیم ترشح پرولاکتین

خود پرولاکتین نیز در یک حلقه کوتاه، از طریق دوپامین، ترشح خود را کنترل می‌کند. در برخی موارد گالاکتوره حدس زده می‌شود که این مکانیسم مختل شده باشد.

۴. تنظیم پاراکرین:

آزاد کننده گنادوتروپین‌ها اثر تحریکی روی ترشح پرولاکتین دارد. به همین علت در دوران منوپاز و نیز در میانه دوره جنسی که ترشح گنادوتروپین بالاست، ترشح پرولاکتین افزایش می‌یابد. برخی آزمایشات نشان داده‌اند که LH نیز دارای اثر تحریکی روی پرولاکتین است.

۵. نوسانات شبانه روزی: ترشح پرولاکتین در طول ۲۴ ساعت، چه در زن حامله و چه در زن غیرحامله دچار تغییراتی می‌گردد. عوامل فیزیولوژیکی که می‌توانند روی ترشح پرولاکتین اثر داشته باشند، شامل: خواب، تغذیه، فشارهای روحی و جسمی و فعالیت شدید بدنی، ارگاسم (Orgasm)، مراحل مختلف دوره جنسی، بارداری، زایمان و شیردهی می‌شوند.

تولید و ترشح شیر

هورمون کلیدی در ترشح شیر پرولاکتین است. البته فرایند شیرسازی (Lactogenesis) نیاز به اثر هورمونهای بیشتری دارد. هورمونهای رشد، استروژن، پروژسترون، انسولین و کورتیزول در تولید شیر موثر هستند.

غدد شیرساز به طور خلاصه از دو قسمت لوله‌ها و کیسه‌های شیرساز تشکیل یافته است. رشد لوله‌های شیرساز به اثر استروژن به همراه کورتیزول، پرولاکتین و هورمون رشد، و رشد و نمو کیسه‌های شیرساز به استروژن و پروژسترون در حضور پرولاکتین بستگی دارند. و بالاخره تولید پروتئین‌ها (کازئین و آلفا – لاکتالبومین) و چربیهای شیر، توسط پرولاکتین تنظیم و به واسطه انسولین و کورتیزول تسریع و تسهیل می‌گردد.

¹ 5-Hydroxy tryptamine(5-HT)

طی بارداری افزایش ترشح هورمونهای پرولاکتین، کورتیزول، استروژن، پروژسترون، با اثر آنتاگونیست خود روی پذیرنده‌های پرولاکتین، مانع اثر پرولاکتین روی غدد پستانی می‌گردند.

به دنبال زایمان، ترشح استروژن و پروژسترون به شدت کم شده، در نتیجه تعداد پذیرنده‌های پرولاکتین با همین شتاب زیاد می‌شود. با فراوان شدن تعداد پذیرنده‌های پرولاکتین در غدد شیرساز، تولید و ترشح شیر بلافاصله بعد از زایمان شروع می‌شود.

در تمام دوران شیردهی، سطح پایه پرولاکتین افزایش قابل توجهی پیدا نمی‌کند. در طی این دوران ترشح پرولاکتین دچار افزایش‌های ضربان مانند و دوره ای می‌گردد. عاملی که سبب تداوم شیردهی می‌شود.

مهمترین عامل برای ترشح دوره‌ای پرولاکتین مکیدن پستان (Suckling) است. هر افزایشی که به این طریق در پرولاکتین حاصل می‌آید، ترشح شیر را برای نوبت بعدی فراهم می‌سازد. در تولید کافی شیر، دفعات مکیدن و نه طول مدت آن دارای اهمیت است، بنابراین در روزهای اول پس از زایمان، حتی اگر مقدار شیر مادر کم باشد، ناامیدی در دادن پستان به نوزاد، قدمی در جهت توقف شیرسازی محسوب می‌شود.

- نقش عوامل نرواندوکراین در رفلکس مکیدن: همان طور که از قبل اشاره شد به نظر می‌رسد، مهمترین عامل تحریک کننده ترشح پرولاکتین، مکیدن نوک پستان مادر باشد. این در واقع رفلکس مکیدن است و مانند هر رفلکس دیگر دارای یک مسیر حسی است که از نوک پستان شروع و از طریق نخاع به هیپوتالاموس می‌رسد. قطع اعصاب نوک پستان و یا آسیب به نخاع و ساقه مغز، پاسخ طبیعی نسبت به مکیدن را از بین می‌برد.

البته همان طور که می‌دانید در ترشح شیر علاوه بر پرولاکتین، ترشح اکسی‌توسین نیز دچار افزایش می‌گردد. به طور کلی به دنبال مکیدن نوک پستان مادر سه واقعه نرواندوکراین اتفاق می‌افتد که به شرح مختصری از هر یک می‌پردازیم.

۱- ترشح پرولاکتین به دنبال مکیدن نوک پستان مستقل از اکسی‌توسین، زیاد می‌شود. این ترشح برای تداوم تولید شیر و برای تولید شیر کافی برای نوبت بعدی شیردهی ضروری است.

نیکوتین با اثر بازدارنده روی ترشح پرولاکتین، مانع ادامه ترشح شیر می‌گردد. بنابراین مصرف سیگار در دوران شیردهی علاوه بر صدمه به سلامتی مادر، روی ترشح شیر نیز اثر منفی دارد.

۲- پیام حسی از نوک پستان به هسته‌های پاراونتریکولار (Paraventricular) و فوق بصری (Supraoptic) رسیده باعث آزاد شدن اکسی‌توسین می‌گردد. بافت هدف اکسی‌توسین، سلول‌های میوایی تلیال آلوتول‌ها و لوله‌های شیرساز هستند که با انقباض آنها ترشح شیر انجام می‌گیرد. علاوه بر این ترشح اکسی‌توسین با اثر روی میومتر رحم به جمع شدن و کوچکتر شدن رحم کمک موثری می‌نماید. به همین علت شیر دادن به نوزاد نه تنها نیاز تغذیه‌ای و عاطفه‌ای نوزاد را برآورده می‌کند، بلکه برای خود مادر نیز فوائد زیادی را به دنبال دارد.

بررسی‌های بیشتر نشان داده‌اند که حتی بازی با نوزاد نیز سبب ترشح بیشتر اکسی‌توسین می‌گردد. در برخی موارد مشاهده شده است که مادرانی که با نوزاد خود بازی می‌کنند و یا به او غذا می‌دهند، حتی در شرایطی که مکیدن نیز وجود ندارد، شیر از پستانها ترشح می‌شود. این پدیده دخالت مراکز بالاتر مغزی را روی ترشح اکسی‌توسین به خوبی نشان می‌دهد.

اتانول اثر بازدارنده روی ترشح اکسی‌توسین داشته بنابراین از ترشح شیر جلوگیری می‌نماید. به همین علت مادران الکلی، علاوه بر تحمل مضرات دیگر الکل، در شیردادن موفق نخواهند بود.

۳- تغییر نرواندوکراین دیگری که با مکیدن نوک پستان رخ می‌دهد، به گنادوتروپین‌ها می‌شود، ترشح گنادوتروپین‌ها در طی بارداری و شیردهی متوقف می‌گردد. شواهد تجربی نشان داده‌اند که بتاندورفین‌های هیپوتالاموس به احتمال زیاد مانع ترشح GnRH از هیپوتالاموس می‌گردند. در دوران شیردهی ترشح اپیوئیدهای درونزا (که بتاندورفین نیز جزء آنهاست)، زیاد و در مادری که به فرزند خود شیر نمی‌دهد، ترشح آنها کم می‌شود. در دوران شیردهی پاسخ سلول‌های گنادوتروپ به تزریق GnRH نیز ضعیفتر می‌گردد. این در واقعیت یک حالت زودگذر از کم‌کاری گنادوتروپ‌ها است (Transient hypogonadotropinism) که پس از مدتی بهبود می‌یابد.

چندی پس از زایمان ترشح گنادوتروپین‌ها شروع به افزایش کرده و پس از مدتی اولین دوره جنسی بعد از زایمان اتفاق می‌افتد. تغییرات اندوکروینی در این مرحله بسیار شبیه به دوران بلوغ است و مادر یک بار دیگر مراحل بلوغ را تجربه می‌کند.

دو تا چهار هفته پس از زایمان، افزایش‌های ضربان ماندی در LH مادر مشاهده می‌گردد. این شرایط تجربه یک بلوغ کوچک (miniature Puberty) را برای مادر فراهم می‌کنند.

نکات قابل توجه در این بخش:

۱. پرولاکتین موجود در پلاسما هتروژن بوده از نظر ملکولی ساختمانهای متفاوتی را دارد. دسته‌ای از آنها از نظر ایمنولوژیک و دسته‌ای از نظر بیولوژیک فعال هستند.
۲. مهارکننده‌های پرولاکتین دوپامین و گابا هستند و محرکهای زیادی برای پرولاکتین وجود دارند از جمله TRH، هیستامین، اپیوئیدها، سروتونین، VIP و آنژیوتانسین.
۳. ارگاسم تا ۱۰ برابر ترشح پرولاکتین را افزایش می‌دهد.

