

"به نام خدا"

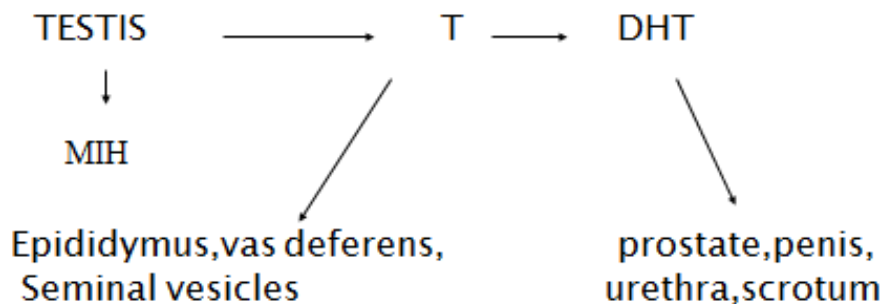
اساساً تفاوت خلقت زن و مرد از چند H و OH منشا میگیرد. چون این هورمون ها هستند که تعیین کننده ی جنسیت اند. سیستم جنسی تمایل دارد به سمت زن شدن پیش برود حتی اگر فرد از لحاظ کروموزومی مرد باشد (XY) مگر اینکه تستوسترون وجود داشته باشد که بر گیرنده های خودش اثر بگذارد و فرد را مذکر کند. به همین علت اختلالات جنسی در مردان بیشتر است چون تستوسترون باید در زمانهای مختلف در بدن یک مرد وجود داشته باشد و بر گیرنده هایش اثر کند تا فرد مغز مردانه، سیستم genital و صفات ثانویه جنسی مردانه داشته باشد

وجود تستوسترون به منطقه ای روی کروموزوم Y برمیگردد به نام SDR Sex Determining Region. این منطقه شامل چند ژن است. که تستیس را کد می کنند. پس وجود کروموزوم Y و سالم بودن آن برای مرد شدن الزامی است. کسانی هستند که با وجود داشتن کروموزوم Y بعلت سالم نبودن SDR فنوتیپی مشابه XO ها دارند.

این ژن باعث میشود گنادی که بطور بالقوه توانایی تبدیل شدن به تخمدان یا تستیس را دارد به سمت تستیس حرکت کند. علاوه بر این باعث می شود Germ cell هایی که مهاجرت میکنند اسپرم ها را بسازند، سلول های اولیه بصورت سلول های سرتولی درآیند. و در بافت اینترستیشیال هم سلولهای لیدیگ تمایز یابند. سلول های لیدیگ سپس تحت تاثیر گنادوتروپین ها شروع به ترشح تستوسترون می کنند. اولین هورمونی که بر سلولهای لیدیگ اثر می گذارد hCG است که از جفت ترشح میشود (سه ماهه ی اول بارداری) و در سه ماهه ی دوم و سوم بارداری جای خود را به LH و FSH میدهد. تستیس ها همزمان با ترشح تستوسترون شروع به ترشح Mullerian Inhibitory Factor (MIF) نیز می کنند که باعث تشکیل نشدن رحم و تخمدان می شود و مجاری مولرین به وازدفران، اپی دیدیم و سمینال وزیکل تمایز می یابند. سپس تستوسترون تحت تاثیر 5 آلفا هیدروکورتاز به دهیدروتستوسترون (DHT) تبدیل میشود و باعث تشکیل urethra, scrotum, penis و prostate می شود.

Development of male reproductive system

Genetic cascade initiated by SRY (sex related gene on Y chromosome) results in development of testes



بعد از تولد بچه تمام سیستم جنسی خاموش شده و تا بلوغ غیرفعال است. بنابراین در این مدت تفاوتی بین دختر و پسر نیست و هورمون ها یکنواخت هستند.

The male reproductive system regulates:

- sex differentiation,
- virilization,
- the hormonal changes that accompany puberty, spermatogenesis and fertility.



Testosterone functions:

- 1) During puberty:
 - Promotes somatic growth
 - The development of secondary sex characteristics.
- 2) In adults:
 - necessary for spermatogenesis,
 - stimulation of libido,
 - normal sexual function,
 - Maintenance of muscle and bone mass.

مراحل بلوغ در جنس مذکر (Normal Male Pubertal Development):

❖ **Adrenarache**: شروع در سن 6 تا 8 سالگی (هاریسون) اما در واقع 9 سالگی. باعث بوجود آمدن موهای axillary و pubic می شود. (هم در دختران و هم در پسران) و همچنین، جوش های ریز صورت و چرب شدن پوست در پسران از دیگر علائم آن است. نکته: همانطور که میدانید آدرنال یکی منشا تولید آندروژن یا همان هورمون مردانه در مذکر و تنها منبع آندروژن در مونث است. نکته: مرحله ی آدرنارک مساوی با بلوغ نیست.

بلوغ دختران با thelarche (جوانه زدن breast) و یا در دخترهای خیلی لاغر با pubarche شدید (رشد بسیار زیاد موهای پوبیک) آغاز می شود.

❖ **Testicular enlargement**: شروع بلوغ در پسران از حدود 12 سالگیست و با بزرگ شدن تستیس ها (stage 1) و تغییر پوست آن به شکل تیره تر شدن و خط دار شدن پوست (stage 2) بروز می یابد. سپس گلنس ظاهر میشود (stage 3) و در stage 4 و 5 رشد آن کامل می شود. (نکته: نیازی به یادگیری دقیق stage ها نیست).

