

هورمون شناسی بالینی

درسنامه ای را که در دست دارید شامل نکات مهم رفرانس های معتبری مثل هنری و تیتز است که بصورت خلاصه و موجز تقدیم شما می شود. امیدوارم این درسنامه مفید بوده و به ارتقاء اطلاعات علمی شما کمک نماید. عناوین و برنامه جلسات هورمون شناسی بصورت زیر است:

عنوان	جلسه
مقدمات: مرور سریع طبقه بندی هورمونها، ساختمان شیمیایی هورمونها و معرفی انواع محورهای هیپوتالاموسی - هیپوفیزی - غدد بررسی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - هورمون رشد و پرولاکتین	۱
بررسی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید	۲
هورمون های بخش مرکزی و قشر آدرنال	۳
بررسی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - غدد جنسی مردانه	۴
بررسی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - غدد جنسی زنانه	۵
هورمون های هیپوفیز پسین (اکسی توسین، ADH)، هورمون های تنظیم کننده کلسیم و فسفات و هورمون های تنظیم کننده قند خون (انسولین، گلوکاگون)	۶

محمد رضا حائری

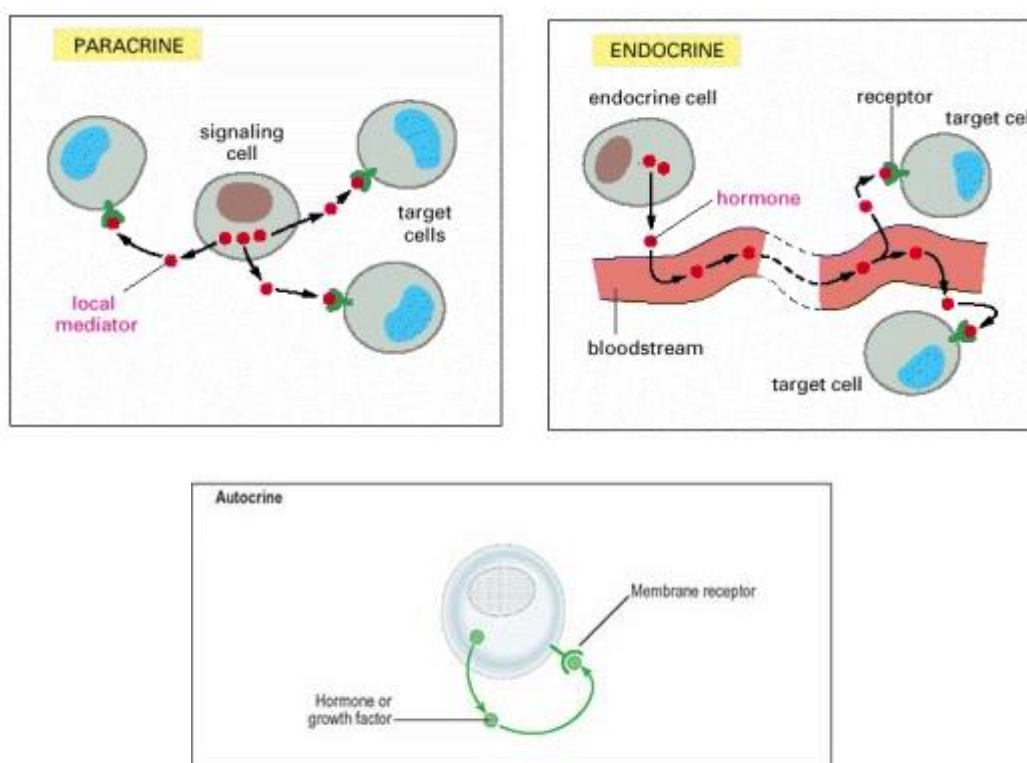
جلسه اول : مقدمات هورمون شناسی و هورمون پرولاکتین و هورمون رشد

مقدمات هورمون شناسی

غدد در بدن بر دوتی هسند درون ریز و برون ریز، در درس هورمون شناسی به بررسی غدد درون ریز میپردازیم. هورمونها موادی هسند که اطلاعات را از سلولهای حسگر (که تغییرات در محیط را تشخیص می دهند) به سلول های هدف (که به تغییر پاسخ می دهند) منتقل می نمایند و بدین ترتیب باعث هماهنگ شدن متابولیسم در بدن می شوند. هورمونها بر اساس شاخصه های مختلفی تقسیم بندی می شوند، بر اساس محلی که سنتز می شوند تا محلی که اثر می کنند و یا بر اساس ساختمان شیمیائی و یا درجه حلالیت در آب.

تقسیم بندی هورمونها بر اساس محل سنتز

هورمونهای آندوکراین: هورمونهایی که به وسیله غدد آندوکراین سنتز و بوسیله خون به سلول های هدف برده می شود. در مبحث هورمون شناسی بالینی بیشتر از این نوع هورمون ها صحبت می شود. هورمونهای پاراکراین (paracrine): که در نزدیکی سلولهای هدفشان سنتز می شوند هورمون های اتوکراین (autocrine): هورمونهایی که سلولهای سازنده و هدفشان یکی است . یعنی روی سلولهایی که آنها را ساخته اند اثر می کنند.



تقسیم بندی هورمونها بر اساس ساختمان شیمیائی

هورمونها با توجه به ساختمان شیمیائی شان در یکی از دستجات زیر قرار می گیرند:

1- پروتئین یا پلی پپتیدی: می توانند پپتید ساده یا گلیکوپپتید باشند برای مثال از هورمون پپتیدی ساده در بدن انسان انسولین و از هورمون گلیکوپپتیدی FSH و LH را میتوان ذکر کرد.

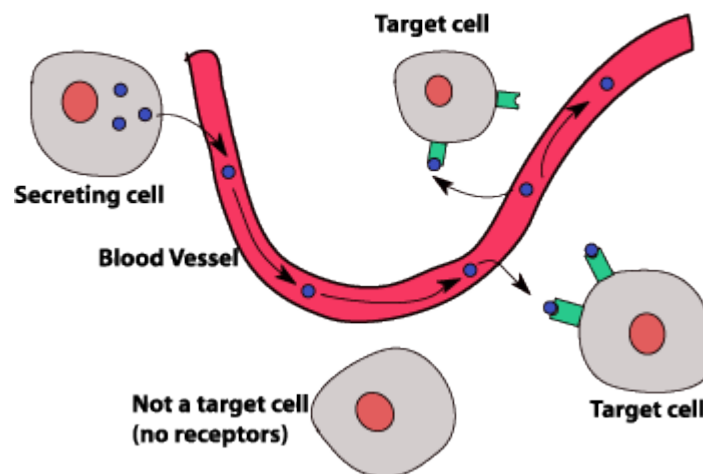
2- مشتق از آمینو اسیدها: شامل هورمونهای تیروئیدی که از تیروئید و کاتکولامین ها (دوپامین، آدرنالین و نورآدرنالین) که از قسمت مرکزی غده فوق کلیوی ترشح می‌شوند.

3- مشتقات استروئیدی: از کلسترول منشا می‌گیرند مثل هورمون‌های جنسی (استروژن، تستسترون) و هورمون های غده فوق کلیه (آلدوسترون ، کورتیزول)

4-هورمونهای گازی: مثل نیتریک اکساید

تقسیم بندی هورمونها بر اساس حلالیت در آب

۱) هورمون های محلول در آب (Hydrophilic) : آن دسته از هورمونهایی که در آب محلولند در خون حل شده و آزادانه در خون می‌گردند برای مثال هورمون انسولین که آزادانه در خون حل شده و انتقال می‌یابد. این هورمون ها به گیرنده خود در سطح غشاء سلول هدف متصل و موجب شروع واکنشهایی مختلفی می‌شوند که منجر به تغییر در عملکرد سلول می‌گردد. گیرنده هورمونهای آبدوست، پروتئینهای بزرگ اینتگرال هستند که دارای اختصاصیت و تمایل زیاد برای هورمون مربوط به خودشان می‌باشند. اتصال هورمون به گیرنده برگشت پذیر است. هر چقدر که سطح پلاسمائی هورمون کاهش یابد اثرات هورمون نیز کاهش می‌یابد. هورمون های آبدوست قادر به ایجاد یک پاسخ بدون نیاز به ورود به سلول هستند. همچنین این هورمونها باعث ایجاد پاسخ های سریعتری نسبت به هورمونهای آب گریز (چربی دوست) می‌شوند ولی طول اثر کمتری دارند. طول اثرات این هورمونهای از ثانیه تا ساعت متغییر است.



ترشح، انتقال و اتصال به رسپتور در سلول های هدف هورمون

۲) هورمون های محلول در چربی (hydrophobic) : هورمونهایی که در آب محلول نیستند برای مثال هورمونهای تیروئیدی و استروئیدی به یکی از پروتئینهای خون باند شده و به کمک آن حمل می‌گردد. در کبد، پروتئینی ساخته می‌شود به نام SHBG (پروتئین باند شونده به هورمونهای جنسی) که این پروتئین به هورمونهای جنسی چسبیده و آنها را حمل می‌کند. این عمل باعث می‌شود که این هورمونها از طریق کلیه دفع نگردند چرا که جنس این هورمونها استروئیدی بوده و در فسفولیپیدهای غشای سلولهای کلیه حل شده و به نفرون ریخته شده و از طریق ادرار دفع می‌گردند. ولی وقتی که یک

پروتئین به این هورمونها باند شود، دیگر قادر به عبور از غشای سلولهای کلیه نبوده و دفع نمی‌گردند. همچنین در اثر باند شدن پروتئین به این هورمونها، هورمون بطور بلند مدتی در خون می ماند و به عنوان ذخیره عمل می کند. البته چسبندگی هورمون به پروتئین حامل خود یک ترکیب ناپایدار است و در مواقع لازم هورمون از پروتئین حامل جدا می‌شود.

تقسیم بندی هورمونها بر اساس محل گیرنده در سلول هدف

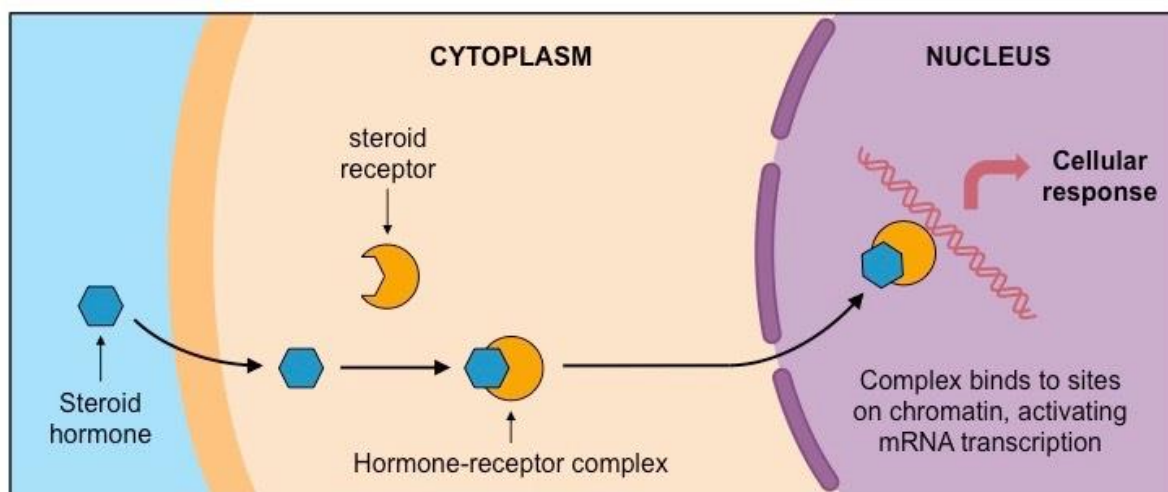
(۱) هورمونهایی با رسپتور داخل سلولی که خودشان دوسته اند ، سیتوپلاسمی و یا در هسته.

(۲) هورمونهایی با رسپتور غشایی

لازمه تاثیر هورمون به سلول هدف وجود گیرنده یا رسپتور در سلول هدف است که این گیرنده ها میتوانند غشایی یا داخل سلولی باشند. هورمونهایی که می‌توانند از غشا عبور کنند (هورمونهای تیروئیدی و استروئیدی) گیرنده‌شان در داخل سلول است ولی هورمونهای پپتیدی و هورمونهایی که از قسمت مرکزی غده فوق کلیوی ترشح می‌شوند، قادر به عبور از غشای سلول نیستند چرا که از جنس غشای سلول نیستند تا از غشاء عبور کنند، در نتیجه گیرنده آنها در غشای سلول قرار دارد.

هورمون هایی که مشتق از اسیدامینه هستند رسپتورشان در سطح غشا می باشد؛ این جمله درست ولی ناقص است، زیرا گرچه اپی نفرین مشتق از تیروزین بوده و رسپتورش در سطح غشاست ولی تیروکسین با این که آن هم مشتق از تیروزین است آگرایزاست و رسپتورش داخل سلول می باشد. هورمونهای آگرایز عمدتاً رسپتور داخل سلولی دارند و روی ژن اثر می کنند ولی استثنائاتی هم وجود دارد مثلاً برای بعضی از هورمون های آب گریز علاوه بر رسپتور داخل سلولی، رسپتور سطح غشایی نیز یافت شده است. در نقطه مقابل در حالی که رسپتورانسولین روی سطح غشاء است با این حال روی ژن ها نیز اثر می گذارد، پس نمی توان گفت هورمون هایی که رسپتورشان در سطح غشاست روی ژن اثر نمی کنند.