۴. پرولاکتین یک عامل مهار کننده گنادوتروپین‌ها است.
۵. دفعات مکیدن و نه طول مدت آن دارای اهمیت است.
۶. برای شیرسازی علاوه بر پرولاکتین وجود هورمون‌های رشد، انسولین، استروژن، پروژسترون و کورتیزول نیز ضروری هستند.

اهداف کلیدی:

۱. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست در مورد کلیه عواملی که در تنظیم ترشح پرولاکتین دخالت دارند اطلاع داشته باشد.
۲. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست بداند پرولاکتین چه اثراتی بر سایر غدد داخلی و ارگان‌های مختلف دارد.

۱۳. اختلالات قاعدگی

۱. دیسمنوره یا قاعدگی دردناک (Dysmenorrhea): قاعدگی دردناک در ۵۰ درصد زنان بارور وجود دارد. دیسمنوره اولیه با اولین دروه تخمک گذاری شروع می‌شود، در حالیکه دیسمنوره ثانویه حداقل ۲ سال پس از اولین قاعدگی بروز می‌نماید. در دیسمنوره اولیه گرفتگی عضلانی (Cramp) از زیر شکم شروع و به پشت و رانها می‌گردد. در نیمی از موارد، حالت تهوع استفراغ، اسهال، سردرد و خستگی به همراه افزایش تحریک پذیری عصبی وجود دارد. این دردها و علائم همزمان با خونریزی شروع و تا ۱۲ الی ۳۶ ساعت بعد ادامه خواهد داشت.

- علت شناسی در دیسمنوره:

عامل ریزش و خونریزی در اندومتر، کاهش استروژن و پروژسترون است، با کاهش این دو هورمون، تولید و ترشح پروستاگلاندین‌ها خصوصاً پروستاگلاندین $(PGF_2\alpha)$ در اندومتر افزایش می‌یابد. $PGF_2\alpha$ سبب انقباض در میومتر و عروق خونی آن می‌شود که نتیجه آن، کم خونی موضعی (ischemia) در عضلات رحمی است. به دنبال کم خونی موضعی، برادی کینین (که یک عامل گشاد کننده عروق یا وازودیلاتور است) از بافتهای اطراف آزاد می‌گردد. نتیجه آزاد شدن برادی کینین، تحریک فیبرهای حس درد است. جهت پیشگیری از دیسمنوره، یک تمرین عضلانی مناسب به همراه رژیم غذایی مملو از سبزیجات، میوه، غله و حبوبات و کم کردن مصرف نمک، کافئین و قند توصیه می‌گردد.

از لحاظ دارویی نیز داروهای ضد بارداری که مانع تخمک گذاری شده و خونریزی قاعدگی و ترشح پروستاگلاندین‌ها را کم می‌کنند و نیز داروهای ضد سنتز پروستاگلاندین‌ها مثل آسپرین، ایندومتاسین و مفنمیک اسید می‌توانند مشکلات دیسمنوره را کاهش دهند.

۲. سندرم پیش از قاعدگی: (Premenstrual Syndrom; PMS)

گاه در بعضی خانمها، قبل از شروع خونریزی قاعدگی ناراحتی‌هایی مشابه دیسمنوره ایجاد می‌شود که به آن سندرم پیش از قاعدگی (PMS) می‌گویند.

در اغلب این موارد ۷ تا ۱۰ روز قبل از شروع خونریزی، ناراحتی‌هایی از قبیل احساس درد در پستان، در زیر شکم و کمر، سردرد، حمله‌های عصبی، بی‌خوابی، ادم اندام تحتانی، افزایش وزن و اختلالات هیجانی به سراغ بیمار می‌آید. عطش به همراه تمایل به خوردن غذاهای پر نمک و شیرین افزایش می‌یابد. وقوع این علائم همیشگی و با شدت یکسان نیست. گزارشات متعدد، درصدهای گوناگون از شیوع سندرم پیش از قاعدگی بیان می‌کنند. روی هم رفته به نظر می‌رسد که در حدود ۱۰ درصد زنان بارور (آنها که دارای سیکل جنسی هستند) مبتلا به این سندرم هستند. این سندرم می‌تواند تأثیرات روحی، اجتماعی و اقتصادی و خانوادگی زیادی داشته باشد. این بیماران به علت غیبت‌های مکرر، کارایی خوبی نخواهند داشت.

پاتوفیزیولوژی سندرم پیش از قاعدگی: عوامل مختلف و متنوعی برای این سندرم بیان شده است. بعضی از این عوامل شامل موارد زیر می‌شوند:

۱. ناکافی بودن پروژسترون
۲. کمبود ویتامین B6
۳. هیپوگلیسمی
۴. حساسیت نسبت به هورمونهای داخلی
۵. پرولاکتین بالا
۶. اختلال در هورمونهای تنظیم کننده آب و الکترولیت‌ها
۷. ناکافی بودن اپیوئیدهای درونزا
۸. بیماری‌های روان‌تنی

به علت محدود بودن امکان تحقیقات روی انسان، نمی‌توان علت دقیق PMS را مشخص نمود ولی ثابت شده است که تغییرات هورمونی تخمدانها، اثرات زیادی روی اندامهای مختلف دارد. این اثرات در PMS با شدت بیشتری بروز می‌نماید. تزریق روزانه آگونیست GnRH که ترشح دائمی تخمدانها را سبب می‌شود، علائم این سندرم را از بین می‌برد.

از میان عواملی که ذکر گردید، معتبرترین و موثرترین عامل ایجاد کننده PMS، تغییر در ترشح اپیوئیدهای مغزی است. تحقیقات نشان داده‌اند که اپیوئیدهای درونزا به عنوان نوروترانسمیترهای مهم و موثر روی ترشحات غدد داخلی و رفتار عمل می‌نمایند. پروژسترون به تنهایی و یا همراه با استروژن می‌تواند سبب افزایش اپیوئیدهای درونزا شود. افزایش این اپیوئیدها در میانه فاز لوتئال، عاملی برای افزایش اشتها است. همین اپیوئیدها با اثر منفی روی ترشح نورآدرنالین، سبب خستگی و افسردگی در بیمار می‌شوند.

معمولترین درمان دارویی این سندرم شامل پروژسترون به همراه مصرف ویتامین B6 است. ضمناً نوعی گیاه دارویی به نام گل مغربی (Evening Primrose) نیز وجود دارد که اثرات بسیار مفیدی در درمان این بیماری از خود نشان داده است.

کاهش ناگهانی و زودرس اپیوئیدها (احتمالاً به علت کاهش زودرس پروژسترون) افزایش فعالیت اعصاب نورآدرنژیک را به دنبال خواهد داشت که نتیجه آن چیزی جز تحریک پذیری بیشتر و اضطراب نیست.

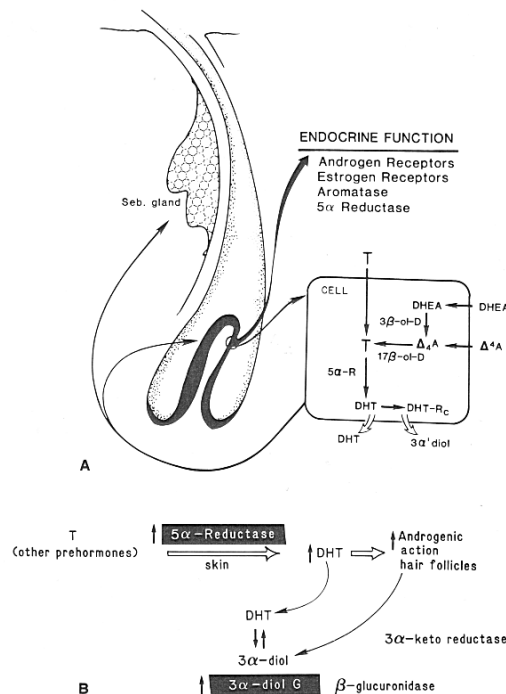
آنچه که در شدت و ضعف علائم این سندرم اهمیت دارد، مدت زمان تأثیر و سرعت کاهش اپیوئیدها است. از سوی دیگر اپیوئیدهای درونزا، مانع اثرات تحریکی پروستا گلاندین E1 روی حرکت و ترشح در دستگاه گوارش می‌شوند. بیوستی که در دسته‌ای از خانمها در فاز لوتئال عارض می‌شود، احتمالاً به همین علت است.

از این پس کاهش این اپیوئیدها در PMS را می‌توانیم عاملی برای افزایش دوره‌های حرکات روده‌ها، قبل از شروع خونریزی بشناسیم. اختلالات تغذیه‌ای خصوصاً کمبود ویتامین B6 نیز بر شدت این بیماری می‌افزاید. چرا که ویتامین B6 نقش موثری در سنتز کاتکولامین‌های مغزی دارد و کمبود آن سبب اختلالات رفتاری می‌گردد.

درمان غیردارویی این سندرم شامل فعالیت مناسب بدنی، پیاده روی منظم، رژیم مناسب غذایی غنی از نظر پروتئین، خصوصاً گوشت ماهی، سبزیجات و میوه و پرهیز از مصرف مواد محرک مثل کافئین و تنباکو است.