پروسه ی بلوغ در پسران طولانی تر از دخترهاست و همین باعث تفاوت قدی 4 تا 5 سانتی متر در دختران و پسران می شود. نکته: امروزه 15٪ دختران دچار early puberty میشوند که با premature puberty تفاوت دارد. در early puberty سن شروع همان 8 تا 9 سالگی است اما rapidly progressive است یعنی دختر خیلی زود از مرحله ی thelarche به menarche (اولین menstruation) می رسد، بنابراین فرصت قد کشیدن هم کوتاه تر می شود.

اما premature puberty به معنی بلوغ زودرس، یعنی سن شروع بلوغ زودتر از حالت عادی باشد.

❖ **Secondary sexual characteristics**: تغییر در موهای بدن، تغییر صدا، بلند شدن قد

❖ **Epiphyseal closure**: توسط هورمون های جنسی و توقف رشد قد.

رشد موی صورت و مخصوصا موی روی سینه به تشخیص اینکه فرد در مراحل آخر بلوغ است کمک می کند و این نشاندهنده ی بسته شدن صفحات رشد اپی فیزی است. بعد از این مرحله رشد قدی بسیار کم است.

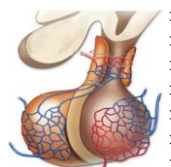
تمام این پروسه ها تحت تاثیر GnRH ای رخ میدهد که در سن 12 سالگی از خواب برخاسته است. حال این که چه چیزی باعث از خواب برخاستن این هورمون می شود کاملا مشخص نیست اما احتمالا با وزن بدن و هورمون لپتین ارتباط دارد. برخی هم معتقدند که اطلاعات تصویری کودکان باعث بلوغ است. مثل سریالها (از نوع بد!!)، موبایل، اینترنت (چون با یک کلیک ممکن است تصویری را ببینند که بعضی مسائل را زودتر متوجه شوند) و بعضا غذاها هم عامل شناخته شده اند.

اگر پالس های GnRH تا 14 سالگی شروع نشوند بلوغ دیررس رخ داده است، و اگر زودتر از 9 سالگی شروع شود به آن بلوغ زودرس می گویند.

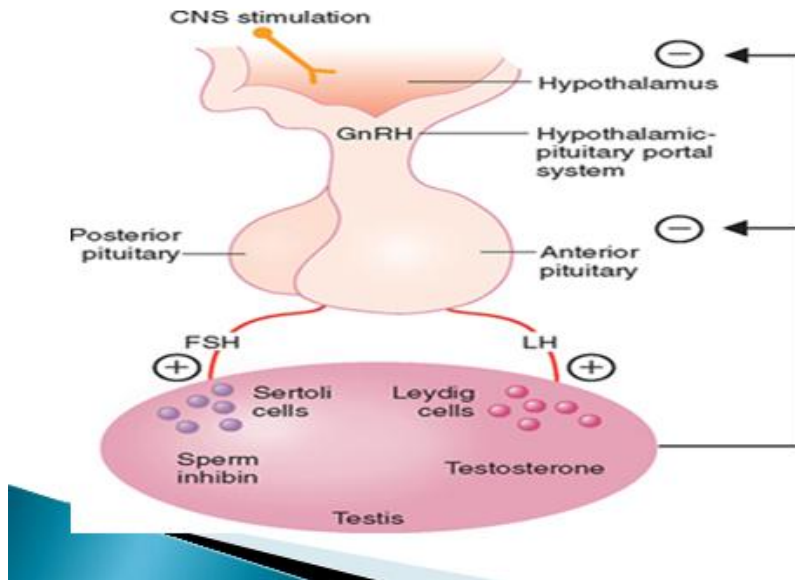
همزمان با زیاد شدن GnRH, LH و FSH هم شروع به ترشح می کنند.

نکته: GnRH باید حتما به صورت پالسی ترشح شود (هر 2 ساعت) و گرنه مهاری عمل کرده و اثر عکس دارد مثل کاری که با هورمون

دکاپیتاید انجام می دهیم. یعنی GnRH را در دخترانی که دچار بلوغ زودرس شده اند به شکل continues تجویز میکنیم تا LH و FSH مهار شود و سن قد کشیدن او افزایش یابد.



پس از ترشح LH به رسپتورهای خودش روی تستیس متصل شده و باعث ترشح تستوسترون می شود. تستوسترون به دهیدروتستوسترون (DHT) تبدیل شده و هر دوی این هورمون ها اثر فیدبک منفی روی هیپوفیز و هیپوتالاموس دارند. رسپتورهای FSH هم روی سلول های سرتولی اثر دارند و تولید اسپرم را تحریک می کنند. سرتولی ها همچنین inhibin ترشح می کنند که اثر فیدبک منفی بر ترشح FSH دارد.