نکته : گاهی اوقات دیده شده که هورمون همراه رسپتور موجود در سطح سیتوپلاسم کمپلکس میشود بعد با هم به طرف هسته حرکت میکنند و گاهی اوقات نیز دیده شده که هورمون به سیتوپلاسم آمده و بعد هورمون به رسپتور در سطح هسته متصل شده و بعد به داخل حرکت میکنند.



نحوه عمل هورمون های استروئیدی

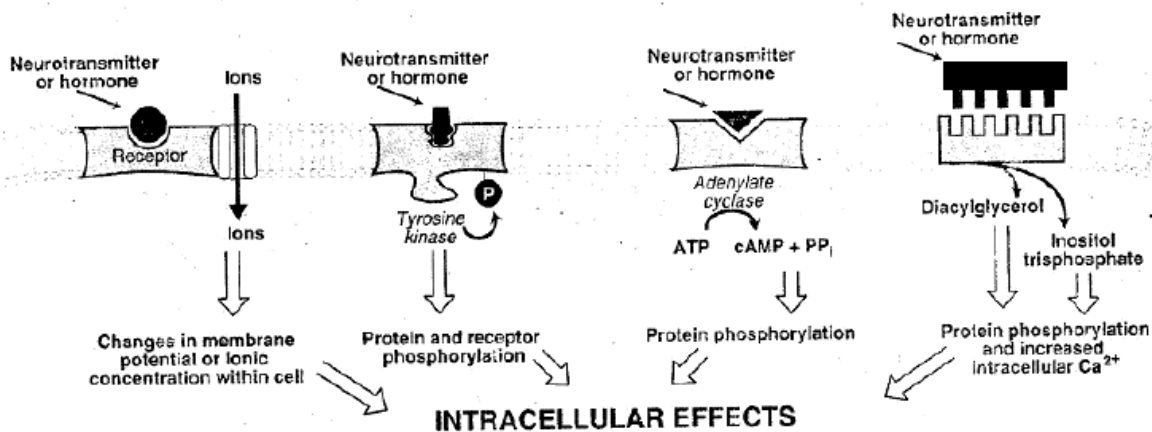
نوع پاسخ به اثر هورمون

پاسخ میتواند به صورت افزایش یا کاهش فعالیت یک سلول، افزایش یا کاهش یک پروتئین و یا بیان یک ژن باشد.

انواع مکانیسم های اثر هورمون هائی که رسپتور آنها در سطح غشاء است:

- (۱) یک هورمون وقتی به رسپتور متصل شد یک کانال یونی باز یا بسته میشود. معمولا این نوع بیشتر در سول عصبی دیده می شود (باعث هایپرپلاریزاسیون یا دپلاریزاسیون می شود.
- (۲) رسپتور دارای نقش آنزیمی: هورمون روی رسپتور نشسته بعد از اتصال هورمون به رسپتور خاصیت آنزیمی آن فعال میشود برای مثال فعالیت کینازی. این نوع مکانیسم در مورد انسولین صادق است.
- (۳) هورمون با عملکرد فعال کردن آنزیم دیگر: گاهی اتصال هورمون با رسپتور باعث تغییر ساختار رسپتور شده و یک آنزیم را فعال میکنند. در اینجا رسپتور خودش آنزیم نیست بلکه آنزیم دیگری را فعال می کند مثلا آدنیلات سیکلاز را فعال می کند. این نوع مکانیسم در گلوکاگون دیده می شود.
- (۴) هورمون فعال کننده فسفولیپازها: اتصال هورمون با رسپتور باعث فعال شدن فسفولیپاز C می شود.

Receptors coupled directly to effector molecules		Receptors coupled to effectors by second messengers	
A. Ligand-gated ion channels	B. Receptors with catalytic activity	C. Receptors coupled to adenylate cyclase	D. Receptors coupled to phosphatidylinositol hydrolysis
Examples: Cholinergic nicotinic receptors GABA receptors	Examples: Insulin receptors	Examples: α - and β -Adrenoreceptors Glucagon and epinephrine	Examples: α_1 -Adrenoreceptors Growth hormone



خلاصه ای از مکانیسم عمل هورمون هائی که گیرنده آنها در غشاء قرار دارد

اکثر هورمون هایی که در این درس مورد بحث قرار می گیرد بصورت محور (axis) هستند که بدینگونه میباشد: ابتدا هیپوتالاموس توسط نوروترنسمیترها تحریک میشود و شروع به تولید یک هورمون میکند این هورمون روی هیپوفیز قدامی اثر گذاشته و هیپوفیز قدامی شروع به تولید یک هورمون دیگر میکند که روی غده هدف اثر میگذارد و غده هدف در نهایت تحریک میشود و هورمون نهایی را تولید میکند. این محورها مربوط به هورمون هایی میباشد که از هیپوفیز قدامی ترشح میشوند و به آن ها محور هیپوتالاموس- هیپوفیز - غده میگویند (hypothalamus – hypophysis – target gland).

شکلی که در صفحه بعد مشاهده می کنید تقریباً تمام هورمون شناسی را در خود خلاصه کرده است. در طول درس هورمون شناسی به ترتیب این محورها مورد بحث قرار می گیرد. ضمناً مخفف هورمون ها استاندارد و جهانی است و در انتهای این مبحث آمده و بایستی آن ها را در ذهن داشت.

ضمناً از هیپوفیز خلفی فقط ۲ هورمون ADH و هورمون اکسی توسین تولید می شود و محور هم ندارد. سایر هورمون هایی که محور ندارند شامل هورمون های پانکراس که شامل انسولین و گلوکاگون میباشد هورمون های پاراتیروئید و هورمون های بخش مرکزی فوق کلیه (کاتاکولوا مینها) میباشد .

هورمون هایی که محور دارند شامل موارد زیر میباشد :

- ۱- هیپوتالاموس ← هیپوفیز قدامی ← پرولاکتین
- ۲- هیپوتالاموس ← هیپوفیز قدامی ← هورمون رشد
- ۳- هیپوتالاموس ← هیپوفیز قدامی ← تیروئید
- ۴- هیپوتالاموس ← هیپوفیز قدامی ← غدد جنسی
- ۵- هیپوتالاموس ← هیپوفیز قدامی ← آدرنال

خلاصه ای از محورها که در شکل دیده می شود بصورت زیر است:

۱- محور هیپوتالاموس- هیپوفیز هورمون رشد: GHRH از هیپوتالاموس آزاد میشود و نام آن (growth hormone releasing hormone) (هورمون آزاد کننده هورمون رشد) میباشد . یعنی هورمونی که باعث آزادی هورمون رشد از هیپوفیز قدامی میشود. سپس GH (growth hormone) روی ۲ جا تاثیر میگذارد یکی روی کبد و باعث افزایش قند خون و تولید فاکتور رشد شبه انسولین (insulin like growth factor) IGF در کبد میشود. باعث رشد استخوان و بافت های بدن و باعث متابولیسم پروتئین و کربوهیدرات ها میشود و در نهایت IGF باعث somatic cell growth (رشد سلول های بدن) میشود .

نکته: سوماتواستاتین باعث مهار GH می شود.

۲- محور هیپوتالاموس - هیپوفیز- پرولاکتین: هیپوتالاموس هورمونی را ترشح میکند به نام هورمون آزاد کننده پرولاکتین (PRH) که روی هیپوفیز تاثیر گذاشته و باعث آزاد سازی پرولاکتین (PRL) می شود. پرولاکتین یعنی ماده پیش شیر که قبل از ترشح شیر ترشح میشود و باعث ترشح شیر میشود و اگر نباشد شیر ترشح نمیشود . پرولاکتین روی mammary gland تاثیر گذاشته (غدد پستان) و باعث رشد و تکامل غدد پستانی میشود و در نتیجه باعث ترشح شیر میشود .

از هیپوتالاموس هورمونی ترشح میشود به نام هورمون مهار کننده ترشح پرولاکتین یا PRH (prolactin releasing inhibitory hormone) که ترشح پرولاکتین را مهار میکند احتمال دارد PRH همان دوپامین باشد.

۳- محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- غده تیروئید: هیپوتالاموس در پاسخ به محرک ها هورمون آزاد کننده ای بنام هورمون آزاد کننده تیروتروپین یا TRH (thyrotropin releasing hormone) را ترشح می کند. تیروتروپین یعنی ماده اثر گذار روی تیروئید و در حقیقت همان TSH میباشد. TRH به هیپوفیز رفته و باعث آزاد شدن هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH) یا تیروتروپین می شود. TSH پس از آزادی از هیپوفیز از طریق خون به غده تیروئید رفته و باعث تولید و آزادسازی هورمون های تیروئیدی (T3 و T4) می گردد. T3 و T4 باعث افزایش متابولیسم پایه یا BMR (Basal metabolism rate) میشود یعنی متابولیسم پایه را افزایش میدهد. به این مسیر محور هیپوتالاموس- هیپوفیز-غده تیروئید می گویند.

۴- محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- غدد جنسی: هیپوتالاموس هورمونی بنام GnRH یا هورمون آزاد سازی گونادوتروپین ها ترشح میکند که مخفف gonadotropin releasing hormone میباشد. خود گونادوتروپین یعنی اثر گذار روی گناد که

همان اثر گذار روی غده های جنسی میباشد. گنادوتروپین ها شامل LH و FSH میباشد. ابتدا GnRH از هیپوتالاموس آزاد میشود و روی هیپوفیز تاثیر میگذارد و باعث تولید LH و FSH از هیپوفیز قدامی میشود. هورمونی به نام GnRH (هورمون مهار کننده آزاد سازی گنادوتروپین) از هیپوتالاموس ترشح و باعث جلوگیری از آزاد سازی گنادوتروپین ها از هیپوفیز قدامی میشود.

FSH مخفف follicle stimulating hormone (هورمون محرکه فولیکول) است و LH مخفف hormone lueteinizing است که باعث ایجاد جسم زرد میشود (هورمون جسم زرد ساز). هورمون های LH و FSH هم در آقایان و هم در خانم ها تولید میشود.

FSH در آقایان: FSH در بیضه باعث افزایش اسپرم سازی میشود. FSH روی سلول های سرتولی بیضه تاثیر گذاشته و تولید یک پروتیین به نام آندروژن باندینگ پروتیین (androgen binding protein) (ABP) (پروتیین باندینگ متصل شونده به آندروژن) میکند دلیل این کار این میباشد که باعث افزایش غلظت تستوسترون در بیضه و در نتیجه باعث افزایش اسپرم سازی میشود.

LH در آقایان : LH در بیضه باعث ترشح هورمون تستوسترون میشود. LH روی Leydig cell اثر گذاشته و باعث تولید تستوسترون میشود. تستوسترون برای تولید اسپرم ضروری است و در کسانی که تستوسترون پایین است اسپرم به مقدار کافی تولید نمی شود.

FSH در خانم ها: اسم این هورمون بر اساس کاری که در خانم ها انجام میدهد گذاشته شده است. در خانم ها باعث رشد فولیکولها میشود و در ضمن رشد فولیکول ها باعث تولید Estradiol میشود.

LH در خانم ها: باعث تولید جسم زرد میشود و همچنین باعث تولید هورمون پروژسترون میشود.

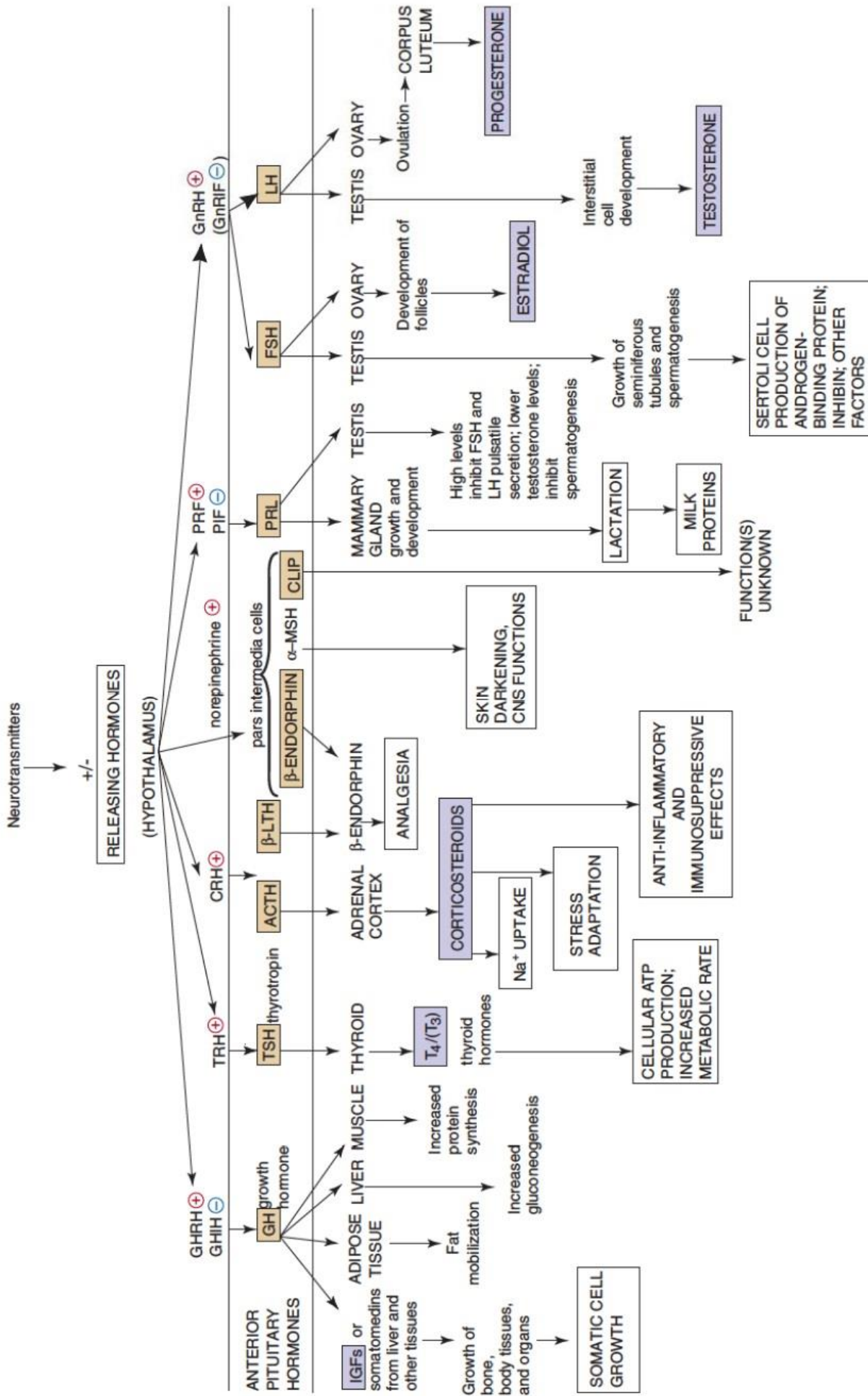
۵- محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- غده فوق کلیه: هیپوتالاموس هورمونی را ترشح میکند به نام CRH که نام کامل آن corticotropin releasing hormone است. این ماده روی هیپوفیز قدامی اثر گذاشته و باعث ترشح ACTH (adreno corticotropin hormone) از هیپوفیز قدامی میشود که خود ACTH از پیش سازی به نام POMC تولید میشود که POMC یک پپتید بلند میباشد که در اثر پروتئازها تکه تکه میشود و تولید ACTH میکند. ACTH اثر میگذارد روی قشر فوق کلیه و کورتیزول و آلدسترون را تولید میکند.