ج. واحد فولیکول - غده چربی (PiloSebaceous Unit)

غدد چربی (sebaceous) و فولیکول موهای جنسی، در مجموع واحدهای بنام فولیکول و غده چربی یا پیلوسباسوس را تشکیل می‌دهند. فعالیت این واحد بستگی به آندروژن‌ها و آنزیمهای موثر در تولید آندروژن‌ها در همین واحد دارد. فولیکول‌های مو و سلول‌های اطراف آن دارای پذیرنده‌های اختصاصی استروژن‌ها و آندروژن‌ها هستند.



شکل شماره ۱۲: تولید استروئیدها در فولیکول مو

در داخل این واحد، آنزیم ۵-آلفا دوهیدروکورتاز که تستوسترون را به دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌کند، و آروماتاز که تستوسترون را به استرون تبدیل می‌نماید، وجود دارد. سپس دی‌هیدروتستوسترون تبدیل به ۳-آلفا آندروستندیول (3α diol) و ۳-آلفا آندروستندیول گلوکوکورونید (3α diol-G) شده وارد پلاسما می‌گردند ۶۰ تا ۷۰ درصد از بیماران مبتلا به سندرم PCO دچار هیپرسوتیسم هستند. در پلاسمای این دسته از بیماران افزایش مشخص در هورمونهای 3α diol و 3α diol-G حاصل از دی‌هیدروتستوسترون مشاهده شده است. پس روی هم رفته هیپرسوتیسم، نتیجه‌ای از ظهور بیشتر آندروژن‌ها است، که این خود می‌تواند ناشی از تولید بیشتر آندروژن‌ها، افزایش حساسیت نسبت به آندروژن‌ها و یا هر دو باشد.

نکات قابل توجه در این بخش:

۱. از میان عوامل مختلف، معتبرترین و موثرترین عامل ایجاد کننده PMS، تغییر در ترشح اپوئیدهای مغزی است.
 ۲. دیسموزه یا قاعدگی دردناک (Dysmenorrhea): قاعدگی دردناک در ۵۰ درصد زنان بارور وجود دارد.
 ۳. درمان غیردارویی سندرم پیش از قاعدگی شامل فعالیت مناسب بدنی، پیاده روی منظم، رژیم مناسب غذایی غنی از نظر پروتئین خصوصاً گوشت ماهی، سبزیجات و میوه و پرهیز از مصرف مواد محرک مثل کافئین و تنباکو است.
 ۴. در واحد فولیکول - غده چربی آندروژن‌های قوی بواسطه وجود آنزیم ۵-آلفاردوکتاز تولید می‌شوند.
- اهداف کلیدی:
۱. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست در مورد عواملی که در ایجاد سندرم‌های PMS و دیسمنوره دخالت دارند اطلاع داشته باشد.
 ۲. در پایان این بخش دانشجو می‌بایست از اهمیت تولید آندروژن‌ها در واحد فولیکول - غده چربی اطلاع نسبی داشته باشد.

در پایان از دقت نظر کلیه همکاران گروه تالیف درسامه تولید مثل که با نظرات سازنده خود اینجانب را راهنمایی کردند صمیمانه تشکر می‌نمایم / خرمی

فصل هفتم

ایمونولوژی

ایمونولوژی

ایمونوبیولوژی غدد جنسی:

: The Testis

آنتی ژنهای سلول زایا (Germ cell) به دلیل فقدان مکانیسم های تولرانس در دوران جنینی ، بمنزله یک آنتی ژن خودی محسوب نمی شوند، زیرا تا قبل از بلوغ جنسی، تکامل نیافته و سیستم ایمنی هیچ اطلاعی از حضور آن ندارد. در فواصل مختلف دوران جنینی و ابتدای نوزادی، به دلیل عدم ظهور این سلولها و فقدان آنتی ژنهای سطحی مربوطه هیچگونه پدیده تولرانس (تحمل ایمونولوژیکی نسبت به آنتی ژن) بوقوع نمی پیوندد. پس آنتی ژن های اسپرم یا اتوآنتی ژنهای اسپرم، در پس حضور یک سد خونی – بیضه ای قدرتمند ، پوشیده باقی مانده است. بنابراین بیضه به عنوان یک مکان امن ایمونولوژیکی یا Immune Privilege site معرفی می شود.

آنتی ژنهای بیضه: بافت بیضه ای نرمال، فاقد آنتی ژنهای کلاس دو در سطح ماکروفاژهای مقیم در فضای اینترستیسسیال است. توبولهای سمی نیفر که مکان اصلی حضور ماکروفاژهای بیضه ای می باشند، شرایطی را فراهم می آورند که مکانیسم اکسپرشن آنتی ژنهای کلاس دو دچار تنظیم منفی گردند. بدین ترتیب تا آنجا که امکان داشته باشد، فضای مزبور، فاقد توان برانگیختگی پاسخهای ایمنی در مقابل آنتی ژنهای اسپرم و یا هرگونه عامل بیگانه می باشد. این فرآیند کمک بسیاری به این نگه داشتن بافت بیضه از واکنشهای ازدیاد حساسیت ایمونولوژیکی می نماید.

پس بطور کلی می توان گفت که آنتی ژنهای اسپرم در اواخر دوره انتوزنی تشکیل می شوند و در دستگاه تولید مثل مذکر، به دور از سیستم ایمنی هستند. عمده ترین آنتی ژنهای آلورژیک اسپرم، گروههای خونی ABO و سیستم سازگاری سنجی می باشد. لازم به ذکر است که آنتی ژنهای اسپرم در طول بلوغ در اپیدیدیم و در حین صلاحیت دار شدن (capacitation) در دستگاه تناسلی مؤنث دچار تغییرات می گردند. ذیلاً چند مورد از آنتی ژنهای سطحی اسپرم را معرفی می نمائیم:

- 1- آنتی ژنهای موجود در سطح اسپرم که اهمیت در تحرک و فعالیت اسپرم دارند مانند کالترین.
- 2- فاکتور مؤثر در حرکت زائی اسپرم که به نام شیمیایی N استیل لاکتوز آمین معروف است.
- 3- آنتی ژنهای دخیل در اتصال اسپرم به زونا پلوسیدا که معروفترین آن FA-1 یا Fertilization Antigen می باشد.
- 4- آنزیم های آکروزومال که دخیل در ادغام غشاء ، اسپرم به غشاء پلاسمائی تخمک هستند.
- 5- Cleavage Signal Peptide که پروتئین آغازگر تقسیم سلول تخم است و مهم در نسخه برداری آن. در مقابل بسیاری از اجزاء آنتی ژنیک فوق ، امکان بروز پاسخ ایمنی، هم در جنس مؤنث و هم در مذکر وجود دارد.

:Testicular Cytokines

همانگونه که می دانیم، تولید و فعالیت سیتوکاین ها ، تنها محدود به سلولهای خونساز و صلاحیت دار ایمنی نمی باشد و می تواند نقش مهمی را در مراحل تکاملی و فرایند عملکردی یک بافت به عهده داشته باشد. در ارتباط با دستگاه تولید مثل مذکر، چندین سیتوکاین که اثر مستقیم بر عملکرد سلولهای بیضه ای دارند، شناسائی شده است. حتی بسیاری از سیتوکاین ها در داخل بیضه، در غیبت وقایع التهابی و یا فعالیت ایمونولوژیکی تولید می گردند. آنها نقش تنظیمی مهمی را در روند فعالیت طبیعی بافت ایفا می کنند. در صورت وجود عفونت یا تروما، ترشح سیتوکاین ها از سطح اولیه خود خارج شده و دچار یک تنظیم افزایشی بصورت موضعی و یا منتشر می شوند. اگر این وضعیت ادامه یابد می تواند منجر به اختلال در عملکرد بافت و یا حتی باروری گردد. ذیلاً اشاره مختصری به چند سیتوکاین مهم در بافت بیضه می نمائیم:

1- اینترلوکین یک (IL₁): از سلولهای سرتولی بمنظور تحریک همانند سازی DNA در اسپرماتوگونی ترشح می شود.

علاوه بر آن اثر تکثیری بر عملکرد سلولهای لیدیگ نیز دارد.

۲- اینترلوکین دو (IL_2) : القاء مهار سنتز و ترشح هورمونهای آندروژنیک بخصوص مهار تولید تستوسترون توسط سلولهای لیدیگ، بعهدہ این سیتوکاین است. البته در موارد عفونت در بافت، میزان آن افزایش می یابد.

۳- اینترلوکین شش (IL_6) : فقط توسط سلولهای سرتولی تولید می شود و تنظیم کننده منفی در همانند سازی DNA در سلولهای زیاست.

۴- اینترلوکین هشت (IL_8) : کموتاکتیک قوی برای نوتروفیل هاست ومسئول ایجاد لکوسیتو اسپرمی می باشد که فرآیندی مفید برای حذف و نابودی میکروارگانیسم های موجود در اسپرم و نیز بلع اسپرماتوزوئیدی های ناهنجار است.

۵- اینترفرون α اینترفرون که توسط سلولهای اسپرماتید اولیه تولید می شود، با وجودیکه فعالیت شدید ضدویروسی دارد، در کنترل تولید استروئیدها توسط سلولهای سرتولی ولیدیگ نقش دارد.

: Testicular Immune cell

اصلی ترین سلولهای صلاحیت دار ایمنی در بافت بیضه سلولهای (LGL Large Granular Lymphocyte) می باشند. مؤثر در تنظیم اسپرماتوژنز هستند، چون سیتوکاین های رگولاتور همچون اینترلوکین ۶. افزایش این سلولها، توانایی باروری اسپرم را کاهش می دهد.