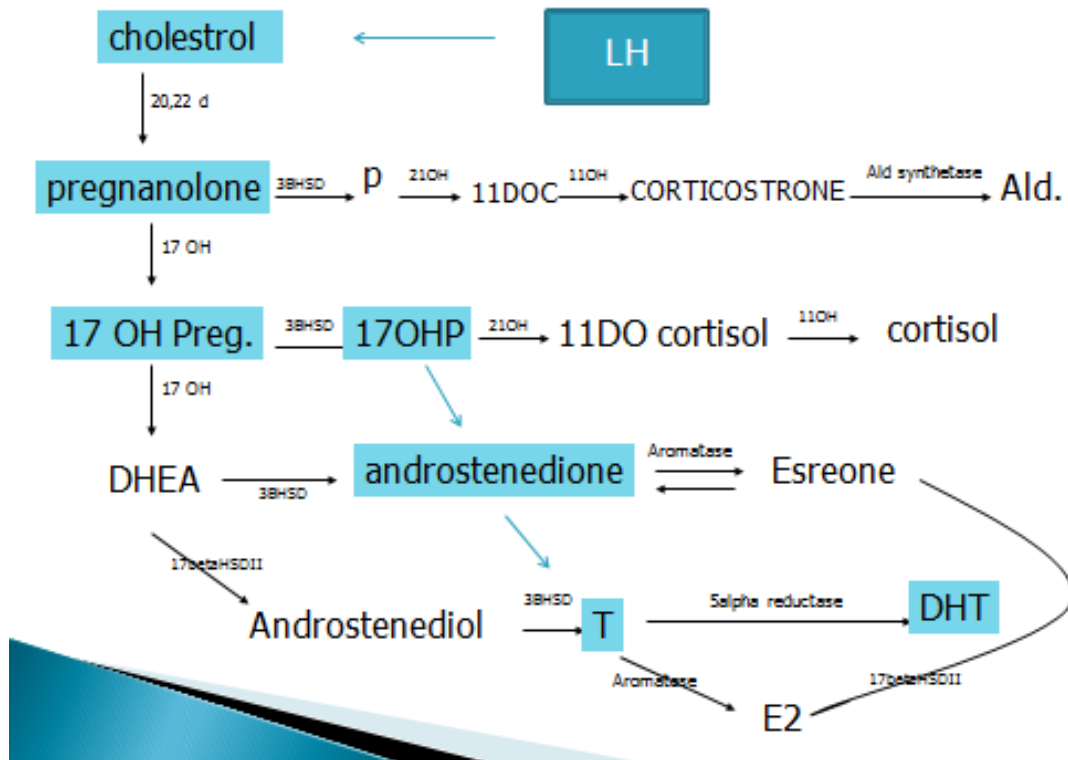
Androgen synthesis:

ابتدا به شکل صفحه ی بعد نگاهی بیاندازید. خیلی مهم است!
راهنمای شکل:

20,22 d :E2 (یک هورمون زنانه ی ضعیف)

Androstenedione: یک آندروژن واسطه ای که توسط آروماتاز به Esreon تبدیل می شود.

- همانطور که میدانید مسیر کورتیزول و آلدوسترون در آدرنال، هورمون های جنسی در تستیس و تخمدان، و آندروژن در هر دو انجام میگردد. پس گیج نشوید. بحث ما در اینجا فقط هورمون های جنسی و آندروژن است.
- پیش ساز تمام هورمون های استروئیدی در آدرنال و تستیس و تخمدان کلسترول است. شروع این فرآیند در آدرنال برعهده ی ACTH و در گنادها با LH است.
- قسمت تولید آلدوسترون تنها در لایه ی گلوبولوزا و مسیر تولید کورتیزول فقط در لایه ی فاسیکولاتای آدرنال انجام می شود.
- 2 مسیر برای ساخته شدن هورمون ها در تستیس وجود دارد که مسیر دوم با فلش های آبی رنگ در شکل نشان داده شده است.
- DHEA (Dehydroepiandrosterone) پیش ساز تمام هورمون های مردانه و زنانه است و برخلاف سیستم ژنیتال که تمایل به مونث شدن دارد در سیستم هورمونی همیشه ابتدا آندروژن ساخته می شود و سپس به استروژن تبدیل می شود.
- بلوک هر قسمت از مسیر براساس هورمونی که تولید نمی شود و پیش سازهایی که زیاد می شوند علائم خاص خود را دارد.



نکته مهم: هورمونهای مردانه براساس قدرت چسبندگی به رسپتورها: (1) دهیدروتستوسترون و (2) تستوسترون با اینکه DHEA و آندروستندیون هم هورمون مردانه محسوب می شوند و در آزمایش های هیرسوتیسم هم مقادیر این دو هورمون مهم است اما اینها بعد از تبدیل به تستوسترون میتوانند به رسپتورها متصل شوند.

نکته: تبدیل تستوسترون به DHT در خون و یا در سلول های هدف انجام می شود.

شاید عجیب به نظر برسد اما میزان تستوسترون در آقایانی که موی بدن و سینه اش زیاد است با آقایانی که ریش در نمی آورد تفاوت زیادی ندارد. عمده تفاوت در رسپتورها یا آنزیم های مبداء است. زمانی که تستوسترون به موهای ناحیه سر میرسد، در سلول های مقصد (در اینجا فولیکول مو) توسط آنزیم 5 آلفا ردوکتاز (5αR) به دهیدروتستوسترون تبدیل شده باعث ریزش موها میشود که در آقایان hair loss و در خانم ها androgen pattern hair loss گفته میشود (موهای جلوی سر میریزد).

علت عدم ریزش مو با این الگو در برخی آقایان این است که تستوسترون در سلول مقصد به استروژن تبدیل میشود. پس با میزان تستوسترون برابر یک نفر ریزش مو دارد و یک نفر ندارد.

95% تستوسترون یک آقا از تستیس (3 تا 10 میلی گرم) و مقدار بسیار کمی از آدرنال (حدود نیم میلی گرم) ترشح می شود.