نکته: کورتیکوتروپین نام دیگر ACTH میباشد. به کورتیزول و آلدسترون میگویند کورتیکواستروئید (هورمون های استروئیدی قشر فوق کلیه). POMC ماده دیگری نیز تولید میکند به نام β -LTH که اهمیت بالینی ندارد و معروف است به بتالیپوتروپین که روی لیپید اثر گذاشته و باعث تجزیه لیپید میشود و در نهایت β -endorphin تولید میشود که یک ماده آرامش دهنده طبیعی میباشد. اگر فردی مورفین مصرف کند تولید اندورفین متوقف میشود به خاطر همین کسانی که میخواهند مورفین را ترک کنند دچار درد میشوند چون اندورفین طبیعی در بدن تا مدتی تولید نمیشود. در کل β -endorphin اثرات analgesia (ضد درد) دارد.

از POMC هورمونی دیگری به نام α -MSH تولید می شود که این هم اندازه گیری بالینی ندارد (melanocyte stimulating factor) (هورمون تحریک کننده ملانوسیت) که این هورمون تولید سلول هایی که رنگدانه تولید میکنند را افزایش میدهد و پوست تیره میشود.

نکته : در حاملگی MSH بیشتر تولید میشود و زنان حامله پوست تیره دارند.

هورمونی به نام کلیپ (corticotropin like intermedia peptide)(clip) نیز از POMC مشتق میشود که شبیه کورتیکوتروپین میباشد.



مخففات رایج هورمون ها:

Abbreviation	Hormone
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone
ADH	Antidiuretic hormone; Arginine vasopressin
AMH	Anti-Müllerian hormone
CCK;	Cholecystokinin
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CT	Calcitonin
DHEA	Dehydroepiandrosterone
EPO	Erythropoietin
FSH	Follicle-stimulating hormone
GH	Growth hormone
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GHIH	Growth hormone-inhibiting hormone
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
GHRH	Growth hormone-releasing hormone
hCG	Human chorionic gonadotropin
LH	Luteinising hormone
MSH	Melanocyte-stimulating hormone
OT	Oxytocin
PIH	Prolactin-inhibiting hormone
PRH	Prolactin-releasing hormone
PRL	Prolactin
PTH	Parathyroid hormone; Parathormone
PYY	Peptide YY
SS;	
SST;	Somatostatin
SOM	
T3	Triiodothyronine
	Thyroxine;
T4	Tetraiodothyronine
TRH	Thyrotropin-releasing hormone
TSH	Thyroid-stimulating hormone

هورمون پرولاکتین و هورمون رشد

غده هیپوفیز نقش تنظیمی و تاثیرگذار روی اکثر هورمون های بدن دارد و دارای دو بخش مجزا است، بخش قدامی (anterior) و بخش خلفی (posterior). اکثر هورمون های آزاد کننده و تنظیم گر دیگر هورمون ها از بخش قدامی ترشح می شود. بخش خلفی دو هورمون اکسی توسین و آنتی دیورتیک ترشح می کند که در انتهای مبحث هورمون ها به آنها اشاره می شود. دو هورمون پرولاکتین و رشد از بخش قدامی ترشح می شود که در ادامه توضیح داده می شود.

عملکرد پرولاکتین (PRL)

پرولاکتین مترشحه از هیپوفیز قدامی است و بر کارکرد غدد شیری موثر میباشد. پرولاکتین تولید لاکتالوبومین (پروتئین شیر) را زیاد می کند. لاکتالوبومین فعال کننده lactose synthase می باشد که سنتز کننده لاکتوز موجود در شیر است.

عوامل موثر بر ترشح پرولاکتین

۱- شبانه روز: ترشح پرولاکتین بصورت پالزاتیو است یعنی مقدار ترشح آن در طول شبانه روز متغیر است بنابراین ترشح پرولاکتین دارای چرخه شبانه روزی (Circadian cycle) است. موقع خواب ترشح آن زیاد است کم ترین مقدار آن ۱۰ صبح تا ظهر است پس بهتر است نمونه خونی را چند بار با فاصله گرفت یا ۳ نمونه بگیریم و مخلوط کرده و بعد آن را اندازه بگیریم.
۲- تحریک مکانیکی نیپل (مکیدن شیر توسط بچه) لذا اگر به بچه شیر ندهید ترشح پرولاکتین کم و شیر خشک می شود. چون هیپوفیز قدامی تحت کنترل هیپوتالاموس است لذا صدای گریه ی بچه نیز باعث افزایش پرولاکتین می شود. در هنگام شیردهی چون ترشح پرولاکتین افزایش می یابد و پرولاکتین اثر مهاری بر ترشح LH و FSH دارد لذا احتمال باروری در هنگام شیردهی را بسیار پایین می آورد.

۳- رابطه جنسی باعث افزایش ترشح پرولاکتین میگردد

۴- بارداری (به علت استروژن). استروژن باعث افزایش ترشح پرولاکتین و پروژسترون باعث کاهش پرولاکتین می شود. البته پروژسترون که باعث ادامه بارداری میشود اثر مهاری کمی بر روی ترشح پرولاکتین دارد. بدلیل بالا بودن پروژسترون در دوران حاملگی ترشح شیر انجام نمی شود ولی بعد زایمان با دفع شدن جفت (منع پروژسترون) و کاهش آن بعد از دو تا سه روز تولید شیر شروع می شود.

۵- هورمون رشد: ترشح آن رابطه ی مستقیم با ترشح پرولاکتین دارد. در افراد آکرومگالی افزایش پرولاکتین دیده میشود. البته همیشه آکرومگالی باعث افزایش PRL نمی شود (ممکن است بعلت تومور سولهای تولید کننده GH بوده و باعث مهار اثر دوپامین شود).

۶- داروها : داروهای معده (رانیتیدین، سایمیتیدین، فاموتیدین)، داروهای فشارخون (ورامپامیل، متیل دوپا)، داروهای ضد مواد مخدر (متادون ، پروئین)، داروهای سایکولوژیک (هالوپیردول، بوسپیرون، آمی تریپتیلین). به همین خاطر بیمارانی که از این داروها استفاده می کنند سینه های بزرگی دارند (gynecomastia) و حتی در برخی موارد شاهد گالاکتوریا (ترشح شیر) هستند.

۷- هایپوتیروئیدیسزم: باعث افزایش ترشح PRL میشود. کسانی که هایپوتیروئیدیسزم اولیه دارند TRH و TSH بالا ولی T3 و T4 پائینی دارند در نتیجه فیدبک منفی ایجاد نشده و TSH و TRH بالا می مانند. موقعی که TRH بالا باشد اثر مهاری دوپامین روی پرولاکتین مهار می شود و ترشح آن افزایش می یابد (TRH باعث کاهش گیرنده های دوپامین روی سلول های مترشحه ی پرولاکتین می شود).

۸- لیتیم : مصرف لیتیم در بیماریهای روحی روانی (مانیک) باعث افزایش پرولاکتین میشود.

۹- استرس: مثل ترسیدن یا مضطرب شدن و ایستادن طولانی باعث افزایش ترشح می شود

بیماری های مرتبط با پرولاکتین

بیشتر بیماری هائی که در مورد پرولاکتین دیده می شود مربوط به افزایش ترشح هورمون است. علل شایع افزایش پرولاکتین هایپرپلازی و تومور هیپوفیز است و علت غیر شایع آن قطع ارتباط هایپوتالاموس با هیپوفیز است.

هایپرپلازی هیپوفیز: رشد سلول های ترشح کننده پرولاکتین در هیپوفیز باعث هایپرپرولاکتینما میشود (رفرنس اینتروال نیازی به یادگیری ندارد ولی مقدار ۲۰۰ نانوگرم بر میلی لیتر یعنی پرولاکتینمیا) که با سی تی اسکن مشخص می کنند.

علل غیرشایع: دوپامین که از هایپوتالاموس ترشح می شود باعث مهار ترشح پرولاکتین می گردد اما گاهی ممکن است ارتباط بین هیپوفیز و هایپوتالاموس تنگ شود مثلا به دلیل اینکه استخوان های زین ترکی به بخش ارتباطی هیپوفیز به هایپوتالاموس فشار می آورد در نتیجه مهار ترشح پرولاکتین توسط دوپامین کاهش یافته و پرولاکتین افزایش می یابد.

نکته: اگر هیپوفیز هایپرپلازی داشته باشد تمام هورمونهای آن افزایش پیدا میکند؟ خیر، چون ممکن است سلولهایی هایپرپلازی داشته باشند که هورمون خاصی را ترشح میکنند ولی ممکن است در هایپرپلازی هیپوفیز چند هورمون هم تحت تاثیر قرار گیرد یعنی چند نوع سلول هایپر پلازی شود . اگر کسی در بدنش ۳ تا هورمون هیپوفیزی افزایش داشت نشان دهنده اختلال هیپوفیزی است .

اثرات فیزیولوژیک افزایش پرولاکتین (هایپرپرولاکتینمی)

۱- مهار LH و FSH در زنان : پرولاکتین ساپرس کننده FSH و LH است پس افزایش آن باعث ناباروری در خانم ها می شود. کاهش FSH باعث کاهش رشد فولیکول و در نتیجه کاهش تخمک گذاری میشود در نتیجه الیگومنوره (کم شدن تعداد دفعات منوره) یا دیس منوره (Dysmenorrhea) میدهد . (تاثیر LH و FSH باهم است یعنی اگر FSH کم شود و فولیکول تولید نشود LH هم نمیتواند تولید جسم زرد کند) در این خانمها بدون بارداری و شیردهی تولید شیر مشاهده میشود .

۲- مهار LH و FSH در مردان : در مردان کاهش این هورمون ها باعث کاهش و اسپرم سازی میشود. کاهش LH در مردان باعث کاهش تستوسترون شده که از عوارض آن میتوان به کاهش تمایل جنسی کاهش تعداد اسپرم اثر سوء برخونسازی (تستوسترون باعث افزایش خونسازی میگردد) ، برجستگی سینه در مردان (جینکوماستی) که حتی گاهی تا مرحله ترشح شیر پیش میرود که این حالت را اصطلاحا Galactorhea گویند.

روشهای اندازه گیری پرولاکتین

برای اندازه گیری پرولاکتین از روش های ایمونواسی اعم از رادیو ایمونو اسی (راديوآکتیو)، کمی لومینانس (لومینانس) و الیزا (آنزیمی) استفاده می شود. روش کمی لومینانس از بقیه ی روشها دقیق تر است.

در هنگام نمونه گیری فرد نباید تحت استرس باشد. ترشح هورمون حالت پالسی دارد لذا اندازه گیری آن با Baseline چندان خوب نیست زیرا به هنگام نمونه گیری مشخص نیست که فرد در کجای پالس قرار دارد. برای رفع این مشکل روشهای مختلفی جهت اندازه گیری به کار برده شده است مثلا چند بار در روز خونگیری کردند و میزان هورمون را در هر نمونه مشخص کردند و یا نمونه حاصل از چند بار نمونه گیری را باهم مخلوط کرده و بعد اندازه گیری کردند اما هیچکدام عملا قابل اجرا نیست پس به همان روش Baseline بسنده می شود.

ماکرو PRL : در بعضی افراد PRL به آنتی بادی میچسبد و حالتی را بوجود می آورد که به ماکروپرولاکتین معروف است و باعث جلوگیری از عملکرد صحیح پرولاکتین میشود. برای حذف این حالت و دستیابی به نتیجه دقیق باید از اولترا سانتریفیوژ (۰۰ هزار G) برای رسوب آن استفاده کرد و یا جدا کردن آن به وسیله پلی اتیلن گلیکول.