گروه دیگر از سلولها، لنفوسیت های $CD8^+$ می باشد که نقش مهمی را در ابقاء سد خونی - بیضه ای به عهده دارند. همچنین نقش حفاظتی در جلوگیری از تخریب اسپرم توسط سیستم ایمنی دارند. در نواحی ساب اپی تلیال بافت های اپیدیدیم نیز موجودند. بافت را در مقابل حمله ویروسی، مصون نگه می دارند. چنانچه در اثر افزایش بار ویروس، فعالیت آنها کاهش یابد، اتوایمیونیتی بروز می نماید. ماکروفاژهای مقیم در تنظیم عملکرد ایمنولوژیک بیضه دخیل اند. ماست سل های اطراف عروق خونی زیر کپسولی در فرآیندی التهابی نقش مهمی دارند.

ایمونوبیولوژی سمینال پلازما:

قسمت های مختلف دستگاه تناسلی مذکر و جزئیات ساختمانی بیضه و اپیدیدیم ایجاب می نماید که مایع سمینال، از ویژگی های ایمنولوژیک خاصی بمنظور برقراری ارتباط با محیط خارج برخوردار باشد. این ویژگیها شامل:

۱- مواد آنتی ژنیک: شامل پروتئین های سطح اسپرم که مهمترین آنها عبارتند از:

الف- پروتئین Bindin : از دسته لکتین ها با وزن مولکولی ۳۰۵۰۰ دالتون که عملکرد آن شناسائی اولیگو ساکاریدهای زوناپلوسیدا بوده و در تداخل اسپرم - تخمک نقش دارد.

ب- پروتئین آکروزین : که پروتئاز شبه تریپسین می باشد و در واکنش آکروزومی و در Capacitation نقش مهمی دارد.

ج - پروتئین کالترین: که اصلی ترین عملکرد آن جابجائی Ca^{+} در طول غشاء پلاسمائی اسپرم است.

۲- آنتی بادی ها: شامل IgA که اصلی ترین آنتی بادی سطوح ترشعی در مجاری تناسلی می باشد. وجود IgA از نوع ترشعی، در حفاظت اسپرم و بافتهای سطحی مخاطی این ناحیه، نقش مهمی را دارد.

IgM و IgG هم بمقدار کم در این سطوح یافت می شوند.

۳- مواد تنظیم کننده سیستم ایمنی: شامل ترانسفرین، مس، پروستاگلاندین ها می باشند.

۴- عوامل مهار کننده پاسخهای ایمنی که در اینجا به دو گروه تقسیم می گردند. گروه اول مهار کننده های غیر اختصاصی که توان توقف وقایع تحریک لنفوسیتی در *In vitro* را دارا می باشند. در صورت اضافه نمودن مایع سمینال به محیط کشت سلولهایی که با Ag یا میتوزن و یا آلوزن تحریک شده اند، انتظار کاهش پاسخهای مربوطه را در مجموعه لنفوسیتی خواهیم داشت.

گروه دوم مهار کننده های غیراختصاصی که شامل مهار پاسخ به باکتری E-coli و نیسریاگونه را می باشد. بدین ترتیب اجزاء و تشکیلات سمینال پلازما در دو شرایط مختلف، یعنی حفاظت و امنیت، توان بالقوه ای در حذف و کنترل میکروارگانیسم ها داشته و بصورتی کاملاً ویژه، امکانات لازم را برای باروری در جنس مؤنث فراهم می آورد.

The Ovary

برعکس بیضه، تخمدان بافتی با خصوصیت Immune Privilege نمی باشد. پدیده میوز تا زمانی که اسپرم، تخمک را سوراخ نکرده، کامل نیست، بنابراین آنتی ژنهای گامت هاپلوئید مؤنث، فرصت کمی برای عرضه شدن دارند. اتوآنتی ژنهای تخمدانی می توانند، اختلالات اتوایمیون تولید نمایند. در داخل تخمدان ماکروفاژهای مقیم، اصلی ترین جزء ساختاری فضای اینترسیتسیال تخمدانی هستند. در اینجا پدیده Influx، لکوسیت ها در اطراف تخمک آن هم در زمان اوولاسیون، مشاهده می شود. تعداد بسیار زیادی ماکروفاژ در کورپوس لوتئوم بعد از پارگی فولیکولار تجمع می یابد. فرآورده های ترشحی ماکروفاژی می تواند سلولهای تخمدانی را در In vitro تحت تأثیر قرار دهد. بطوریکه فاکتور نکروز دهنده تومور یا $TNF - \alpha = \text{Tumour Necrosis Factor}$ ، ترشح استروئیدها را توسط سلولهای گرانولوزای تخمدانی مهار میکند. در حالیکه اینترلوکین یک بتا ($IL_1 - \beta$)، برای سلولهای مجزا شده تخمدانی، سیتوتوکسیک می باشد. اکسپژشن ژن اینترلوکین یک بتا که مرتبط و وابسته به ترشح گنادوتروپین هاست، در مراحل قبل از اوولاسیون در تخمدان انسانی، قابل بررسی و مشاهده است. همزمان با فرایند فوق، عرضه گیرنده مخصوص اینترلوکین یک و نیز آنتاگونیست های آن ادامه می یابد. بسیاری از دانشمندان، این مراحل را به نوعی با واکنش شبه التهابی توصیف می نماید. یعنی اوولاسیون، یک پدیده التهابی است آنهم با نقش مرکزی $IL_1\beta$.

در اینجا به ذکر فاکتورهای ایمنولوژیک دخیل در تنظیم حیات و Apoptosis در تخمدان می پردازیم:

دو گروه اصلی از این عوامل شامل:

1- Intra Ovarian Survival Factor:

یا فاکتورهایی که موجب حیات و رهایی سلولهای تخمک می شود. سیتوکاین هایی مانند: Insulin Growth Factor, (IGF), Epidermal Growth Factor (EGF) که هر دو از عوامل رشد بوده و مانع فراگمانتاسیون DNA در سلولهای فولیکولار میشود. اینترلوکین یک بتا و استروژن که در حفاظت فولیکولها از ضایعات آترتیک دخیل اند.

2- Intra Ovarian Atretogenic Factors:

شامل $TNF - \alpha$ ، اینترلوکین ۶ که اثرات ساپرسیو بر رشد و تحرک سلولهای گرانولوزا و اووسیت ها دارد. کمبود هر یک از عوامل فوق، منجر به ناهنجاری در عملکرد تنظیمی شده و افزایش آنها، نتایج مهمی در ایجاد آترزی تخمدان خواهد داشت.

ایمونوبیولوژی حاملگی طبیعی:

مقدمه:

یکی از خصوصیات اصلی سیستم ایمنی، تشخیص خودی از بیگانه است. این توانائی منحصر به فرد سیستم ایمنی را می توان به هنگام پیوند بافت های تو پر مشاهده نمود. پیوند بافت هایی که از نظر ژنتیکی با بافتهای گیرنده پیوند سازگاری دارند، با موفقیت همراه است. در حالیکه پیوندهای ناسازگار رد می شوند. طی سالهای متمادی ایمنولوژیست ها، اساس مولکولی سازگاری یا رد پیوند را مورد مطالعه قرار دادند. در حال حاضر به خوبی می دانیم، مولکولهایی که توسط ژنهای کمپلکس سازگاری بافتی کد می شوند، عامل اصلی تنظیم کننده در موفقیت یا عدم موفقیت پیوند می باشند. علیرغم اینکه قوانین کلاسیک پیوند عمومیت داشته و در مورد پیوند تمام بافتها، مصداق دارد ولی با این وجود توانایی مادر در حفظ جنین و پذیرش آن به عنوان یک بافت بیگانه موردی است که به روشنی از قوانین کلاسیک پیوند، تخطی

می‌کند. شاید جالب توجه‌ترین مثال: القاء تحمل ایمنولوژیکی طبیعی، حاملگی در پستانداران است که در آن یک ارگانیزم بیگانه، با موفقیت در رحم مادر، پیوند می‌شود. تحمل ایمنولوژیکی مادر نسبت به سمی آلوگرافت جنین (نیمی از آنتی ژنهای جنین مربوط به پدراست)، چنان شگفت‌آور و در تضاد آشکار با قوانین مذکور است که با وجود انجام مطالعات وسیع در جهت کشف مکانیسمها، هنوز نکات مبهم، توجیه و تفسیر نگردیده‌اند.

اینکه حضور آلوآنتی بادیهای ضد آنتی ژنهای سازگاری نسجی پدري در خون زنان سالم از حیث باروری نشان دهنده ایمنیزه شدن مادر بر علیه جنین است، بیان‌کننده این موضوع است که آنتی ژنهای جنین در دوران بارداری، به راحتی در اختیار سیستم ایمنی مادر قرار بگیرد. حضور فعال سلولهای ایمنی مادر در اندومتر رحم در دوران بارداری و یا همان واکنش دسیدوا، و تطابق آن با رشد و گسترش جفت و بالنتیجه جنین، مبانی و اصول مهمتری را در زمینه ارتباط ایمنولوژیکی مادر و جنین پایه گذاری می‌کند و اینکه این پاسخها در بارداری های ناموفق، دچار اشکال گردیده و مثلاً یکی از علائم آن، فقدان آلو آنتی بادیهای فوق در سرم زنان نابارور است.