همچنین مقدار بسیار کمی DHT از تستیس تولید میشود ولی قسمت اعظم آن در گردش خون و سلول های مقصد از تستوسترون بوجود می آید.

انتقال تستوسترون در خون:

(a) 60% توسط آلبومین

(b) 37% توسط Testosterone binding globulin (TBG).

(c) 3 تا 5% بصورت free testosterone

✓ TBG علاوه بر تستوسترون استروژن را هم حمل میکند

✓ تفاوت هورمون های استروئیدی با دیگر هورمون ها در این است که حتماً به یک carrier protein نیاز دارند.

برخلاف هورمون های تیروئیدی که فقط free T4 نقش اصلی را ایفا می کرد در اینجا:

bioavailable testosterone مساوی است با free+ albumin binding (چون خیلی سریع از آلبومین جدا شده وارد سلول

می شود).



یکی از علل کاهش TBG, obesity است. در این حالت با اینکه Total testosterone (TT) پایین می آید، اما جزء bioavailable normal است و فقط جزء متصل شونده به گلوبولین کم شده است. پس: $TT \downarrow$ TBG \downarrow free and Alb normal

عکس این حالت در افراد مسن اتفاق می افتد. که ممکن است total T normal باشد اما چون جزء bind شونده ش زیاد شده مقدار bioavailable کم میشود در نتیجه potency فرد کم می شود. پس: TT normal TBG \uparrow free and Alb \downarrow

نکته: تستوسترون مثل دیگر هورمون ها نیست که تا آزمایشی را دیدیم بتوانیم درباره ی کم بودنش اظهار نظر کنیم چون باید کم بودنش حتما با علائم بالینی و فنوتیپ همراه باشد.

مقادیر TBG و total قابل اندازه گیری است اما free را باید از راه محاسبه بدست آورد. فرمول سختی دارد که در برخی سایت ها موجود است. اما خیلی دقیق نیست و تنها در صورتی که همراه با افزایش LH و FSH باشد ارزش دارد و وگرنه ارزشی ندارد و ممکن است به علت چاقی، استرس یا بیماریهای هیپوفیز باشد. و در نهایت تستوسترون هنگام دفع توسط کبد به 17 کتو استروئیدها (50٪) و ترکیبات پولار (50٪) تبدیل شده و از ادرار دفع می شود.

نکته: رسپتورهای هورمون های استروئیدی و تیروئیدی در هسته قرار دارند.

سوال! در یک مرد برای ارزیابی سلول های سرتولی و لیدیگ چه آزمایش هایی نیاز است؟

سرتولی: FSH و آنالیز semen.

لیدیگ: LH و تستوسترون

حجم بیضه در معاینه تنها برای ارزیابی سلول های سرتولی (تولید کننده ی اسپرم) اهمیت دارد چراکه قسمت اعظم حجم تستیس را این سلولها اشغال کرده اند و برای بررسی اشکال در سلول های لیدیگ (مترشحه ی تستوسترون) ارزشی ندارد بنابراین تستیس های فردی که در سلولهای سرتولی مشکل دارد نسبت به کسی که سلولهای لیدیگ او مشکل دارد بسیار کوچکتر و سفت میشود.

✓ برای بررسی وضعیت تستوسترون فرد باید:

1. به تستوسترون زمان تولد دقت کرد زیرا کسانی که در کودکی مبتلا به هایپوگنادوتروپیک هایپوگنادیسم یا کالمن هستند، در دو ماه اول hCG کار LH و FSH را میکند اما در سالهای بعد دچار کمبود می شوند در نتیجه تستوسترون آنها کم شده، باعث سابقه hypospadias, Cryptorchidism و میکروفالوس (penis کوچک) در کودکی می شود. پس این مشکل در کودکی دشوار است. اما به تدریج با رشد جسمی متوجه می شویم که از لحاظ جنسی تغییری نمی کنند. مشخصات آنها شامل: قد بلند (به علت بسته نشدن صفحات اپی فیزی)، lower segment (پاهای بلند) و بالا تنه ی کوتاه، ظاهر ژنیکوئید، بدون رشد موی صورت و عدم مردانه شدن عضلات. در مردان بالغی که مراجعه میکنند شاهد potency \downarrow , no shaving و libido \downarrow هستیم. عدم shaving یعنی مثلا فرد میگوید اخیرا هفته ای فقط یکبار ریش هایش را میزند.
2. سایز تستیس که طول متوسط 3.5 تا 5.5 سانتی متر و قطر 4 سانتی متر دارد.

تست های دیگری نیز در گذشته استفاده می شد که امروزه به علت narrow شدن و دقیق تر شدن مقادیر کمتر استفاده می شود. مثلا زمانی که در کودک متولد شده بیضه ای در معاینه وجود ندارد و نمی دانیم که از بین رفته یا جایی در مسیر جا مانده است، hCG تزریق می کنیم و اگر تستوسترون افزایش یافت یعنی بیضه ای وجود دارد که تستوسترون ترشح کرده است. و یا مثلا تزریق GnRH برای تشخیص کالمن. همانطور که می دانید تشخیص کودکی با کالمن یا کلاین فلتر بوسیله ی آزمایش ممکن نیست چراکه در کودک کالمنی که هیپوفیز ندارد، در کلاین فلتر که بیضه ایراد دارد و در کودک تازه متولد شده ی normal، LH, FSH و تستوسترون هر سه \downarrow است و آزمایشها مشابه است. تغییرات همه در 12 یا 13 سالگی بوجود می آید. برای تشخیص در این موارد باید به شرح حال نوزادی، و پس از بزرگ شدن به ظاهر و اخلاقیات او توجه کنیم. البته تشخیص در نوزادی سود چندانی ندارد چون باز هم برای هورمون درمانی باید تا سن 13-14 سالگی صبر کرد. اما گاهی می توان به کمک تجویز هورمون برای میکروفالوس یا اختلالات همراه سود جست. این کودکان به این دلیل در زمان تولد تشخیص داده نمی شوند که ژنیتالیای آنها با کودکان normal تفاوت چندانی ندارد مگر در مواردی از کالمن و کلاین فلتر که تستوسترون آنقدر در دوران جنینی کم است که ظاهر ژنیتالیا آمیبیگوس می شود.