هورمون رشد (GH)

هورمون رشد (سوماتوتروپین) مترشحه از هیپوتالاموس قدامی که ترشح آن تحت تاثیر دو هورمون مترشحه از هیپوتالاموس

یعنی GHRH (تحریک کننده)

و GHIH (یا سوماتواستاتین که مهار کننده ترشح هورمون رشد است) میباشد. هورمون رشد روی خیلی از اندام ها موثر است بخصوص بافت چربی و ماهیچه. رسپتور GH در سطح غشا است.

انتقال هورمون رشد در بدن

هورمون رشد پس از آزادسازی از هیپوفیز به کبد رفته و باعث ترشح سوماتومدین C یا همان IGF-1 از کبد می شود که واسطه عملکردی GH محسوب میشود.

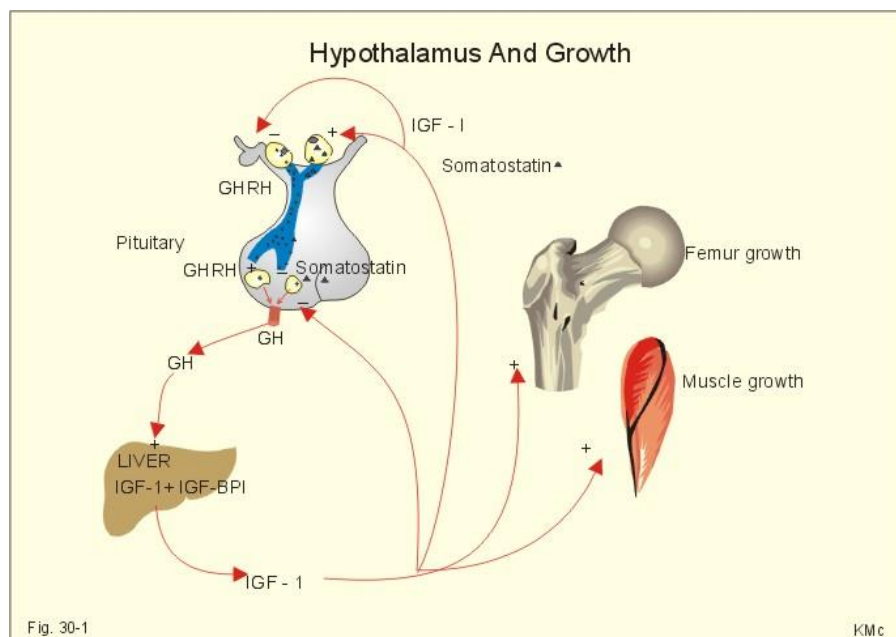


Fig. 30-1

KM c

IGF (insulin like growth factor): IGF از نظر ساختمانی شبیه به Proinsulin است و فاکتور رشد شبه انسولینی گفته می شود چون اثراتش شبیه انسولین است و به وسیله اکثر بافت ها تولید میشود. تمام IGF ها somatomedin (واسطه رشد بدن) نام دارند. سوماتومدین اثرات هورمون رشد را واسطه گری میکند. هورمون رشد روی کبد تاثیر گذاشته و IGF1 را در کبد تولید میکند. IGF1 به نوبه خود تقسیم سلولی و رشد غضروف و تشکیل استخوان و رشد طولی را تحریک میکند این عمل IGF1 به وسیله IGF2 حمایت میشود. در غضروف پروتئوگلیکانهایی مثل کراتان سولفات و درماتان سولفات زیاد می باشند که IGF باعث سولفاته شدن این ترکیبات می شود به همین دلیل در قدیم نام آن را Sulfation Factor گذاشته بودند. IGF ها اثرات GH روی لیپولیز را واسطه گیری نمی کند و خود GH این کار را انجام میدهد همینطور افزایش قند خون به وسیله GH است و IGF این کار را نمیکند. IGF1 اثر مهارری روی هیپوفیز و هیپوتالاموس دارد همین اثر منفی به وسیله GH هم اعمال می شود.

IGF1 وقتی وارد خون شد به پروتئین اتصالی به IGF یعنی IGFBP3 متصل میشود. در کل سه ساب تایپ از این پروتئین وجود دارد که نوع سه (IGFBP3) مهم تر است. IGFBP3 باعث محافظت IGF-1 از اثر پروتئازهای موجود در خون می شود. کسانی که مقدار IGFBP3 کمی دارند دچار کمبود رشد هستند.

نکته: IGF جای انسولین را نمی گیرد، پس زمانی که میگوییم مشابه انسولین است بدین معنی نیست که همه اعمال انسولین را انجام میدهد.

اثرات متابولیکی هورمون رشد

این هورمون از طریق افزایش سنتز پروتئین و لیپید، حرکت آمینواسید به داخل سلول و افزایش قند خون باعث رشد می شود. بنابراین هورمون رشد دارای اثرات متابولیک می باشد که شامل متابولیسم کربوهیدرات، چربی، پروتئین و مواد معدنی است.

۱- متابولیسم چربی: عکس عمل انسولین که باعث مهار لیپولیز می شود را داراست. با اثرگذاری روی آنزیم لیپاز حساس به هورمون (HSL) موجود در سلولهای چربی باعث تجزیه تری گلیسرید شده در نتیجه اسیدهای چرب ایجاد می شود که به داخل خون ریخته و از آنجایی که به دلیل آبگریز بودن در خون حل نمی شوند سوار بر آلبومین می گردند و به سمت ماهیچه ها و بافت قلبی می روند که باعث افزایش انرژی در آنها می شود و یا به هنگام تکثیر سلول از اسیدهای چرب جهت سنتز فسفولیپید غشای سلول استفاده میکنند.

۲- متابولیسم پروتئین: ورود اسید آمینه به داخل سلول را زیاد می کنند و باعث افزایش سنتز پروتئین و در نهایت افزایش رشد می شود.

بالانس نیتروژن مثبت: به معنی افزایش ساخت و ساز پروتئین نسبت به تخریب آن است. هورمون رشد و ورود اسید آمینه را به داخل سلول زیاد می کند که در آنجا تبدیل به پروتئین می شود در نتیجه تجزیه اسید آمینه کاهش یافته و تولید اوره کم می شود که در این حالت بالانس نیتروژن مثبت است مثل بچه ها و خانم های باردار و کسانی که در حال رشد هستند.
به عنوان مثال:

۲۰ گرم اسید آمینه می دهیم و ۲۰ گرم اوره دفع می شود؛ بالانس نیتروژن وجود دارد.

۲۰ گرم اسید آمینه می دهیم و ۱۰ گرم اوره دفع می شود؛ بالانس نیتروژن مثبت است.

۲۰ گرم اسید آمینه می دهیم ۳۰ گرم اوره دفع می شود، یعنی علاوه بر این اسیدهای آمینه پروتئین های بدن نیز تجزیه میشوند؛

بالانس نیتروژن منفی است مثل حالت بیماری وسوختگی و سرطان

۳- متابولیسم کربوهیدرات: از طریق مهار گلیکولیز (مانند گلوکاگون) و تجزیه گلیکوژن یا گلیکوژنولیز باعث افزایش قند خون میشود.

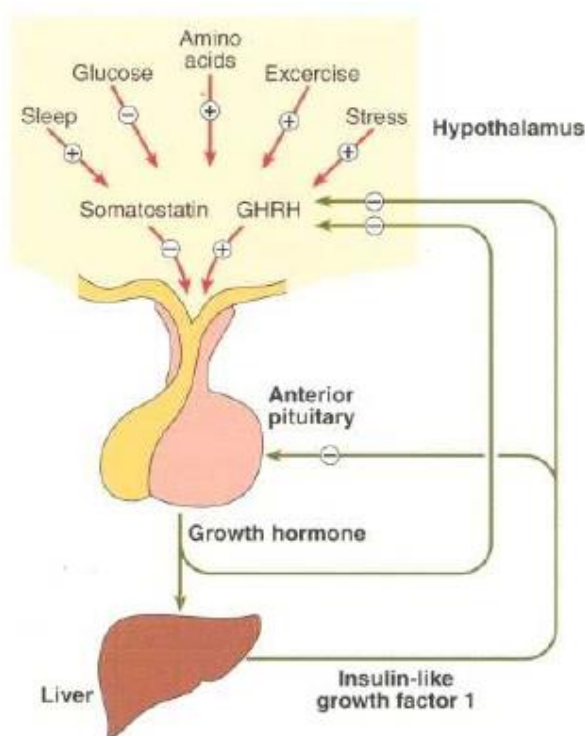
۴- متابولیسم مواد معدنی: عمده ترین اثر آن روی کلسیم، فسفات و منیزیم است.

عوامل موثر در ترشح هورمون رشد:

۱- میزان گلوکز خون، اگر قند خون پائین باشد ترشح هورمون رشد زیاد می شود و برعکس.

۲- در طول رشد بخصوص هنگام بلوغ ترشح هورمون زیاد می شود ولی بعد از بلوغ در یک سطحی ثابتی باقی می ماند. با افزایش سن مقدار GH کم میشود پس IGF-1 هم کم می شود.

۳- ترشح GH به وسیله افزایش مقدار آمینواسید خون افزایش پیدا میکند. هنگامی که آمینواسید در خون زیاد میشود بدن متوجه میشود که باید پروتئین سازی کند به خاطر همین شروع به ترشح GH میکند یکی از آمینواسید ها که ترشح هورمون را خیلی زیاد میکند آرژنین است که باعث افزایش ترشح هورمون و افزایش قد میشود.



- ۴- غذا خوردن منجر به افزایش قندخون شده پس ترشح هورمون کاهش می یابد ولی کسانی که رژیم غذایی شان غنی از پروتئین است به علت وجود آرژنین بعد مصرف غذا GH زیاد می شود.
- ۵- ورزش و استرس: ترشح هورمون را زیاد می کنند. در هنگام ورزش گلوکز مصرف میشود و هایپوگلیسمی میدهد و کاهش قند خون باعث افزایش GH میشود.
- ۶- خواب: خوابیدن باعث افزایش هورمون رشد می شود (بچه ها در ابتدای تولد زیاد می خوابند بنابراین هورمون رشد زیاد ترشح شود پس این خواب برای نوزاد ضروری است، اگر نوزاد نخوابد مشکل دارد). حالت Peak هورمون رشد در حالت خواب است (اکثر هورمونهای هیپوتالاموسی حالت پالزاتیو دارند).
- ۷- کاهش ترشح هورمون رشد در اثر مصرف دوپامین و مشتقات آن برای مثال ال دوپا، متادون، لوودوپا و اپیوئیدها .

بیماری های مربوط به هورمون رشد

اگر اختلال در ترشح هورمون قبل از بلوغ باشد:

- ۱- اگر ترشح IGF قبل از بلوغ که هنوز اپی فیزها بسته نشده اند زیاد شود، رشد طولی استخوان افزایش میابد که منجر به بیماری ژیگانتیسم (gigantism) می شود.
- ۲- کاهش هورمون رشد در دوران رشد و قبل از بلوغ منجر به کوتولگی و یا Dwarfism می شود ولی اگر این کاهش بعد بلوغ باشد تاثیر چندانی ندارد .
کوتولگی ناشی از چند چیز است :
- ۱- ترشح هورمون رشد از هیپوفیز کم شده باشد
- ۲- هورمون رشد وجود دارد گاهی هم زیاد است ولی رسپتور آن مشکل دارد در نتیجه مقدار IGF کاهش می یابد ، در این صورت اثرات مربوط به آن و اثرات متابولیکی هورمون مختل می شود.
- ۳- گاهی رسپتور مشکلی ندارد و میزان هورمون رشد هم نرمال است ولی سیگنال های بعد رسپتور مشکل دارد پس IGF نیز کاهش می یابد.
- ۴- مشکل از کمبود IGFBP می باشد لذا IGF به مقدار کافی سنتز می شود اما سریع تخریب می شوند .
بنابراین به تنهایی بانداژه گیری هورمون رشد نمی توان درباره بیماری افراد اظهار نظر کرد زیرا ممکن است میزان هورمون بالا باشد و فرد کوتوله باشد.
اگر اختلال در ترشح هورمون بعد از بلوغ باشد :
- ۱- اگر هورمون بعد از بلوغ و بسته شدن اپی فیز افزایش یابد استخوان هارشد طولی نداشته در عوض رشد عرضی می کنند، که منجر به بیماری آکرومگالی (acromegaly) می شود. در این شرایط استخوانهای بخش بیرونی بزرگ می شوند مثل فک و پیشانی و دست و پا و بینی.
- ۲- اگر هورمون بعد از بلوغ و رشد کامل بدن کاهش یابد عواقب چندانی ندارد.



Age 9



Age 16



Age 33



Age 52

تغییرات استخوانی در یک فرد مبتلا به آکرومگالی از کودکی تا بزرگسالی

اندازه گیری هورمون رشد

اندازه گیری هورمون رشد نیز مانند دیگر هورمون ها با استفاده از روش های ایمنوناسی مثل الایزا انجام می شود. اگر اندازه گیری هورمون رشد را صبح و بصورت ناشتا و بدون هیچ تحریک یا مهاری انجام شود به آن مقدار هورمون پایه (basal) می گویند ولی این اندازه گیری به تنهایی کفایت نمیکند مخصوصا در بچه های در حال رشد، بنابراین باید آزمایشات داینامیک نیز انجام شود و حتما IGF-1 نیز جزء اندازه گیری ها باشد.