نظریات علمی در مورد مکانیسم های سورویوال پیوند سمی آلوگرافت جنین:

- ۱- رحم از حیث ایمنولوژیکی، یک جایگاه ویژه است.
 - ۲- آنتی ژنهای کلاسیک MHC، بر روی تروفوبلاستها عرضه نمی‌شود.
 - ۳- جنین توسط یک سد مکانیکی از تقسیم ایمنی مادر جدا نگاه داشته می‌شود. این سد مکانیکی، همان پلاستنا است.
 - ۴- بنا به مکانیسم های خاص مولکولی، سلولهای T فعال شده و آگرسو مادری دچار آپیتوز می‌شوند.
 - ۵- جنین در حال رشد، پاسخگویی مادری را کاهش می‌دهد.
 - ۶- تنظیم ایمنی دقیق در سطح تماس مادر و جنین
- نظرات فوق، نشان دهنده عرضه آنتی ژنهای جنینی در طول بارداری است، ولیکن مکانیسم تنظیمی ویژه ای اثرات مثبت آلوژنسیه مادر - جنینی را به نفع بقاء و رشد جنین دریافت نموده و اثرات مخرب و ایمنوپاتولوژیک رخداد فوق توسط مکانیسم های ایمنولوژیکی و ساپرسور، حذف می‌گردد. در حقیقت، سیستم دفاعی مادر، بخوبی در مقابل اجزاء جنینی فعال شده و **نفوذ تنگتنگ با تشکیلات بارداری، می‌یابد.** در نتیجه، فاکتورهای رشد حاصله از فعالیت سیستم ایمنی مادر به نفع جنین برداشت گردیده و در هنگام اعمال اثرات ایمنولوژیکی و وقایع ازدیاد حساسیت، سلولهای ویژه و سیتوکاین های ساپرسور، بخش آسیب زای این تداخلات را حذف می‌نماید.

ایمنوبیولوژی اندومتر و وقایع بعد از جفت گیری:

نقش اصلی اندومتر در مراحل ابتدائی، پذیرش و تغذیه بلاستوسیست در حال تکامل و در مراحل بعدی تغذیه جنین می‌باشد. اتصال بلاستوسیست به اندومتر، مهمترین مرحله پذیرش و آغاز باروری است. در انسان، کموکاین معروف به نام اینترلوکین هشت، سیتوکاینی است که در فرآیندهای قبل از لانه‌گزینی اهمیت ویژه دارد. جالب است بدانیم که بلاستوسیست، با تولید IL8 در فاز اتصال به جدار اندومتر موجبات فراخوانی و مهاجرت سلولهای التهابی را به منطقه فراهم می‌آورد. گرانولوسیت ها و ماکروفاژ هجوم یافته و ارتشاح لکوسیتهی افزایش می‌یابد. بخصوص ماکروفاژهای اندومتر با تولید فاکتورهای محرک رشد کلنی Colony Stimulating Factor (CSF-1) عرضه مولکولهای چسبندگی مانند اینتگرین ها در سطح لکوسیتهای را افزایش داده و لانه‌گزینی بلاستوسیست و اتصال به اندومتر رحم تسهیل می‌گردد. سلولهای نوتروفیل با ترشح کلاژناز، متالوپروتیناز و پلاسمینوژن و سایر عوامل هضم‌کننده پروتئین، تغییرات عمده ای را در اندومتر رحم موجب می‌گردند. در فاز نفوذ یعنی حرکت تروفوبلاستها در اندومتر بارور این فرآیند ادامه داشته و جنین با عرضه آنتی ژنهای پدري بیگانه، زمینه را برای نفوذ هر چه بیشتر سلولهای التهابی و ایمنی مادر فراهم می‌آورد.

بمنظور پی بردن به چگونگی مکانیسم های فوق ، ذیلاً مهمترین فاکتورهای رویارویی مادر و جنین و مکانیسم های سورواپو بارداری را مرور می نماییم.

۱- عوامل مرتبط با تشکیلات بافتی - سلولی جنین:

الف - سیتوتروفوبلاستهای اکستراویلوس = دارای حداکثر غلظت آنتی ژن های MHC پدري- جنینی هستند. قدرت تهاجمی به بافت اندومتريال مادری داشته و در تحریک ایجاد واکنش دسیدوا نقش مهمی دارند. دسیدوا اندومتر رحم در دوران بارداری است. آنتی ژنهای پدري در سطح سیتوتروفوبلاستهای اکستراویلوس به داخل فضای ایمونولوژیک بافت رحمی رها گردیده و سلولهای مادری را تحریک می نمایند. در همین جاست که آنتی ژنهای آلوژنیک جنین با لنفوسیتهای مادری از طریق سلولهای عرضه کننده آنتی ژن یا سلولهای دندریتیک ، تداخل می یابد و پاسخ ایمنی مادر را بر می انگیزند.

شکل شماره ۱ و ۲ مقطع میکروسکوپی این بخش را بصورت شماتیک نشان می دهد.

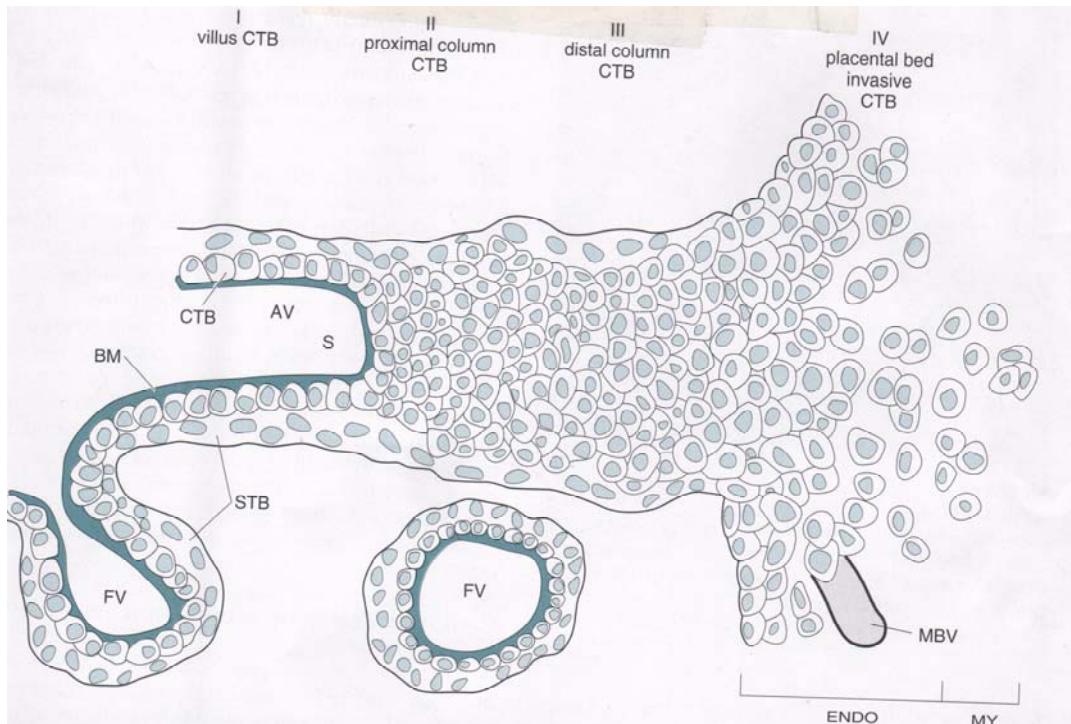
ب - اندوواسکولار سیتوتروفوبلاست = تروفوبلاستهای مهاجم، ابتدا به داخل اندومتريوم جایابی می گردند. استرومای اندومتريوم پر از سلولهای تروفوبلاست گردیده و در دوازدهمین روز بارداری انسان سلولهای اندوتلیال آرتريولها را مورد حمله قرار می دهند، با مکانیسم ویژه ای آنها را حذف نموده و جایگزین سلولهای اندوتلیال مادری می گردند. حتی به عضله صاف جدار عروق نیز دستیابی نموده و دیواره عروق را سنگفرش می نمایند و تا آنجا که امکان دارد، جداره آرتريول متسع می گردد. در این هنگام به دلیل تغییر خصوصیات ساختاری جدار رگ، دیگر به تحریکات وازوموتور مادری پاسخ نداده و توان انقباض عروقی حذف می گردد. بدین ترتیب فشار خون شریانی در این منطقه به ۴ میلی متر جیوه رسیده و این روند کمک به ورود هر چه بیشتر خون مادری به محوطه جفتی می گردد. سیرکولاسیون یوتروپلاستال Utero placental آغاز شده و ارتباط خون مادر و جنین پایدار می گردد. بنابراین لکوسیتهای در گردش خون مادری راه به این منطقه پیدا نموده و دسیدوا را غنی تر از تشکیلات صلاحیت دار مادری می نمایند. خون حامل مواد غذایی لازم و سایر فاکتورهای رشد برای جنین می گردد. جالب است بدانیم که روزانه دویست هزار سلول تروفوبلاست از این طریق وارد گردش خون مادری گردیده و به بافتهای مختلف مانند ریه، معده و حتی تیروئید مادر هجوم آورده می شود. بدین ترتیب بصورت سیستمیک نیز، مادر با تشکیلات جفتی پرآیم می گردد.