نکته خارج از این مبحث! دخترها معمولا بعد از تلارک(نه جوانه و نه پستان کامل) در **puberty stage 3** به سرعت قد می کشند اما بعد از منارک هم به طور متوسط 4 سانتی متر افزایش قد داریم البته این مقدار گاهی به 11 سانتی متر هم رسیده است. قسمت عمده ی افزایش قد پسرها هم در **stage 2-4** است.

نکته: علم هنوز در زمینه ی افزایش قد پیشرفتی نداشته است.(اما کلاه برداری بشدت پیشرفت کرده!)

بیماریها:

بلوغ زودرس: زمانی که پسر بچه ای تغییرات بزرگی تستیس و تغییرات پوست تستیس را قبل از 9 سالگی نشان دهد.

نکته: در پسرها تاخیر بلوغ و در دخترها بلوغ زودرس بیشتر اتفاق می افتد.

پس توجه به بلوغ زودرس در پسرها مهم تر است چون شیوع آن کمتر است(و ذهن بیشتر به سمت بیماری می رود) و از آنجا که کمتر علتش ایدیوپاتیک است، برای مطمئن شدن از نبود تومور یا توده، MRI مغزی اهمیت ویژه ای دارد.

بلوغ زودرس به علت فعال شدن **premature** محور است. علل این امر

1. ایدیوپاتیک

2. تومور، آسیب، یا عفونت مغزی (پس باید حتما در پسرهای دچار این عارضه MRI مغزی گرفته شود).

3. در دخترها می تواند به علت مواد آرایشی، کرم ها و یا شامپوها باشد چون در این مواد استروژن بیشتر از تستوسترون مصرف می شود. پس برای بلوغ پسرها کمتر چنین فرضیه ای مطرح است.

4. و در برخی موارد ممکن است وابسته به گنادوتروپین ها نباشد مثل **Congenital adrenal hyperplasia (CAH)** در فردی

که 21 هیدروکسیلاز یا 11 هیدروکسیلاز ↓ است چون بدن طاق کمتری کورتیزول را ندارد، ACTH را ↑ می دهد تا به هر

بهایی کورتیزول ↑ یابد. مقدار کورتیزول کمی افزایش می یابد اما بهای این افزایش، ↑ DHEA است که به تستوسترون تبدیل می شود. نتیجه اینکه:

- در دختران باعث آمیگوس شدن تمام سیستم ژنیتال در زمان تولد می شود و نمی توان جنسیت کودک را تشخیص داد.
- در پسرها فقط باعث کمی بزرگ بودن تستیس در زمان تولد می شود که زیاد به آن توجهی نمی شود. ولی بعدا با ترشح مداوم، هم خود آندروژن ممکن است باعث بروز زود هنگام صفات ثانویه جنسی شود و هم خود تستوسترون باعث فعال شدن زود هنگام محور شود.

✓ CAH جزو علل شایع بلوغ زودرس است پس اگر پسری 9-10 ساله با LH و FSH ↑ و تستوسترون ↑ و بلوغ زودرس مراجعه کرد باید به CAH فکر کرد.

5. توموری از سلول های لیدینگ در بیضه که تستوسترون تولید می کند.

6. تومور آدرنال

7. هایپوتیروئیدی

8. تزریق آندروژن. علت نادر چون در سنین بالا برای **body building** استفاده می شود نه در کودکان

9. تومورهای تولید کننده ی hCG که میتوانند کار LH را انجام دهند.

تشخیص افتراقی: بوسیله ی LH و تستوسترون.

در همه ی این علل تستوسترون ↑ اما اگر:

▪ LH ↑ یعنی محور فعال شده است پس دستور MRI می دهیم.

▪ LH ↓ یعنی CAH یا تزریق آندروژن و یا هر کدام از علل دیگر.

تست های تکمیلی برای افتراق این علل:

- اندازه گیری سطح 17 هیدروکسی پروژسترون برای پی بردن به اینکه **21-hydroxylase deficient** است یا خیر.
- اندازه گیری سطح DHEA
- **imaging** از بیضه و آدرنال برای جستجوی تومور.



Heterosexual puberty: یعنی بلوغ برعکس جنسیت رخ دهد، پسری که در حین بالغ شدن صفات ثانویه جنسی مونث را بروز دهد. معمولاً در کسانی اتفاق می افتد که استروژن مصرف کرده اند یا تومورهایی دارند که تولید استروژن میکنند.

Late puberty: پسری که تا 14 سالگی هنوز بالغ نشده است. علل:

در زمان های قدیم در دانشجویهای پزشکی زیاد بوده است!!