تست های داینامیک (Dynamic Test) به دودسته تقسیم میشوند، تست های مهاری (suppressive test) و تست های تحریکی (provocative test). اگر احتمال افزایش هورمون رشد را دادیم باید تست مهاری بگذاریم و اگر احتمال کاهش دادیم باید تست تحریکی بگذاریم .

تستهای مهاری: برای بررسی افزایش فعالیت ترشحی یک غده به کار می رود یعنی یک هورمونی که افزایش ترشح دارد می خواهیم ببینیم مهاری شود یا نه بطورمثال فرد تومور هیپوفیز دارد و هورمون رشد آن زیاد شده است در اینجا تست های مهاری برای ما میگذاریم اگر مهارشد تحت تاثیرکنترل فیزیولوژیکی است اگر مهارنشده تحت تاثیر هیچ فیدبکی نیست. برای اینکار بصورت مصنوعی ترشح GH را سرکوب میکنیم یا با سوماتوستاتین یا با ایجاد هایپرگلیسمی (مصرف ۷۵ گرم گلوکز) به این صورت که ابتدا Baseline هورمون رشد را اندازه میگیریم (basal GH) بعد با دادن ۷۵ گرم قند به بیمار در فاصله های ۳۰ دقیقه ای خونگیری کرده و مقدار هورمون را اندازه میگیریم (به مدت دو ساعت). در این صورت باید ترشح هورمون رشد ساپرس شود تا حدود یک نانوگرم بر میلی لیتر (به این تست OGTT گویند). اگر مقدار هورمون تا یک نانوگرم بر میلی لیتر

مهار شد یعنی مشکلی ندارد. اگر کسی آکرومگال بود و درمان شد برایش تست ساپرسیو میگذاریم اگر دیدیم IGF طبیعی است و تست زیر یک نانوگرم بر میلی لیتر شد یعنی درمان خوب بوده است. اگر بخواهیم تست مهاری سوماتواستاتین را استفاده کنیم بایستی سوماتواستاتین به فرد تزریق شود.

تستهای مهاری خیلی کم استفاده می شوند چون پرکاری کمتر اتفاق می افتد (یعنی بیشتر کیس ها مربوط به کمکاری هیپوفیز می شود).

تست تحریکی: در کل کاهش GH شایعتر از افزایش GH است. گفتیم در حالت کاهش تست تحریکی میگذاریم یعنی باید بدن را تحریک کرده تا پاسخ بدهد. بطورمثال وقتی در یک فرد بیماری تحریک انجام می شود باید مقدار هورمون رشد افزایش یابد در نتیجه IGF نیز زیاد شود ولی اگر GH زیاد و IGF کم باشد هیپوفیز مشکلی نداشته بلکه رسپتور آن مشکل دارد. در صورتیکه IGF هم زیاد شد نتیجه می گیریم که مشکل از IGFBP است.

تست تحریکی انسولین یا انسولین تولرانس تست (ITT): به این ترتیب که هایپوگلیسمی با انسولین ایجاد میکنیم، چندواحد انسولین به فرد تزریق می کنیم در نتیجه قندخون کاهش می یابد پس باید هورمون رشد افزایش یابد البته ابتدا باید basal GH را اندازه بگیریم. بدی این تست این است که ممکن است انسولین زیاد تزریق شود و فرد دچار هایپوگلیسمی و بیهوش شود لذا باید در بیمارستان این کار را انجام دهیم.

تست ورزش: برای کودکان تست ورزش خوب است بدین صورت که ابتدا basal GH را اندازه می گیریم و بعد به فرد می گوئیم نیم ساعت یا ۲۰ دقیقه بدود (ترجیحا تردمیل) بعد از آن مقدار هورمون GH را اندازه گیری میکنیم. این تست معمولا برای کودکان می باشد، زیرا دادن انسولین به کودکان خطرناک است.

تست آرژنین GHRH: تستی بنام تست هورمون آزاد کننده هورمون رشد و آرژنین (Arg-GHRH) وجود دارد بدین ترتیب که Arg-GHRH را به فرد تزریق می کنیم و سپس هر ۳۰ دقیقه یکبار در طول یک و نیم ساعت GH اندازه گیری می شود.

تست کلونیدین (Clonidin): کلونیدین آنتاگونیست سوماتواستاتین (که مهارکننده هورمون رشد است) میباشد و با مهار سوماتواستاتین باعث افزایش ترشح هورمون رشد می شود. با تزریق کلونیدین هورمون رشد افزایش می یابد.

تست هایی نیز هستند که به صورت روتین در آزمایشگاه انجام نمیشود برای مثال اندازه گیری ۲۴ ساعته ی هورمون رشد و یا اندازه گیری هورمون در طول خواب .

نکته : در ترشح اکتوپیک (ناجای) هورمون رشد، هورمون رشد توسط سایر قسمتها ساخته میشود نه هیپوفیز. در اینگونه موارد اندازه گیری GHRH مهم است چرا که در اینگونه موارد GHRH افزایش ندارد و از روی آن میتوان به ترشح ناجای پی برد.

پانل کلی تست های مربوط به هورمون رشد

تستهای زیر در بررسی اختلالات هورمون رشد اندازه گیری می شوند:

۱- basal GH : ابتدا هورمون رشد پایه را در صبح و در حالت ناشتایی اندازه گیری میکنیم..

۲- اندازه گیری هورمون رشد در حالت تحریکی و یا مهاری

۳- اندازه گیری IGF1 (اندازه گیری IGF1 هم بعد از تحریک و هم بعد از مهار میتواند اندازه گیری شود)

۴- اندازه گیری IGFBP3

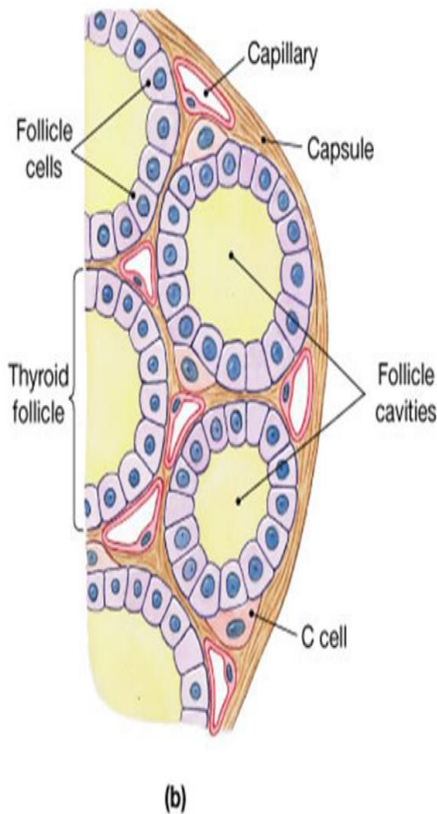
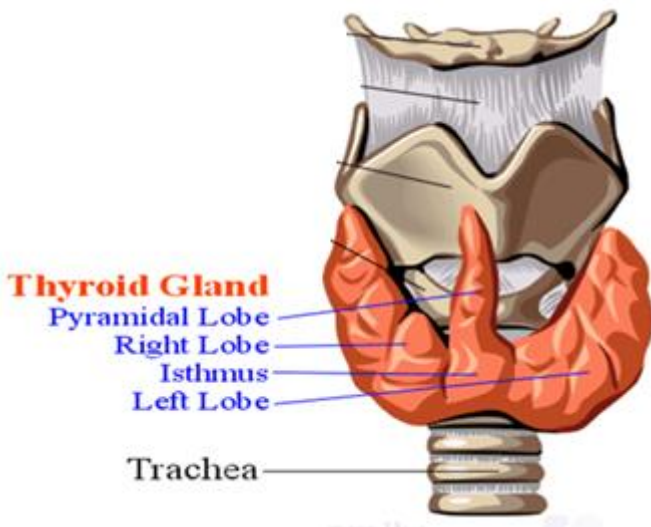
اندازه گیری تمامی موارد بالا با روش ایمنو اسی می باشد.

جلسه دوم : غده تیروئید

دومین بیماری شایع متابولیسمی مربوط به غده تیروئید است (اولین دیابت میباشد). تفسیر بیماریها و تغییرات هورمونهای تیروئیدی به دلیل ارتباط وسیع آن با سایر عوامل بسیار مشکل است.

غده تیروئید روی حلق قرار گرفته است و دارای ۲ لوب پروانه ای شکل می باشد. اگر غده تیروئید را با میکروتوم یا اسلایسر برش دهیم و رنگ آمیزی کنیم بصورت حوضچه های کنار هم دیده می شود که به این حوضچه ها فولیکول گفته میشود.

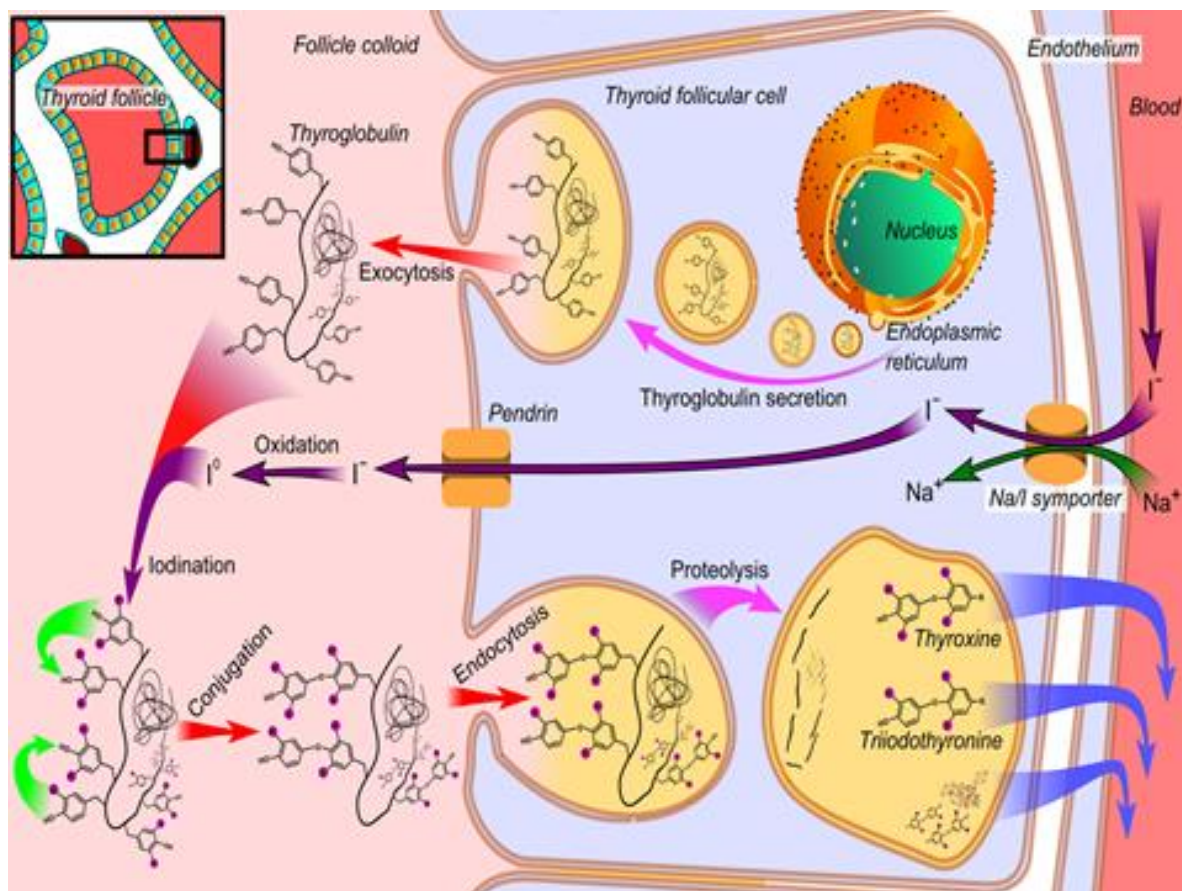
فولیکولها بصورت یکسری سلول که دور یک مایعی چسب مانند بنام کلئوئید حلقه زده اند دیده می شوند. از کنار سلول های فولیکولی رگهای خونی عبور می کنند. خاصیت چسبندگی کلئوئید عمدتاً به علت پروتئین ها میباشد. همچنین بین فولیکول ها یکسری سلول به نام C cell وجود دارد که کلسی تونین ترشح میکنند. سلولهای فولیکولی به همراه کلئوئید میان آن برای سنتز هورمونها مورد استفاده قرار میگیرند. هورمونهای تیروئیدی همان T3 و T4 میباشد.



ساخت هورمون:

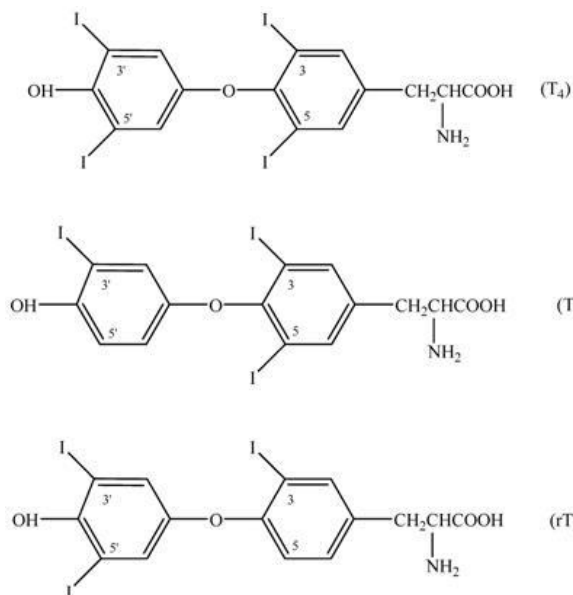
ساخت هورمون های تیروئیدی شامل جذب ید، اکسیداسیون ید، سنتز تیروگلوبولین (گلیکو پروتئین بزرگی غنی از تیروزین)، پروسه جفت شدن (Coupling)، هیدرولیز تیروگلوبولین و آزادسازی هورمونها، انتقال هورمون درخون (بوسیله TBPA و TBG) می باشد.