البته نگران نباشید، جنین و جفت، مورد حمله ایمونولوژیک و مخرب واقع نمی گردند. به مکانیسم های تنظیمی در

این زمینه اشاره می کنیم . شکل ضمیمه را ملاحظه فرمائید.

ج- سن سیتو تروفوبلاست ها:

به دلیل اهمیت ویژه این رده سلولی ، لازم است تا شرح مفصلی از خصوصیات آن داده شود .



شکل شماره ۱: گروه بندی دسته جات مختلف و انواع تروفوبلاستها نشان داده شده است. بخوبی مرز تهاجمی و تفکیک حضور انواع سیتوتروفوبلاستها مشخص شده است.

FV= floating villi, AV= anchoring villus, ENDO = endometrium, MY= myometrium, CTB= cytotrophoblast, STB= syncytiotrophoblast, MBV= maternal blood vessel, DEC= decidua, S= stroma, BM= basement membrane, COL= column.

خصوصیات ایمونوبیولوژیک سن سیتوتروفوبلاست ها:

لایه سن سیتوتروفوبلاست، تشکیلات چند هسته ای multinuclear پلاستما می باشند که بمنزله یک سپر حامل برای جنین عمل نموده و به عنوان سد مهمی در مقابل مکانیسم های افکتور ایمنی مادر بر علیه جنین رفتار می نماید. البته این تشکیلات برای توجیه مکانیسم های تحمل بافتهای جنین توسط مادر کافی نمی باشد. تصور این است که تشکیل لایه سن سی شیوم حاصل الحاق سلولهای سیتوتروفوبلاست است. از نظر تقسیم میتوز غیر فعال بوده و فقط توده پلاسمایی با هسته های متعدد می باشد. نمونه این بافت را فقط می توان در عضله قلب جستجو نمود.

سلولها، ظاهراً فاقد دیواره می باشند. این شاید به دلیل عملکرد فعال این لایه برای نقل و انتقال مواد، از جریان خون مادری به سمت جنین می باشد. این لایه ارتباط مستقیم با خون مادر و تمام عوامل ایمونولوژیک آن دارد. برای این بافت، نقش دیالیز بیولوژیک در نظر گرفته شده است. زیرا کنترل ورود و خروج مولکولهای مادر به جنین، بر عهده این بافت است. وجود مجاری پینوسیتیک متعدد در سن شیوم، موجب انتقال مواد غذایی و هر آنچه که به نفع جنین است، میگردد. عبور ایمن

گلوبولینهای مادری و فاکتورهای سلولی و مولکولی حافظه ای به سمت جنین، توسط این بافت انجام می گیرد. به عنوان مثال، بافت سن سیوم برای بخش FC (زنجیره سنگین) آنتی بادی از کلاس IgG، گیرنده دارد. در زمان نزدیک به تولد نوزاد، غلظت IgG جنین و مادر، کاملاً هم اندازه یکدیگر می باشد. شبکه گلژی پیشرفته، رتیکولوم آندوپلاسمیک صاف و خشن و میتوکندری فراوان و چربی فوق العاده، امکان انجام فعالیتهای بسیاری را در نقل و انتقال مواد، به این بافت می دهد. در ضمن سن سیوم بافت شدیداً فعال از حیث متابولیک می باشد. سنتز و تولید پروتئین های مختلف و هورمون ها از جمله وظایف خاص این بافت می باشد.

وسعت ۲۵ متر مربعی این بافت، می تواند بهترین استتار ایمنولوژیک برای جنین باشد. بدین وسیله با رهایی یافتن از مکانیسم های سیتوتوکسیک مادر، شرایط ایده آل برای رشد جنین فراهم می آید.

۱- سلولهای هاف باور (Haf bauer) :

سلولهای هاف باور، با تشابهات ساختاری با ماکروفاژها که با نام سلولهای شبه ماکروفاژی معرفی می گردند در فضای جنینی پلاستنا و در ویلوسهای کوریونیک مستقرند. آنها در بافت استرومال که عروق جنینی را در ویلوس کور احاطه نموده است جای دارند. منشاء جنینی این سلول ها به اثبات رسیده است و در مراحل اولیه و زودرس باروری حاضرند. آنها نه تنها در حفظ تعادل دینامیک در ویلوس های جنینی نقش دارند بلکه بطور فعال، توان فاگوسیتیک بالایی را از خود نشان می دهند. همچنین در توسعه و گسترش پلاستنا نیز نقش دارند. از حیث فیزیولوژیک و ایمنولوژیک، یافته های بیشتری در دست مطالعه می باشد.

۲- تشکیلات لنفاوی و اجزاء سلولی مادری:

بافت رحمی در دهمین روز تولد نوزاد مؤنث، شروع به صلاحیت دار شدن می نماید. بدینصورت که سلولهای سومین جمعیت لنفوسیتی یا Third population of lymph که بنام LGL یا Large Granular Lymph معروفند و حامل مارکر LGL-1 و CD_{56}^{+} هستند، مهاجرت خود را به درون بافت اندومتر رحمی آغاز می کنند. آنها در لابلای سلولهای غددی اندومتریال، جایابی گردیده و بصورت اجزاء دائم و مستقر در بافت غددی رحم، تثبیت می گردند. Granulated Metrial Gland cell نام مناسب و ایده آل برای این سلولهاست. آنها نقش بسیار مهمی در وقایع ایمنولوژیک سیکل استروس دارند. در هنگام باروری این سلولها تحت عنوان Uterine NK cell (uterine Natural Killer cell) نقش مهمی را در بقاء باروری ایفا می کنند. در حین اینکه برای تروفوبلاست مهاجم، نقش مہاری و تنظیم کنندگی دارند. در هنگام نیاز، مثلاً عفونت و یا اختلال ایمنولوژیک، جنین را محافظت می کنند. این سلولها با ترشح ECM یا Extra Cellular Matria، زمینه را برای تهاجم تروفوبلاستها فراهم می کنند. توان بالایی برای تداخل با آنتی ژنهای غیر کلاسیک MHC یعنی گروه IB داشته که در مورد آنها بزودی، مطلب آورده خواهد شد. یکی از مهمترین رگولاتوری تنظیم ایمنی در رحم و مجاورت جنین، سیتوکاین بنام TGF-B (Transforming Growth Factor) می باشد. این سیتوکاین مسئول مهار پاسخ های ایمنی مخرب مادر بر علیه آنتی ژنهای جنین می باشد. سلولهای LGL/NK رحمی، این توان را دارند که با تولید TGF-B، پاسخهای سیتوتوکسیک مادری بر علیه تروفوبلاست مهاجم و با نتیجه جنین را به حداقل رسانده و مانع اهداف تخریبی سیستم ایمنی مادر می گردد. در اینجا به ذکر یکی از مهمترین نکته های ایمنولوژیک ارتباط مادر و جنین می پردازیم و آن هم نفوذ و ظهور سلولهای ایمنی مادر از ابتدای باروری است. لنفوسیت های مادر در شروع بارداری از گردش خون و از تشکیلات لنفاوی لگنی خارج گردیده و برای شناسائی آنتی ژنهای جنین، نفوذ می یابند.

آنتی ژنهای جنینی- پدري که بزودي در مورد آنها صحبت خواهد شد. از اولين لحظات لانه گزینی، به عنوان عامل محرک فراخوانی این سلولها، مطرح می باشد - یعنی از این سلولهای لنفاوی آورده می شود که شامل:

الف- لنفوسیت های T مادری - با عملکرد معروف کمک کنندگی یا همان T-hepler، اساس تشخیص ایمنونولوژیک آنتی ژنها را تشکیل می دهند. در اینجا پروفایل سایتوکائینی و اثر بخشی کمک لنفوسیتی از نوع دوم بوده و اصطلاحاً T_H های نوع دوم یا (Th_2)، وارد چرخه دفاعی می گردند. سایتوکائین های حاصله عبارتند از: IL_4 ، IL_6 ، IL_{10} و می باشد. قطعاً حضور این نوع پاسخ دفاعی که مطابق با اصول ایمنی هومورال (با واسطه آنتی بادی) میباشد، درجات کمتری از سایتوتوکسیسیته و تخریب هدف را بدنبال دارد. بنابراین طبیعت پاسخ ایمنی بر علیه آنتی ژنهای جنین، ماهیتی غیر راکتیو و غیر تخریبی دارد. شکل شماره ۳- بخوبی در مورد مکانیسمهای ایمنی بر علیه جنین، مطالبی را مطرح می نماید.

ب - لنفوسیت های B - قطعاً در صورت راه اندازی واکنش ایمنی با واسطه آنتی بادی، حضور لنفوسیت های B و تمایز آنها به سمت تولید پلاسماسل ها و ترشح آنتی بادی دور از ذهن نمی باشد. آنتی بادیهای از کلاس IgG، عمده ترین فراورده های آنان می باشند. آنها آلوانتی بادیهای مادری بر علیه آنتی ژنهای جنینی هستند.