- **Constitutional (سرشتی):** شایعترین علت است. در خانواده هایی است که فرزندان در محیط های بسته و استریل بزرگ می شوند. البته این ها بعداً راه می افتند و تشخیصشان هم مشکل است. چون ظاهرشان با یک هایپوگنادوتروپیک هایپوگنادیسم فرقی ندارد. تفاوت در آدرنارک دیررس این بچه هاست یعنی موی ناحیه آگریلاری و پوییک هم رشد نمی کند. (به این معنی که هنوز مرحله ی Adrenarch هم شروع نشده است.) در انواع قبلی آدرنارک شروع می شود و تنها بلوغ دیرتر آغاز می شود. این بچه ها دارای ظاهری baby face هستند. مثلاً پسر بزرگ دوم دبیرستانی شبیه کودکانی است که به راهنمایی می روند! 60٪ این افراد (یعنی از هر 3 تا یکی) مشکل سرشتی دارد و در قدیم می گفتند نیازی به درمان ندارد. البته امروزه درمان با آندروژن را شروع می کنیم تا زمانی که خودش راه بیافتد چراکه عدم درمان احتمالاً باعث 3-5 سانتی متر افت قد در این پسرها می شود. (؟)
- کمی توارث.
- 20٪ علل فانکشنال یعنی رشد در محیط استرسی. اصولاً بدن در شرایط استرسی هورمون های لوکس مثل GH و آندروژن را حذف میکند و به حیاتی ها بسنده می کند. مشکلاتی از قبیل طلاق، بداخلاقی و مشکلات خانوادگی باعث بلوغ دیررس می شود.
- 25-30٪ موارد هم علت، بیماری است:

1) هایپوگنادوتروپیک که مشکل در هیپوفیز است. (سنترال) یعنی تستوسترون و LH هر دو ↓

2) هایپوگنادوتروپیک که مشکل در تستیس است. LH و FSH ↑ اما تستوسترون ↓ این مشکل قابل تشخیص است چون پسر در 14 سالگی آمده است اما اگر مثلاً در 11 سالگی بیاید باز هم غیر قابل تشخیص است..

1) علل هیپوفیزی:

- ❖ سندروم کالمن که اصلاً GnRH نداریم. (شایعترین علت هایپوگنادوتروپیک هایپوگنادیسم)
- ❖ علل اکتسابی مثل استرس زیاد
- ❖ کوشینگ که LH و FSH را ساپرس میکند
- ❖ پرولاکتینوما که پرولاکتین هم این دو را از کار می اندازد
- ❖ هموکروماتوز و رسوب آهن در هیپوفیز
- ❖ بیماریهای هیپوفیزی و یا توده هیپوفیزی که روی منطقه آندروژن ساز فشار می آورد.

2) علل تستیسی:

❖ شایعترین علت: کلاین فلتر یعنی پسری با یک X اضافی.

❖ **XXY**

❖ بیماریهای بیضه ای شدید مثل کریپتورکیدیسم یا اوریون که به بیضه زده باشد

❖ تومورهایی در بیضه که مجبور به رادیوتراپی بوده ایم.

❖ تروماهای بیضه

❖ تورشن بیضه که همه ی اینها باعث از کار افتادن بیضه میشود.

فرد در 14 سالگی با بلوغ دیررس می آید و در بزرگسالی با هایپوگنادیسم.

Disorders of the Male Reproductive Axis during Adulthood:

Hypogonadotropic Hypogonadism: شایعترین علت مراجعه در سنین بالا هایپوگنادیسم است. اغلب بیماران دیر مراجعه می کنند مثلاً بعد از 10 سال چون تغییرات بسیار آهسته است و فرد آن را به علت افزایش سن و طبیعی می داند. مثلاً کم شدن فرکانس تماس جنسی، تغییر در mass عضلانی و موهای بدن که آهسته است.

علل:

A. هایپوگنادوتروپیسیم: مشکل اولیه در هیپوفیز است بطوریکه که قسمت مربوط به

ساختن هورمون های جنسی شکل نگرفته یا بعداً دچار اشکال شود.



▪ **علل مادرزادی:** مثل سندروم کالمن که شایعترین نوع است. پس چون LH و FSH ↓ است کودک در زمان تولد مبتلا به کریپتورکیدیسم و میکروفالوس و هایپوسپادیا است و بعداً دچار بلوغ دیررس می شود.

▪ **علل اکتسابی:** شایعترین آنها تومورهای هیپوفیزی است که روی منطقه ی LH ساز فشار می آورند.

اکثر مادرزادی ها ایدیوپاتیک هستند اما از آنهایی که علتشان مشخص شده است شایعترین کالمن است که ژن *Kal1* دچار اشکال میشود. اما گاهی با ژن *FGFR1* هم سندرومی شبیه کالمن ایجاد می شود. ژن *Kal1* را کد می کند و *anosmin* باعث مهاجرت سلول های *GnRH* ساز از *olfactory ridge* (قسمت های وسط سر و بالای کام) به هیپوتالاموس می شود (منطقه مخصوص به ساخت *GnRH*). همزمان با آن بولب بویایی هم با همین ژن کد می شود پس کسی که در ژن *Kal1* دچار اشکال شود هم بویایی اش مختل می شود و هم *GnRH*. علاوه در خطوط *midline* هم ایراداتی پیدا می کنند مثل شکاف کام و لب .

Most cases of congenital hypogonadotropic hypogonadism are idiopathic.