جذب و اکسیداسیون ید: ید توسط سیستم گوارشی جذب می شود و به غده تیروئید می رود (ید عمدتاً در این غده تجمع پیدا می کند). پمپی روی غشای سلول های فولیکولی وجود دارد که ید را با انتقال **Symport** همراه با **Na** از خون به درون سلولهای فولیکولی منتقل می کند و باعث افزایش غلظت ید درون سلول می شود. با وجود اینکه غلظت ید درون سلول بیشتر از خون می باشد باز هم سلول اقدام به وارد کردن ید به درون سلول می کند تا جایی که غلظت ید درون سلول بسیار افزایش یابد آن گاه ید پمپ را مهار میکند و سرعت آن کاهش می یابد. ید داخل سلول فولیکولی مورد استفاده قرار نمی گیرد بنابراین از سلولهای فولیکولی به کلونید منتقل می شود. ید در خون به صورت ید آنیونی (I^-) است و به همین صورت هم وارد فولیکول می شود و برای اینکه مورد استفاده قرار گیرد باید اکسیداسیون روی آن انجام و به ید اتمی تبدیل شود. داخل کلونید آنزیمی به نام تیروپروکسیداز (**TPO**) وجود دارد که ید را با استفاده از آب اکسیژینه اکسید می کند.



سنتز تیروگلوبین (TG):

یک پروتئین بزرگ درون سلول های فولیکولی به نام تیرو گلوبین سنتز می شود که به فضای کلونیدی اگزوسیتوز می شود. در پروتئین تیروگلوبین تعداد زیادی اسید آمینه تیروزین وجود دارد. حالا در کلونید هم ید اکسید شده و هم تیرو گلوبین وجود دارد حال باید ید به حلقه ی تیروزین های موجود در تیروگلوبین متصل شود. به این کار ید دار شدن تیروزین ها یا یدیناسیون (**iodination**) می گویند (به شکل توجه شود).



به حلقه های تیروزین یک و یا دو عدد ید متصل می شود البته تعداد آن هایی که دو عدد ید به آنها متصل میشود بیشتر است. در مرحله بعد، دو حلقه ی تیروزین موجود در تیروگلوبولین با هم جفت می شوند (عمل جفت شدن حلقه ها یا conjugation). ممکن است یک حلقه ای که دو عدد ید دارد با یک حلقه ای که دو عدد ید دارد متصل شود و چهار ید در کنار هم قرار می گیرند و گاهی حلقه ی یک یدی به حلقه ی دو یدی متصل و مجموعه سه یدی را به وجود می آورد (به شکل توجه شود). این امکان هم هست که حلقه یک یدی با یک حلقه یک یدی متصل و مجموعه دو یدی را ایجاد کند ولی بلا استفاده می ماند و همان جا تجزیه شده و ترشح نمی شود. تمام مراحل شامل یدیناسیون، جفت شدن و اکسیداسیون توسط TPO انجام می شود (بنابراین آنزیم چند کاره است).

در بیماری اتوایمیون تیروئید علیه TPO آنتی بادی ترشح می شود لذا باعث کم کاری تیروئید و کاهش هورمون های آن می شود.

وقتی یدیناسیون و جفت شدن انجام شد تیروگلوبین دوباره به درون سلول فولیکولی آندوسیتوزمی شوند. حالا آن ها درون لیزوزوم هستند که در آن آنزیمی لیزوزیم وجود دارد. درون لیزوزم تیروگلوبین توسط پلی پتیدازها بریده شده و دو محصول آزاد می شود:

۱- تترا آیودوتایرونین که به تیروکسین معروف است (T4).

۲- تری آیودوتایرونین (T3).

تیروکسین و T3 به درون خون ترشح می شوند.

نکته: در هنگام سرطان تیروئید TG در خون افزایش می یابد و اندازه گیری آن برای بررسی عود کنسر تیروئید مفید واقع میشود. همچنین تیروگلوبولین ممکن است به داخل خون نشت پیدا کند و علیه آن آنتی بادی ساخته شود. این آنتی بادی (anti Tg-Ab) در بیماری هاشیموتو دیده می شود که در ادامه به آن اشاره خواهد شد.

انتقال در خون:

هورمون های تیروئیدی دو تا حلقه ی بنزنی دارند لذا آگریزند و در خون حل نمی شوند. برای حمل آنها در خون سه پروتئین انتقال دهنده وجود دارد:

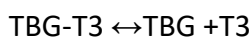
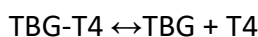
۱- TBG (thyroid binding globulin). TBG به T3 و T4 متصل می شود ولی تمایل TBG به T4 بیشتر است تا T3

که این امر به خاطر ید بیشتر T4 میباشد. TBG حدودا هفتاد درصد از T3 و T4 را در خون حمل میکند.

۲- TBPA (تایروکسین بایندینگ پره آلبومین یا پره آلبومین متصل شوند به تیروکسین که به ترانس تائیرتین نیز معروف است). علت نامیدن پره آلبومین این است که در الکتروفورز قبل از باند آلبومین قرار می گیرد.

۳- آلبومین

T3 و T4 طوری به TBG متصل میشوند که سر آگریز داخل پروتئین باشد یعنی حلقه های فنولی را می پوشاند. گرچه T3 و T4 توسط TBG در خون منتقل میشوند است اما به مقدار کمی T3 و T4 آزاد (درحد نانو گرم) در خون نیز پیدا میشود یعنی تعدادی از هورمون ها از TBG جدا می شوند و به عبارتی حالت دینامیک دارد و یک تعادلی بین هورمون متصل به TBG و هورمون آزاد وجود دارد:



در مجموع ۹۹ درصد از هورمون ها متصل به TBG هستند و فقط یک درصد آن آزاد میباشد که به T3 و T4 آزاد معروفند (Free T4 و free T3). این هورمون آزاد است که اثر بیولوژیکی در بدن دارد اما هورمون باند شده به پروتئین ذخیره بی اثر است. در حقیقت اتصال T3 و T4 به TBG یک ذخیره برای بدن میباشد که هر چقدر T3 و T4 آزاد مصرف شود TBG این دو هورمون را رها میکند چون T3 و T4 آزاد اعمال بیولوژیک دارند پس همیشه باید مقدار آن در خون ثابت بماند. به مجموع T4 آزاد و متصل به TBG (T4-TBG)، total T4 میگویند (tT4) همین حالت نیز در مورد T3 وجود دارد. در خون مقدار T4 هفت تا ده برابر T3 است.

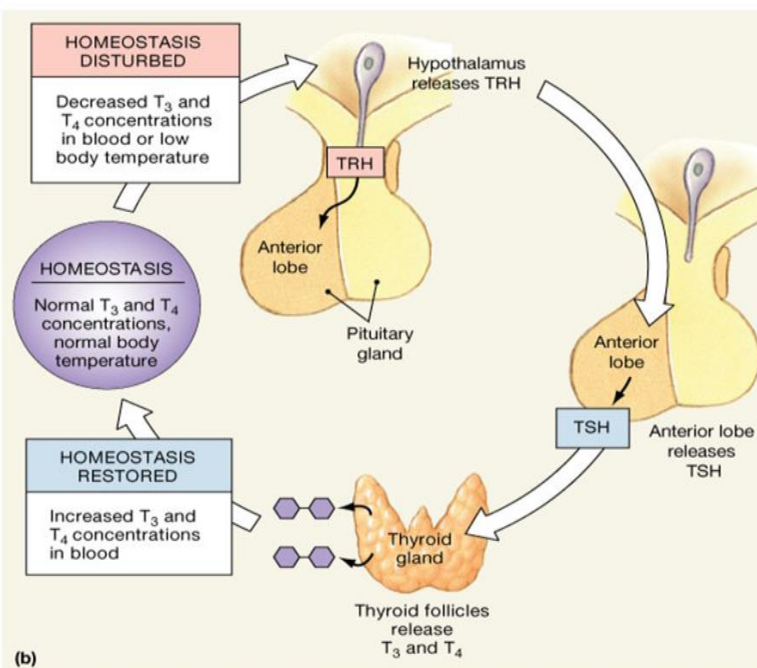
هورمون های تیروئیدی جزء هورمون های هیدروفوب و محل اثرشان درون سلول است. هنگام ورود هورمون به سلول هدف، T4 از TBG جدا می شود و بنابراین تعادل به سمت راست کشیده می شود تا هورمون از دست رفته را جبران کند. فعال ترین فرم هورمون تیروئیدی T3 است بنابراین T4 وقتی وارد بافت شد باید تبدیل به T3 شود یعنی باید یک ید از T4 جدا شود. جدا کردن ید را دیدیناسیون می گویند و به وسیله آنزیمی بنام دیدیناز (deiodinase) انجام می شود (این آنزیم در بسیاری از بافت ها وجود دارد). برای اینکار ید کربن شماره ۵ از T4 کنده میشود اگر بجای ید ۵ کنده شود (جداسازی معکوس) reverse T3 تولید میشود که دیگر اثر بیولوژیک ندارد (به شکل توجه شود). اگر از T3 و یا reverse T3 یک ید دیگر نیز جدا شود به T2 تبدیل میشوند که دیگر اثر بیولوژیک خود را از دست می دهند.

برای عملکرد درست هورمون تیروئیدی وجود ویتامین A نیز ضروری است. وقتی هورمون تیروئیدی وارد سلول شد به رسپتور تیروکسین (TR) وصل میشود. ویتامین A نیز وارد شده و به رسپتور خود (retinoid X receptor) RXR متصل میشود این ۲ رسپتور هنگامی که لیگاند به آنها وصل شد کنار هم قرار میگیرند و با هم دایمر تشکیل می دهند و روی ژن می نشینند و باعث تغییر بیان ژن و عملکرد سلول میشوند. در واقع یکسری ژن ها را فعالی میکنند که ژن هایی هستند برای رشد و تکامل و تمایز و انرژی زایی. هنگامی که ویتامین A نباشد دایمر ایجاد نمیشود و تکامل و تمایز ایجاد نمیشود پس برای تکامل هورمون های تیروئیدی و ویتامین A لازم هستند و جالب اینکه TBPA ویتامین A را نیز حمل میکند.

نکته: TBG چون در کبد ساخته می شود پس در بیماریهای کبدی و حتی سوءتغذیه تولید TBG کاهش می یابد لذا موقعی که بیماری کبدی هست TBG کم شده و در نتیجه T3 و T4 تام کاهش میابد.

تنظیم ترشح هورمون های تیروئیدی:

از هیپوتالاموس TRH ترشح میشود و می آید به سمت هیپوفیز قدامی و آن را وادار به تولید TSH میکند. TSH به سمت غده تیروئید می آید و باعث رشد آن و تسریع تمامی مراحل سنتز هورمون می شود. T3 و T4 به نوبه خود روی هیپوفیز و هیپوتالاموس فید بک منفی ایجاد می کنند (به شکل توجه شود). به فیدبک منفی هورمون های تیروئیدی روی هیپوفیز فیدبک منفی کوچک و روی هیپوتالاموس فیدبک منفی بزرگ گفته می شود. دوپامین و سوماتواستاتین باعث کاهش ترشح TSH می شوند.



اثرات متابولیسمی

متابولیسم قند:

گلیکوژن را افزایش می دهد در نتیجه گلیکوژن دریافت ها به خصوص در کبد افزایش می یابد. جذب روده ای قند را نیز افزایش می دهد لذا افرادی که هایپوتیروئیدی دارند احتمال اینکه دچار کاهش قند خون حتی به طور ضعیف شوند وجود دارد در عوض کسانی که هایپرتیروئیدی دچار هایپرگلیسمی خفیف (mild hyperglycemia) هستند.

نکته: در گرسنگی مقدار هورمون های تیروئید پایین می آید.

متابولیسم چربی:

۱- با افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز لیپولیز را افزایش می دهند در نتیجه اسیدهای چرب افزایش یافته که به میتوکندری رفته و انرژی تولید می کنند.

۲- سنتز ApoB100 را در کبد کاهش می دهد، ApoB100 جهت تشکیل VLDL در کبد لازم است پس VLDL و به دنبال آن LDL خون کم می شود، زیرا LDL حاصل تجزیه ی VLDL است. اگر فردی هایپوتیروئیدی داشته باشد احتمالاً LDL خونس افزایش می یابد که این حالت خوب نیست، زیرا LDL حاوی کلسترول است. جهت کاهش کلسترول داروهای سیمواستاتین یا آتورواستاتین تجویز می شود. بهتراست علاوه بر اندازه گیری کلسترول، عملکرد تیروئیدی هم بررسی شود. اگر فرد هایپوتیروئید بود تیروئیدش را باید درمان کرد تا کلسترول هم کاهش پیدا کند.

۳- APOA1 را افزایش می دهد و در نتیجه HDL افزایش پیدا می کند و این خوب است چون کلسترول را جمع و دفع می کند.

۴- باعث افزایش رسپتور LDL روی سلول های کبدی می شود در نتیجه LDL بیشتری وارد سلول های کبدی شده و در نهایت دفع می گردد و کلسترول کاهش می یابد.