ج - لنفوسیت های $T_8 \gamma^+$ که گروه با فعالیت و شناسائی نسبتاً غیر اختصاصی از T لنفوسیتها هستند و قبلاً در مباحث علوم پایه، با آنها آشنا شده ایم. با شناسائی پروتئین های شوک گرمایی یا (HSPs) Heat Shock Proteins که حاصل روند تهاجمی تروفوبلاستها از داخل بافت اندومتر رحم است، نقش تنظیمی عمده ای را به عهده دارند این سلولها از گروه سلولهای غیر آدپتیو ایمنی می باشند که پلی اسپسیفیک (Poly Specific) می شناسند و بطور غیر اختصاصی عملکرد سایتوتوکسیک دارند. نقش این سلولها در کنترل تهاجم تروفوبلاستی کاملاً به اثبات رسیده است.

د- ماکروفاژهای دسیدوآیی:

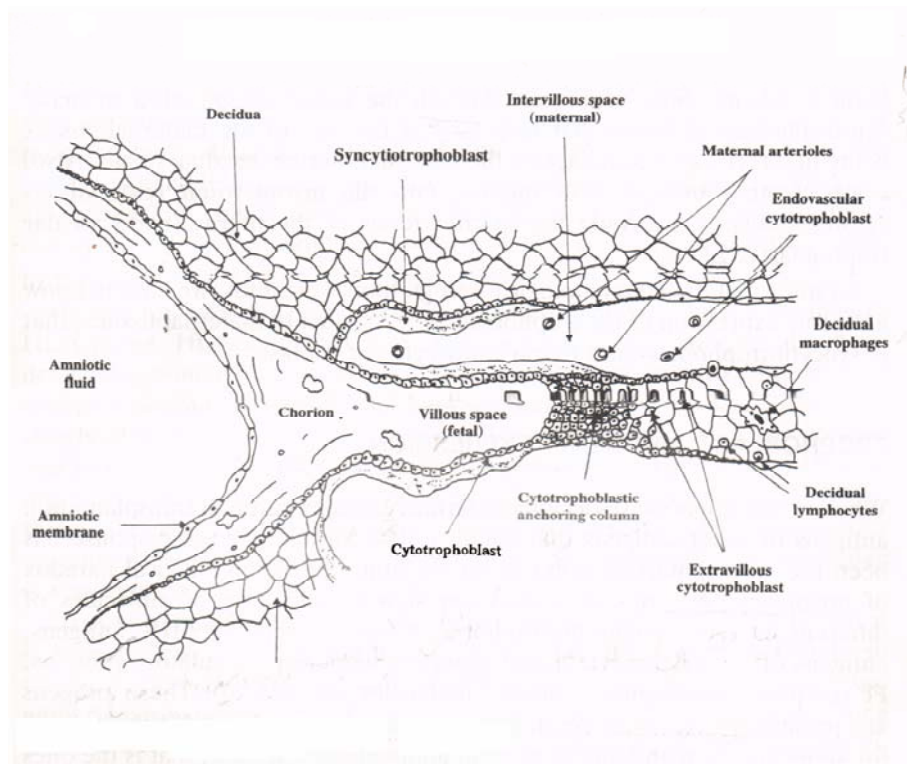
شکل شماره ۲ جایگاه بافتی ماکروفاژهای دسیدوآیی را نشان می دهد، این سلولها در شرایط غیر باروری هم نقش ویژه دارند. عملکرد فاگوسیتیک آنها در کنار بلع و آماده سازی آنتی ژن بسیار مهم است. سلولی از گروه غیر آدپتیو پاسخ های ایمنی می باشد. نقش مهمی در برقراری و تنظیم اجزاء بافتی در سیکل استروس دارد. در اندومتر بارور، عمل پاکسازی و باکتریسیدال خود را به خوبی انجام رسانده و در همراهی با ایمنی اختصاصی آلونژیک مادری بر علیه جنین فعال است. جالب است بدانیم که از اولین لحظات لانه گزینی، به عنوان منبع خوبی از کموکائین ها، در فاز اتصال و رشد بلاستوسیست، عمل می نماید. در برانگیختن واکنش دسیدوآیی نقش مهمی دارد. در انتهای ترم با مهاجرت ماکروفاژهای دسیدوآیی مادری به بافت سرویکس، زمینه را برای آماده سازی سرویکس برای زایمان، فراهم می سازد. در تشکیلات زیر اپی تلیالی سرویکس، با تولید کموکائین، سلولهای التهابی را فراخوانده و با تشویق به ترشح آنزیمهای پروتئولیتیک، بافت ماتریکس بدون سلول این منطقه را برای دیلاتاسیون آماده می سازد. تشکیلات Extra cellular Matrix سرویکس از رشته های الاستین، کلاژن و فیبرونکتین غنی شده است، آنزیمهای فوق با در هم کوبیدن اجزاء ساختاری فوق، رل مهمی در مکانیسم های آغاز زایمان دارند.

ه- سایر سلولهای مادری:

شامل نوتروفیل ها که افزایش قبل از لانه گزینی آنها در محل اتصال بلاستوسیست به اندومتر شگفت انگیز است و مجدداً در انتهای ترم، کمک به روند و پیشبرد و زایمان می نماید.

ماست سل های رحمی که البته افزایش آنها در مراحل اولیه لانه گزینی، به نفع بارداری نمی باشد ولیکن توسعه آنها در طول باروری و فراورده های ترشحات التهابی آنها در حفظ تونوس رحم بسیار اهمیت دارد.

در اینجا موضوع درسامه را با معرفی و شرح آنتی ژنهای فتال ادامه می دهیم:



شکل شماره ۲: تداخل و رویایی فتوماترنال در کنار تشکیلات سلولی دسیدوا نشان دهنده تماس جفت با بافتهای رحمی است.

آنتی ژنهای جنینی مؤثر در طول بارداری:

تروفوبلاستها، با محتوای ژنتیکی مشابه با جنین، آئینه های آنتی ژنیک جنین در مواجهه یا سلولهای سیستم ایمنی مادر هستند. می توان اذعان داشت که سرآغاز تحریک و راه اندازی واکنشهای دفاعی مادر در مقابل جنین، اکسپرنشن متعادل و غیر آسیب زا از تشکیلات آنتی ژنیک جنین در سطح تروفوبلاستهای باشد. در اینجا سعی می گردد، گروه بندی اساسی و پر اهمیت آنتی ژنها مورد بحث قرار گیرد:

الف - آنتی ژنهای غیر کلاسیک سیستم سازگاری سنجی:

هنوز کاملاً مشخص نیست که آنتی ژنهای کلاسیک بخصوص کلاس یک ، اکسپرنشن کامل در سطح تروفوبلاستها دارد. اکستراویلوس تروفوبلاستها، اصلی ترین جمعیت در عرضه آنتی ژن های MHC می باشند. (Major Histo compatibility complex). در ترمستراول نشانه هایی دال بر عرضه این آنتی ژنها و تحریک سیستم ایمنی مادر وجود دارد. ولیکن آنچه که کاملاً مستدل و نشانه دار است حضور آنتی ژنهای غیر کلاسیک است که در حالت عادی در سطح سلولهای بالغ و بافتی در بدن وجود ندارد. شاید آنچه که باعث شده ، نتوان اکسپرنشن MHC کلاسیک را به اثبات رسانده، جمعیت در هم پیچیده و نفوذ یافته از سلولهای مادری است که عملیات آزمایشگاهی مرتبط با ارزیابی نحوه اکسپرنشن MHC را دچار مشکل نموده است. ولیکن بدلیل عدم حضور آنتی ژنهای غیر کلاسیک در نواحی دیگر بدن، میتوان بر اهمیت این آنتی ژنها در سطح سلول های تروفوبلاست، صحه گذاشت.

اصلی ترین این آنتی ژنها، فراورده های لکوس HLA-G ، HLA-E و HLA-F می باشد.

(F=Fetal ، E= Embryonic ، G=Gestation) - با اجزاء ژنتیکی این آنتی ژنها در مبحث MHC آشنا شدیم. این مجموعه ها بخصوص HCA-G ، پلی مورفیسم مختصری دارند.

البته اخیراً، تعداد آلهای این لکوس را روبه افزایش گزارش می دهند. HCA-G در سطح تروفوبلاستها عرضه فراوان دارد. به عنوان یک رگولاتور پاسخهای ایمنی مادری عمل می کند. سلولهای NK ، LGL در صورت مجاورت با آنها، تولید فراورده های تنظیمی مانند TGF-B می نمایند. به تازگی در مورد نقش پلی مورفیک HLA-G به عنوان یک ایمنوژن نیز مطالبی عنوان شده است.

ب- آنتی ژنهای مینور سیستم سازگاری سنجی:

این آنتی ژنها را با عنوان TLX-Ag یا Trophoblastic Lymphocytic Cross Reactive Antigen معرفی می نمایند.