Among known causes, familial hypogonadotropic hypogonadism can be transmitted as an X-linked (20%), AR(30%), or AD(50%) trait.

Kallmann's syndrome is an X-linked disorder caused by mutations in the *KAL1* gene, which encodes anosmin, a protein that mediates the migration of neural progenitors of the olfactory bulb and GnRH-producing neurons. These individuals have GnRH deficiency and variable combinations of anosmia or hyposmia, renal defects, and neurologic abnormalities.

Mutations in the *FGFR1* gene

mutations in its putative ligand, the *FGF8* gene, Prokineticin 2 (PROK2)

اگر در سن 14 سالگی مراجعه کنند با بلوغ دیررس و اگر در سن 17-18 سالگی بیابند با ظاهر جنسی بچه گانه می آیند. البته گاهی تا stage 3 بلوغ هم پیش می روند. در دخترها حتی درجاتی از *menstruation* هم ممکن است رخ دهد اما بعداً متوقف می شود. قد کالمنی ها بلند است و طول دست های باز شده شان (*arm span*) از کل قدشان 2-5 سانتی متر بلندتر است. درحالیکه طبیعتاً باید هم اندازه با طول بدن یا کمی کوتاهتر باشد. همچنین پاها بلندتر از تنه است. کالمنی ها سیستم ژنیال آمبیگوس ندارند چون *hCG* کار LH را تقلید می کند و باعث ترشح تستوسترون از بیضه می شود پس دستگاه جنسی مردانه شکل می گیرد اما از سه ماهه ی سوم که دیگر *hCG* تولید نمی شود و LH نداریم تستوسترون ساخته نمی شود بنابراین هنگام تولد درجاتی از کمبود تستوسترون را هویداست اما باز هم آمبیگوس نیستند از علائم دیگر این است که گاهی گوشه گیر و با اختلال یادگیری هستند. بررسی بویایی با تست های خیلی قوی تشخیص داده می شود و نه روش های معمول. تشخیص این بیماران در سنین پایین چیزی را عوض نمی کند و باید تا 13-14 صبر کرد و بعد اقدام به درمان با آندروژن کرد که حتی گاهی لازم است مادام العمر داده شود. در این افراد برخلاف کلاین فلتری ها *fertility 50%* با *hCG* یا *hMG* محتمل است. اما باروری کلاین فلتری ها صفر است.

علل اکتسابی شامل: **Acquired Hypogonadotropic Disorders**

- Severe Illness, Stress, Malnutrition, and Exercise
- OBESITY
- Prol
- Sellar mass
- Hemochromatosis

چاقی مرضی پرولاکتین بالا، ورزش های سنگین مثل ژیمناستیک و ...

B. عللی که باعث مشکل در خود بیضه میشوند.

علل مادرزادی:

- شامل کلاین فلترا (شایعترین علت *Congenital primary hypogonadism*).
- کریپتورکیدیسم اصلاح نشده که بیضه ها به علت گرمای بدن از بین میروند.

- کموتراپی
- کانسرها
- تروما



- تورشن

- عفونت ها

- سندروم های نادر از کار اندازنده ی بیضه

کودک مبتلا به کلاین فلتر باز هم به همان علت hCG سه ماهه ی اول و دوم دارای ژنیتالیا آمبیگوس نیست اما به علت کمبود تستوسترون ممکن است کریپتورکیدیسم و هایپوسپادیاسز و میکروفالوس داشته باشد.

✓ تفاوت کودکان مبتلا به کالمن و کلاین فلتر در هنگام تولد: در کلاین فلتر به علت از کار افتادن سلول های سرتولی تستیس ها کوچک و سفت می شوند اما و در کالمن نرم هستند.

علائم دیگر شامل:

- lack of insight,
- poor judgment
- impaired ability to learn from adverse experience.

البته این اختلالات در حدی نیست که بتوان به آن اختلال IQ نسبت داد یا به طور قطع تشخیص داد.

برخلاف کالمنی ها در اینجا به علت \uparrow LH و FSH, استروژن \uparrow میشود و کمی ژنیکوماستی رخ میدهد.

البته کالمنی ای هم کشف شده که ژنیکوماستی داشته باشد اما کلا در بچه ها ژنیکوماستی بیشتر به علل

دارد تا سنترال. در این ها هم طول پاهای بلندتر است اما arm span اینها در حد معمول است. تستوسترون \downarrow ولی

LH و FSH خیلی \uparrow . اما احتمال fertility تقریباً صفر است مگر اینکه با بیوپسی بتوانند یکی دوتا اسپرم پیدا کنند و به روش IVF باروری

انجام شود. درمان با تستوسترون گاهی مادام العمر است و جراحی زیبایی برای برداشتن breast ها انجام می شود.