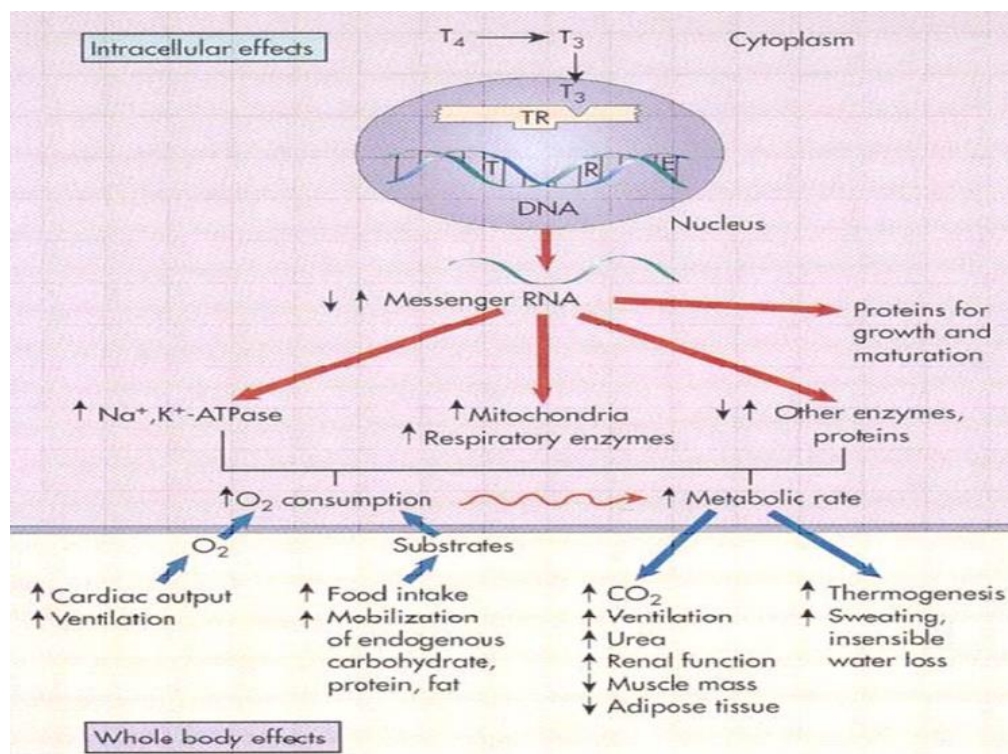
۵- از طرف دیگر هورمون تیروئیدی آنزیم ۷- آلفاهیدروکسیلاز را که در تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی فعالیت دارد را فعال می کند در نتیجه کلسترول تبدیل به املاح صفراوی شده و از طریق روده دفع می شود.

اثر هورمون تیروئیدی روی زنجیره ی انتقال الکترون:

هورمون های تیروئیدی فعالیت زنجیره انتقال الکترون را زیاد میکند و باعث افزایش آنزیم های زنجیره ی انتقال الکترون مانند ATPase می شود. وقتی ATPase زیاد شود تجزیه ATP زیاد میشود در نتیجه گرما و انرژی تولید میشود. از طرف دیگر هورمون های تیروئیدی Uncoupler هم میباشد یعنی فرایند فسفریلاسیون را از اکسیداسیون در میتوکندری جدا میکند و در نتیجه گرمای زیادی تولید میشود. هورمون های تیروئیدی باعث میشوند متابولیسم پایه (basal metabolism) برقرار بماند یعنی حرارت در یک اندازه حداقلی همیشه تولید شود در نتیجه در حالت خواب نیز که فعالیتی وجود ندارد بدن گرم میماند.

۶- تحریک سنتز پروتئین و اسیدهای نوکلئیک بطور مستقیم در ارتباط با اثر هورمون های تیروئیدی در رشد و تکامل است.

۷- رشد و تمایز: هورمون تیروئیدی باعث افزایش اثر هورمون رشد به خصوص برای رشد و تمایز سلول (سلول های عصبی) می شود. به عبارت دیگر ابتدا باید هورمون تیروئیدی اثر خود را روی بافت بگذارد تا هورمون رشد بتواند اثر خود را بگذارد و یک اثر permissive دارد (اثر لازم و شرطی) بنابراین اگر T3 و T4 کم باشد GH هم نمیتواند اثر بگذارد لذا برای بررسی رشد فرد علاوه بر GH اندازه گیری T3 و T4 و سایر هورمون ها نیز انجام می شود. برای تولد یک نوزاد سالم هم رشد مناسب ضروری است و هم تمایز. هورمون های تیروئیدی رشد و تمایز تمامی سلول ها از جمله سلول های عصبی، استخوان، مو و دندان ضروری است اما خلاء هورمون های تیروئیدی برای سلول های عصبی مضر و غیر قابل گذشت است. اگر هورمون های تیروئیدی در طول دوران جنینی و پس از تولد کم باشد بافت عصبی جنین به اندازه کافی رشد و تکامل پیدا نمیکند و یک بیماری به نام کرتینیسم ایجاد میشود بطوریکه نوزاد به تحریک ها پاسخ نمی دهد و دچار باعث عقب ماندگی ذهنی هستند.



در اوایل دوران جنینی مادر هورمون های تیروئیدی جنین را تامین میکند به همین دلیل یکی از آزمایشات بدو بارداری آزمایش تیروئید مادر میباشد. آزمایش TSH روی خون نوزاد بعد از تولد نیز انجام میگردد.

در توده جنینی همه ی سلولها مثل هم هستند و بعد شروع به تمایز می کنند یعنی به عنوان مثال یک سلول تبدیل به سلول عصبی و سلول دیگر تبدیل به سلول پوست می شود به این فرایند تمایز می گویند. مثال آزمایشی برای تمایز:

۱- غده ی تیروئید بچه قورباغه ها را خارج کردند دیدند که قورباغه رشد کرد ولی هیچ اندامی (دست و پا) در نیاورد و دم آنها نیز نیفتاد.

۲- در آزمایش دیگری غده تیروئید را خارج کردند ولی هورمون تیروئیدی را به آنها تزریق کردند و دیدند تمایز آنها نسبتا کامل شد.

بخاط اهمیت سلامت جنین آزمایش هائی برای زنان حامله اجباری است:

آزمایش TORCH (توکسوپلازما، روبلا، سایتو مگالوویروس و هپاتیت)، اندازه گیری قند دو ساعته، قندخون ناشتا و پنل تیروئیدی

پنل تست های کارکرد تیروئیدی:

نام تست	روش اندازه گیری
TSH	ایمنو اسی (الایزا)
tT4	ایمنو اسی (الایزا)
tT3	ایمنو اسی (الایزا)
Free T4	ایمنو اسی (الایزا)
Free T3	ایمنو اسی (الایزا)
Tg	ایمنو اسی (الایزا)
TBG	ایمنو اسی (الایزا)
Anti TG Ab	ایمنو اسی (الایزا)
Anti-TPO-Ab AMA	ایمنو اسی (الایزا)
T3 uptake	راديوئاكتيو
TSI	ایمنو اسی (الایزا)
ید در ادرار	روش شیمیائی

TSH: یک پلی پپتید است بنابراین پایداری آن در نمونه خونی شکننده است و خراب میشود. نمونه ای که به کار میرود نباید همولیز و لیپمیا داشته باشد. ناشتایی لازم ندارد اما بعضی از تحقیقات نشان داده مصرف غذا روی TSH اثر دارد.

ذخیره نمونه: برای پنج روز ۲ تا ۸ درجه سانتیگراد پایدار است اما اگر بخواهیم بیشتر نگه داریم باید فریز شود. فریز-دفریز کردن متعدد (فریز کردن و ذوب کردن) باعث خرابی TSH میشود. زمان خون گیری معمولاً ۸ تا ۹ صبح میباشد. هورمون های هیپوتالاموسی و هیپوفیزی سیکل شبانه روزی دارند لذا بیشترین مقدار TSH ۲ تا ۴ صبح و کمترین مقدار ۵ تا ۶ عصر میباشد.

T3 و T4 ساختمان آلی دارند و پایدار تر از TSH هستند. پایدار است در دمای هوا تا ۷ روز در دمای اتاق پایدار است اگر بخواهیم یک ماده نگه داریم ذخیره در ۲ تا ۸ درجه سانتیگراد یا فریز کردن در یخچال .

برای screening نوزادان خون از پاشنه پا گرفته میشود خون باید ۳-۵ روز بعد از تولد گرفته شود. جنین به هورمون های تیروئیدی مادر وابسته است، نوزادی که به تازگی از مادر جدا شده منبع

هورمون های تیروئیدی از مادر قطع می شود و به همین دلیل فیدبک منفی روی هیپوفیز نوزاد از بین میرود و باعث افزایش شدید TSH نوزاد می شود (قله پس از تولد). مدتی طول می کشد که غده تیروئید نوزاد به اندازه کافی هورمون تیروئید تولید و با فیدبک منفی TSH را کاهش دهد پس باید مدتی صبر کنیم سپس میتوانیم خون بگیریم و آزمایش را انجام دهیم.

تست T3uptake: یک تست قدیمی است که دیگر انجام نمی شود، در این روش رزین (رزینی که قابلیت اتصال به T3 را دارد) به دیواره و کف لوله چسبانده اند. سرم که حاوی TBG است و T3 راديوئاكتيو به لوله اضافه و به مدت مشخصی آنکوبه می کنند در نتیجه رزین و TBG بر سر اتصال به T3 راديوئاكتيو با هم رقابت می کنند سپس مواد را خالی میکنیم و مقدار راديوئاكتيوته متصل به رزین را اندازه گیری می کنند. هر چه مقدار TBG زیاد بوده باشد مقدار T3 راديوئاكتيو متصل به رزین کمتر می شود و برعکس. این تست برآوردی از مقدار TBG به ما ارائه می دهد و زمانی رایج بود که اندازه گیری مستقیم TBG وجود نداشت.

نکته : نام آزمایش به نوع هورمون تیروئیدی نشان دار بر میگردد که T4 باشد و یا T3.

ید در ادرار: برای بررسی سطح ید در بدن، ید ادرار را اندازه گیری می کنند. اگر فرد زیاد ید خورده باشد مقدارش در ادرار زیاد و اگر میزان ید دریافتی از رژیم غذایی کم باشد میزان آن در ادرار کم میشود. این تست خیلی کم انجام میشود و بیشتر برای screening یک جمعیت و تخمین مقدار ید دریافتی توسط رژیم های غذایی مورد استفاده دارد. اندازه گیری آن به صورت شیمیایی است. ید به عنوان یک کاتالیزور در احیای سربک آمونیوم (ammonium Cerium) دخالت کرده که در ادامه تغییر رنگی ایجاد میشود و در انتها جذبش را میخوانیم .

نکته: برای سنجش Tg-Ab عمدتاً از الایزا استفاده می شود. روش دیگر، استفاده از اریتروسایت های تانیک شده است (tanned erythrocyte) در این مورد اریتروسیت ها را با تانیک اسید (tannic acid) آغشته کرده و سپس آنرا با Tg می

پوشانند، وقتی که سرم فرد را با این اریتروسایت ها مجاور میکنیم، آنتی بادی های Tg بین سطح اریتروسایت ها متصل شده و هم آگلوتیناسیون ایجاد میکند .

اهمیت بالینی(بیماری های تیروئیدی):

هایپوتیروئیدیسم

هایپوتیروئیدیسم اولیه: علت هایپوتیروئیدیسم اولیه کمبود هورمون تیروئیدی به علت اختلال در غده تیروئید است ولی در هایپوتیروئیدیسم ثانویه مربوط به اختلال در هیپوفیز یا هیپوتالاموس می باشد.

دلایل ایجاد هایپوتیروئیدیسم اولیه: کسانی که مبتلا به سرطان تیروئید می باشند، یا با جراحی قسمتی از غده تیروئیدشان را برمی دارند یا ید رادیو اکتیو (I^{123}) تزریق می کنند. اگر این اعمال بیش از حد ضرور انجام شود فرد دچار هایپوتیروئیدی می شود و در نتیجه بایستی داروی تیروئیدی مثل لووتیروکسین دریافت کنند.

کم کاری اولیه نوع هاشیموتو: در این بیماری بدن علیه غده تیروئید آنتی بادی ترشح می کند، پس یک بیماری اتوایمیون است. در این بیماری Anti-TPO-Ab و AMA (که احتمالا همان Anti-TPO-Ab است) و Anti-Tg Ab زیاد می شود، شایع ترین آن ها علیه Anti-TPO-Ab است. اتوآنتی بادی ها باعث تخریب فولیکول، کاهش هورمون تیروئیدی و در نتیجه افزایش TSH می شوند.

توجه کنید که وقتی T4 و T3 کاهش یافته نباید طبیعی بودن TSH شما را فریب دهد چون TSH دارای تغییرات شبانه روزی است یعنی در طی روز افزایش دارد و طبیعی شدن TSH ممکن است مربوط با افزایش روزانه آن باشد.

هایپوتیروئیدیسم ثانویه: در هایپوتیروئیدیسم ثانویه مشکل اختلال در هیپوفیز یا هیپوتالاموس می باشد. در هایپوتیروئیدیسم حتما T3 و T4 کم می شود چه اولیه باشد و چه ثانویه. در هایپوتیروئیدیسم ثانویه مشکل مربوط به هیپوفیز یا هیپوتالاموس است. اگر مشکل هیپوفیز باشد، T3 و T4 و TSH کاهش پیدا می کند درحالیکه TRH افزایش می یابد ولی اگر هیپوتالاموس مشکل داشته باشد همه هورمون ها (T3 و T4 و TSH و TRH) کاهش پیدا می کنند.