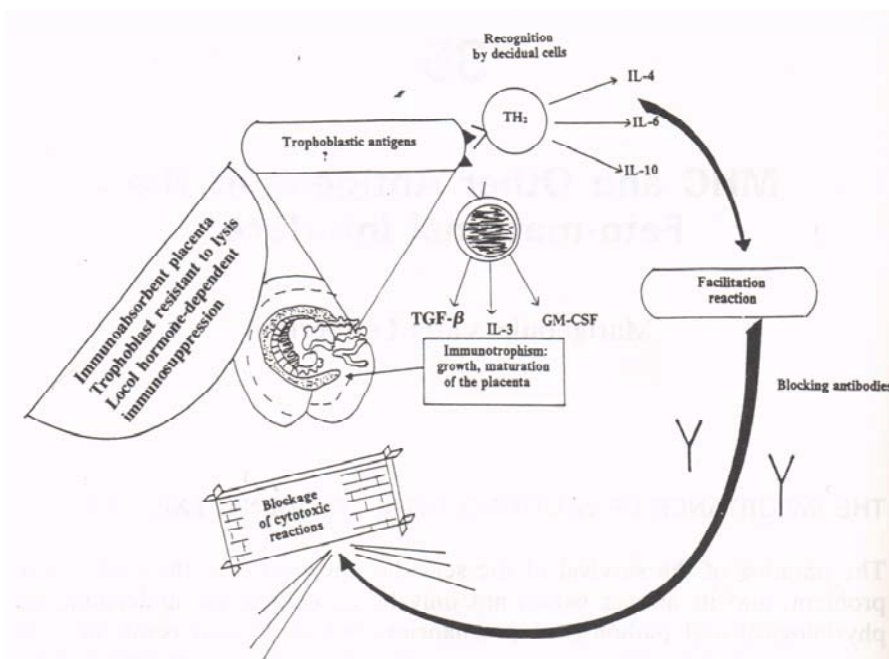
زیرا هم در سطح سلولهای لنفوئیدی در سراسر بدن وهم در سطح تروفوبلاستها حاضرند شامل مارکر CD59 که یک رگولاتور مجموعه تهاجمی سیستم کمپلمان است. این مارکر جلوی عملکرد سیتولیتیک MAC (Membran Attack Complex) را می گیرد.

مارکر بعدی CD46 و CD55 می باشد که هر دو در کنترل C₃ کنورتاز مسیر کمپلمان نقش تنظیمی و مهاري پر اهمیتی دارند. بنابر این تشکیلات سلولی جفت مجهز به مارکرهای تنظیمی کمپلمان می باشند. زیرا خطر فیکس شدن کمپلمان به دنبال اتصال آنتی بادی مادری در سطح سلولهای تروفوبلاستی وجود دارد و این مارکرها در تنظیم فرایند منجر به تخریب سنجی، نقش مهمی را دارند. ولیکن جالب است بدانیم که این اجزاء مینور MHC ، از پلی مورفیسم بالایی برخوردارند ، بنابراین به عنوان آلو آنتی ژن قوی نیز معرفی می گردند و در تحریک سیستم ایمنی مادر نقش بسیار مهمی را دارند. فقدان آلو آنتی ژنهای فوق، البته در سطوح حفاظتی ضد فعالیت کمپلمان می تواند عارضه Early Fetal Loss را به همراه داشته باشد. سایر آنتی ژنهای جنینی:

تاکنون حدود ۸۰ نمونه از آنتی ژنهای جنینی کشف گردیده است. پاره ای از آنها پلی مورفیسم داشته و اهمیت بسیاری نیز در سقط های مکرر خود انگیز دارند. مانند R80k که آنتی ژنی است که آقای دکتر رضایی از دانشمندان ایرانی آنرا کشف کرده اند و ۸۰ کیلو دالتون ، وزن مولکولی دارد.

از دیگر مولکولهای عرضه شده در سطح تروفوبلاستی بخصوص تروفوبلاستهای اندوواسکولار، می توان به پروتئین آنکسین Annexin اشاره نمود که متعلق به فامیل Annexins می باشد. آنکسین موجود در سطح تروفوبلاستها از نوع پنجم و دوم این خانواده می باشد. این پروتئین در حضور کلسیم به فسفولیپید متصل می شود و خاصیت ضد انعقادی دارد. در شرایط ویژه عروقی جفت و با وجود فشار شریانی مختصر در این منطقه حضور این ماده موجب جلوگیری از انعقاد و مهار وقایع ایسکمیک می گردد.

در مبتلایان به سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی، ساختارهای عملکردی آنکسین توسط IgG تولید شده بر علیه آنها، پوشیده شده و روند انعقاد خون شدت می یابد. بطوریکه مبتلایان در طول بارداری با وقایعی همچون سقط مکرر، زایمان زودرس و یا تولد نوزادان مبتلا به Complete Congenital Heart Block روبرو هستند. این ضایعات همگی به علت اشکالات انعقادی در جفت و با نتیجه ظهور ضایعات مرتبط با انفارکتوس بافت می باشد.



شکل شماره ۳: مکانیسم های ایمنولوژیک و ارتباطات سایتوکاینی ، امکان برقراری تماس بین مادر و جنین را فراهم می کند.

پاسخهای ایمنی مادر در مقابل آلوآنتی ژنهای جنینی - پدري:

حضور آلوآنتی بادیهای ضد آنتی ژنهای جنینی - پدري در سرم خون زنان باردار و افزایش غلظت و تنوع آنها در بارداریهای مکرر و موفق نشان دهنده نحوه ایمنی زایی آنتی ژنهای جنینی- پدري است. سرم زنان واجد آن می تواند در لوله آزمایش لنفوسیت های پدري را مورد حمله سایتوتوکسیک با واسطه کمپلمان قرار دهد. که البته این فرایند در بخشی از ایمنی اختصاصی مادر بر علیه جنین تحت عنوان ایمنوتروفیسم بیان می شود. منظور این است که مادر بر علیه جنینی به دفاع هومورال می پردازد. ادامه این روند، تولید آنتی بادی و هجوم آن به تشکیلات جفت است و از آنجائیکه آنتی بادیها به غلظت فراوان و همسان با خون مادری در جفت تجمع می یابند، امکانات برای انتقال آنها به جنین فراهم می آید. البته نه به عنوان یک پاسخ مخرب و آسیب زا بلکه بصورت آبخاری از مجموعه های مختلف IgG که به بهانه تداخل با تشکیلات جنین از جفت عبور می کند. زیرا می دانیم آنتی بادیها کراس راکشن بسیاری با یکدیگر داشته و در عین آلوآراکتیو بودن می توانند هتروآراکتیو هم باشند. بخشهای آسیب پذیر و آسیب زای سیستم ایمنی مادر در این مرحله توسط سیتوکاین های رگولاتور و نیز سلولهای تنظیمی مانند LGL/NK تحت عنوان ایمنودیس تروفیسم Immunodistrophism ، جنین را از صدمات ایمنوپاتولوژیک، مصون وامن نگه می دارد. امکان حضور هر سلول سایتوتوکسیک مانند لنفوسیت های T با مارکر CD_8^+ را نیز به خطر انداخته و مانع اهداف سایتوتوکسیک آنها می شوند. بدین ترتیب جنین با استفاده از فاکتورهای رشد ایمنولوژیک مادری که بدلیل آلوآراکتیویته به آن منطقه هجوم آورده، رشد می کند و تشکیلات جفت نیز گسترش می یابد و برای اهتزاز خطرات ایمنوپاتولوژیک مکانیسم های رگولاتور دقیق و بجاء، جفت و جنین را حفاظت می نماید.

شکل شماره ۳ بخوبی مکانیسم های ایمونولوژیک بر علیه تشکیلات جنین را نشان می دهد. این نکته قابل تأکید است که هر عاملی که سبب اختلال در عرضه آلوآنتی ژنهای پدری در سطح سیتوتروفوبلاستها گردد، می تواند موجب بروز و اختلالات بسیاری در ایمونوفیزیولوژی بارداری گردد. به عنوان مثال فقدان آلوآنتی ژنیه که اصلی ترین آن اشتراک در هاپلوتیپ های MHC می باشد. توانائی ایمونولوژیک مادر را سرکوب می نماید. بدین صورت که عدم وجود ناسازگاری در MHC بخصوص در زوج هایی که بدنبال ازدواج های نزدیک فامیلی، تصمیم به باروری می گیرند، منجر به عدم تحریک سیستم این مادر میگردد و بالتیجه فقدان فاکتورهای رشد، زمینه را برای عوارض بسیاری منجمله Intra Uterus Growth Retardation فراهم می آورد.

از طرف دیگر در صورت بروز ناهنجار و افزایش یافته از مارکرهای آلوژنیک مانند آنتی ژنهای سازگار نسجی کلاس I و II و شدت پلی مورفیسیم، امکان بروز وقایع رد پیوند و مکانیسم ها تخریبی جفت و جنین بصورت سقط های مکرر عاداتی وجود دارد. Reucrrant Spontaneous Abortion لازم به توضیح است که دخالت ویروسها، برخی توکسین ها و عوامل ناشناخته می تواند مکانیسم های پس زدن جفت و جنین را شدت بخشد.

* Tristram G. Par slow; Daniel P .Stites "Medical Immunology" 2001, Tenth edition, Lang Medical Book / MC Graw- Hill . Pages: 548-568

*مصفا- نریمان، زرنانی- امیرحسن، زهیر- محمدحسن " ایمونولوژی حاملگی طبیعی " سال ۱۳۸۲ - چاپ اول- انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. تمامی صفحات

*Paul travers " Immunology in Health and disease :. 2005 4th edition . Black Well Scientific publication, Page : chapter 11/1122