Androgen resistant or Testicular Feminization: مردانی (XY) که در آنها تمام سیستم جنسی سالم است و تنها

اشکال در رسپتورهای تستوسترون است. پس بدن کاملاً زنانه می شود چون تستوسترون تأثیری نگذاشته است و سیستم تمایل دارد در نبود

تستوسترون به سمت زنانگی پیش رود. اما چون anti mullerian hormone ساخته شده مشتقات زنانه هم تشکیل نمی شود. یعنی

ظاهر ژنیتالیا کاملاً زنانه است اما بدون رحم و تخمدان. اینها به عنوان یک دختر بزرگ می شوند و در واقع دختر هم هستند و بعداً هم تمایلی

به مرد شدن ندارند. بعد از بالغ شدن با آمنوره می آیند. معمولاً دخترانی با قد خیلی بلند و خوشتیپ هستند. تا حد امکان باید از این مشکل

مطلع نشوند تا در هویتشان دچار مشکلی ایجاد نشود چون چیزی را عوض نمی کند. و درمان هم ندارد و کلاً نابارورند. در این ها LH و

FSH و تستوسترون فوق العاده \uparrow ولی Female هستند. چون تستوسترون در محیط تبدیل به استروژن میشود و رسپتورهای استروژن هم

مشکلی ندارند. برای اینها استروژن درمانی باید به منظور حفظ عضلات و استخوان ها و wellbeing انجام شود و تستیس ها هم باید با

جراحی خارج شوند چون مستعد سرطانی شدن است. در ضمن بدیهی است که کروموزوم اینها XY است.

گویا خیلی از مانکن ها و ورزشکاران و ... که خوش تیپ هستند testicular feminization هستند!

علائم کلینیکی androgen deficiency بستگی به شدت و به زمان بوجود آمدن (در نوزادی یا بلوغ یا بعد از بلوغ) دارد. مثلاً در نوزادی

باعث آمبیگوس ژنیتالیا میشود.

نکته: اگر مردی بیاید با آزواسپرمی یعنی اسپرم صفر، در صورتی که اشکال از بیضه باشد باید FSH \uparrow باشد اما اگر نرمال بود انسداد در لوله

های سمینی فر است که در اینجا نیاز به بیوپسی داریم.

اختلالات کروموزوم جنسی:

❖ کلاین فلتر

❖ XX male: در واقع قسمتی از کروموزوم Y که همان Sex Determining Region است روی کروموزوم X

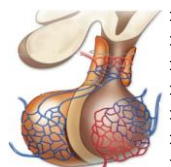
چسبیده پس مثل کلاین فلتری ها هستند (XXY)

❖ Mixed gonadal dysgenesis (45,X/46,XY): مشتقی از ترنر و بسیار نادر است. که به دلیل دشوار بودن مبحث نیاز به

یادگیری نیست! (این یعنی مطالب قبلی آسان بوده است!)

❖ True hermaphroditism (46,XX OR 46,XX/46,XY): هم تخمدان و هم تستیس دارند و در بررسی های پاتولوژی در

داخل بافت تخمدان قسمتی هایی از بافت تستیس هم قابل مشاهده است.



اختلالات فنوتیپی جنسی (Disorders of phenotypic sex):

(a) female ای که به سمت male می‌رود: مهم ترین آنزیمی که به طرف DHEA می‌برد 17a-hydroxylase است. اگر رسپتورهای LH مشکل داشته باشند یا اگر deficiency داشته باشیم - که البته بسیار نادر است چون در کودکی می‌میرند - کل مسیر مختل است. (خود جناب teacher هم تا اکنون چنین case ای ندیده اند.) در اینها فشار خون ↑ است چون مسیر به سمت تولید هورمونهای آدرنال منحرف می‌شود. همچنین LH و FSH هم ↑ و تستوسترون ↓ است. کاریوتیپ اینها xy اما فنوتیپ زن است.

(b) Male ای که به سمت female می‌رود: مثلا اگر 3بتا مختل شود پسر دارای ظاهر ژنیتالیا آمبیگوس می‌شود.

Disorders of phenotypic sex

- ▶ Female PHP: 21OH def, 11OH def, aromatase def, Mullerian agenesis
- ▶ Male PHP: LH resistance, 3betaOHSd, 17OH def, 17OHSd3 def, 5aR. def, testicular feminization persistant mullerian duct synd.

این قسمت زیاد به درس مربوط نیست اما استاد فرمودند جای دیگر کسی نمی‌گوید.

TRANSEXUALISM چه چیزی باعث می‌شود که یک فرد احساس مرد بودن و یا احساس زن بودن داشته باشد؟

پاسخ: نه کروموزوم، نه گناد، و نه حتی فنوتیپ تعیین کننده ی قطعی نیستند.

در یک بازه ی زمانی خاص باید پیام های تستوسترون به مغز برسد و مغز را masculinize کند تا فرد مرد بودن را دوست داشته باشد.

در خانم ها اختلال هویت جنسی بسیار کم رخ می دهد چون تنها نبود تستوسترون کافیت تا یک فرد احساس زن بودن کند.

Trans کسی است که gender identity او مختل است. از جسمش متنفر است و دوست دارد زن باشد. قبلا فکر میکردند روانی اند. اما این ها نه اختلال روانی دارند نه کروموزومی و نه ظاهر زنانه و breast.

فقط با یک سوال مشخص می‌شود که آیا شما مرد هستید یا زن و تنها بیمار است که جواب صحیح را می‌داند نه هیچکس دیگر. ترنس ها آدم های تنهایی هستند چون در جامعه تحت فشارند. به آنها زیاد تهمت می‌زنند. مشاوره روانپزشکی و غدد تنها برای اثبات این است که مشکل دیگری ندارند نه اینکه اثبات کند راست می‌گویند یا نه. اینها کسانی هستند که هیچ ایرادی در گناد و کروموزوم و فنوتیپ ندارند اما اختلال هویت جنسی دارند.

Many of us crucify ourselves between two thieves- regret for the past and fear of the future.

"Fulton Oursler"

نگارش: نگار مقدس