تست تحریکی TRH: در مورد افرادی که با کمبود کارکرد تیروئیدی مواجه هستند و TSH نیز پایین است این تست برای تعیین مکان کم کاری مورد استفاده قرار میگیرد. ابتدا به این افراد TRH سنتتیک تزریق میشود و سپس خون گیری می کنند، اگر کم کاری تیروئید مربوط به کم کاری هیپوتالاموس باشد در اینصورت TRH تزریقی باعث تحریک هیپوفیز و تولید TSH میشود اما اگر ایراد مربوط به هیپوفیز باشد TSH حتی با تزریق TRH نیز افزایش نمی یابد.

هایپوتیروئیدی ساب کلینیکال (subclinical):

زمانی که هورمون تیروئیدی کاهش یابد فیدبک منفی کوچک روی هیپوفیز کاهش می یابد، همین باعث افزایش TSH و نرمال شدن T3 و T4 می شود. به این حالت ساب کلینیکال گویند. این افراد در مراحل ابتدائی کم کار شدن تیروئید هستند یعنی TSH به مقدار خیلی کمی جهت نرمال نگهداشتن T3 و T4 افزایش می یابد اما مقدار T3 و T4 نرمال است. این افراد نیازی به درمان ندارند ولی از افزایش TSH هم نمی توان چشم پوشی کرد. لذا این افراد باید flow Up و تحت مراقبت باشد یعنی مدتی بعد بایستی دوباره آزمایش دهند.

گواتر: هر نوع رشد تیروئید بدون منشاء توموری را گواتر گویند. این رشد برای این است که بتواند سطح هورمون تیروئیدی رادخون نرمال نگه دارد. کاهش ید باعث کاهش هورمون های تیروئیدی شده که در نتیجه فید بک منفی T3 و T4 روی TSH و TRH کاهش یافته و در نتیجه مقدار TSH و TRH افزایش می یابد، باید بدانیم TSH هورمون رشد هم محسوب شده و باعث بزرگی غده می شود، این افزایش نهایتا منجر به رشد غده تیروئید می گردد.

لیتیم: به نظر می رسد لیتیم با تداخل در عملکرد کانال های یونی از جذب ید جلوگیری میکند و باعث هایپوتیروئیدی در ۱۰٪ کسانی که مصرف کننده هستند می شود.

علائم افراد مبتلا به هایپوتیروئیدی: بی حسی، بی حالی، کاهش دمای بدن (سردی بدن) و ضربان کند قلب (برادیکاردی)، چاقی، پر خوابی، کاهش اشتها، خشکی پوست همراه ادم (Myxedema)، افزایش کلسترول و یبوست. هایپرتیروئیدیسم:

بیماری گریوز (Graves): در این افراد ایمونوگلوبینی ترشح می شود که شبیه به TSH می باشد و به ایمونوگلوبولین تحریک کننده تیروئید (Thyroid Stimulating Immunoglobulin) یا TSI معروف است. این ایمونوگلوبین ها همانند TSH به رسپتور TSH در تیروئید متصل می شوند و تیروئید را تحریک می کنند و در نتیجه T4 افزایش و TSH مهار می شود. این فید بک تاثیری بر روی TSI ندارد.

مقاومت به هورمون تیروئید: شبیه مقاومت به انسولین می باشد که در آن بدن نسبت به انسولین مقاوم می شود زیرا رسپتور آن مشکل دارد در نتیجه قند خون افزایش می یابد، پانکراس نیز مرتب انسولین ترشح می کند تا مقاومت را از بین ببرد. در مقاومت به هورمون تیروئیدی نیز هورمون تیروئید ترشح می شود ولی نمی تواند اثر بگذارد در نتیجه T4 و TSH افزایش می یابد. T4 روی هیپوفیز نیز اثری ندارد لذا فیدبک منفی آن از بین می رود.

هایپرتیروکسینمی یوتیروئید: در این افراد تیروئید سالم است ولی هایپرتیروکسینمی دارند. تیروئید سالم است چون FreeT4 نرمال است قبلا نیز گفته شد که FreeT4 دارای نقش بیولوژیک می باشد پس از نظر تیروئیدی فرد نرمال است اما هایپرتیروکسینمی دارند چون در این افراد TBG افزایش یافته است و در نتیجه totalT4 افزایش می یابد. این حالت در حاملگی دیده می شود.

علائم هایپرتیروکسینمی یوتیروئید:

از لحاظ رفتاری و متابولیسم نرمال هستند زیرا FreeT4 نرمال است حتی اگر total T4 افزایش یابد. هایپر تیروکسینمی یوتیروئید در حاملگی دیده می شود. افزایش استروژن در اثر حاملگی یا مصرف قرص ضد حاملگی (Contraceptive) باعث افزایش تولید TBG می شود. بعلاوه در حاملگی hCG ترشح می شود که بسیار شبیه TSH است و تیروئید مادر را تحریک میکند و ایجاد حالت تهوع در بارداری (hyperemesis gravidarum) به همین مسئله مربوط است.

سرطان تیروئید: سرطان فولیکول های تیروئیدی. با افزایش تعداد فولیکول، سنتز هورمون نیز افزایش می یابد و ایجاد هایپرتیروئیدیسم می کند.

سرطان یا هایپرپلازی هیپوفیز: رشد و بزرگ شدن خوش خیم یا بدخیم هیپوفیز منجر به افزایش TSH و هایپرتیروئیدیسم می شود.

علائم افراد مبتلا به هایپرتیروئیدیسم: افزایش دمای بدن، تعریق زیاد، گرگرفتگی، ترمور (لرزش)، سوختن چربی، لاغری و ضربان سریع قلب، زودرنجی و عصبانیت.

هایپرآلدوسترونیزم: افزایش آلدوسترون منجر به کاهش TBG می شود. تستوسترون و کورتیزول نیز باعث کاهش TBG می شوند در نتیجه total T4 کاهش می یابد ولی FreeT4 نرمال است.

دیس آلبومینمی خانوادگی: در این بیماری آلبومین در اثر موتاسیون دارای افزایش تمایل به تیروکسین می شود در نتیجه باعث افزایش total T4 می شود ولی FreeT4 کماکان نرمال باقی می ماند.

جدول خلاصه ای از بیماری های تیروئیدی به همراه تغییرات آزمایشگاهی آنها

ATPO	rT3	FT4	T3	T4	TSH	Defect
N↑	↓	↓	↓N	↓	↑	هیپوتیروئیدسم اولیه
N	↓	↓	↓	↓	↑	هیپوتیروئیدسم نوزادی گذرا
↑	↓	↓N	↓N	↓N	↑	هیپوتیروئیدسم تیروئیدیت هاشیموتو
↑	↑	↑	↑	↑	↓	گریو
↑	↑	↑	↑	↑	↓	گریو نوزادی
-	↓	↓	↓	↓	N↓	کمبود TSH
-	↑	↓	↓	↓	↑	نقص سنتز هورمون های تیروئیدی
-	↑	↑	↑	↑	N↑	مقاومت به هورمون تیروئید
-	↑	↑	↑	↑	↑	هیپرتیروئیدسم وابسته به TSH
-	N↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	بیماری غیر تیروئیدی

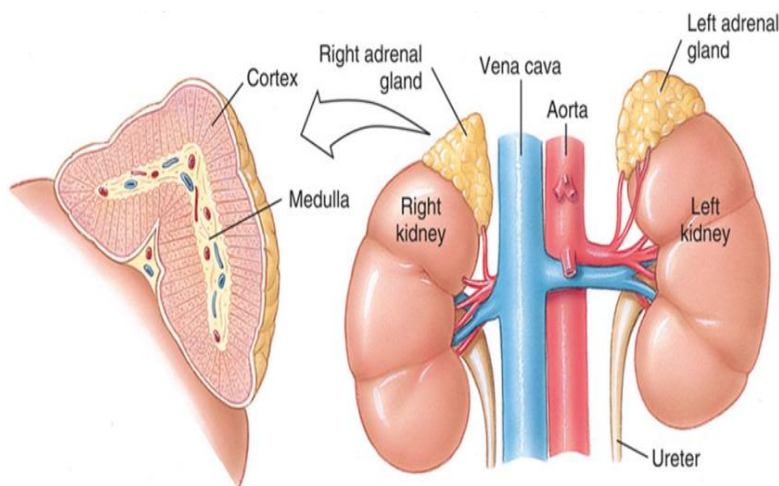
داروها: یا روی کارکرد تیروئید اثر می گذارند یا روی آزمایش. داروهای استروژن دار و کورتون اثر خود را از طریق افزایش TBG میگذارند. فنی توئین، کاربامازپین، هایپوتیروئیدسم خفیف ایجاد می کنند زیرا مانع تبدیل T4 به T3 یا افزایش تخریب T4 می شوند.

سالیسیلات ها و پنی سیلین بر سر اتصال به TBG با T4 رقابت می کنند. هپارین نیز با آزاد کردن اسیدهای چرب موجب ایجاد رقابت بین اسیدهای چرب و T4 بر سر TBG می شود. فردی که غذای پرچرب خورده باشد به علت افزایش کیلومیکرون ها، پلاسمای خونسیری رنگ می شود با تزریق هپارین به فرد، لیپوپروتئین لیپاز آزاد و کیلومیکرون به سرعت تجزیه می شود. بعد از مدتی اگر مجدداً خون گیری انجام شود میبینیم سرم شفاف شده است. لیپوپروتئین لیپاز تری گلیسرید های موجود در شیلومیکرون را تجزیه کرده و مقدار زیادی اسید چرب آزاد می کند. این اسیدهای چرب باید به آلبومین متصل شوند و با T4 برای اتصال به آلبومین رقابت می کنند.

بیماری های غیر تیروئیدی: بسیاری از بیماری های غیر تیروئیدی روی کارکرد تیروئید اثر می گذارند مثل جراحی، سپسیس، التهاب و غیره. اثر عوامل غیر تیروئیدی بسته به نوع آن ممکن است اثرات مختلفی روی آزمایشات تیروئیدی بگذارد پس بایستی حواسمان جمع باشد و در تفسیر این آزمایشات تیروئیدی این بیماران سابقه مصرف دارو، بیماری زمینه ای و یا بستری بودن باید مورد توجه قرار گیرد.

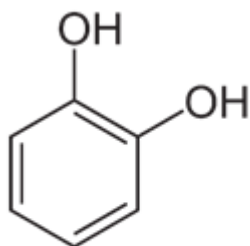
جلسه سوم: هورمون های بخش مرکزی و قشری آدرنال

غده فوق کلیه روی هر دو کلیه قرار گرفته و از دو بخش قشری (کورتکس) و میانی (مدولا) تشکیل شده است. منشأ بافتی این دو بخش کاملاً از هم متفاوت است. بخش مرکزی از اکتودرم تشکیل شده پس منشأ عصبی دارد زیرا مغز و اعصاب بدن نیز از لایه اکتودرم جنین منشأ میگیرند، بخش قشری نیز از مزودم منشأ می گیرد.



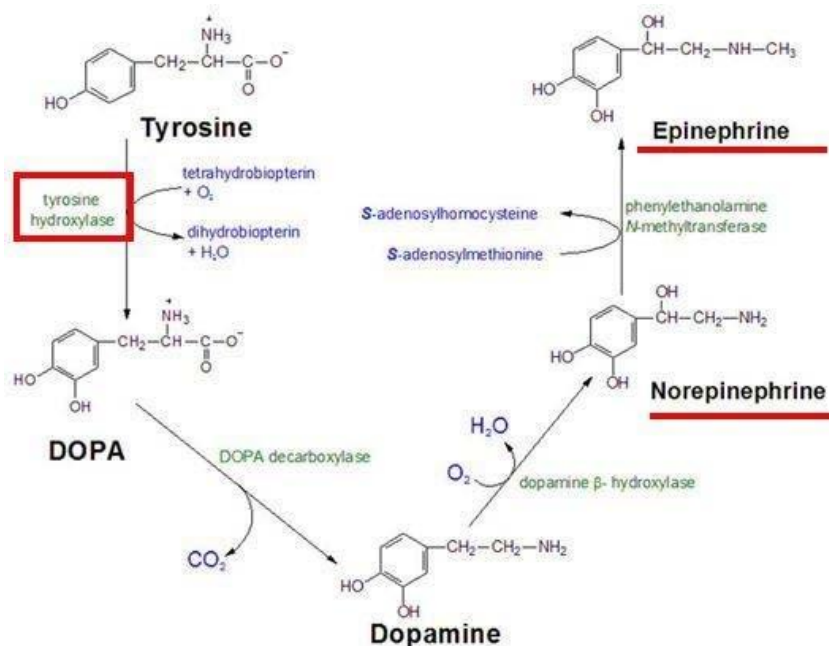
هورمون های بخش مرکزی شامل اپی نفرین، نوراپی نفرین و دوپامین است. از آنجا که همگی این هورمون ها دارای حلقه کاتکول و گروه آمین هستند به این سه هورمون کاتکولامین می گویند.

بیوسنتز کاتکولامین ها:



Catechol ring

همه کاتکولامین ها از تیروزین سنتز می شوند. ابتدا تیروزین هیدروکسیله شده و دوپا (dopa) تولید می شود. در مرحله بعد با اثر دکربوکسیلاز روی دوپا و با خروج دی اکسید کربن دوپا تبدیل به دوپامین تشکیل می شود. دوپامین تحت تاثیر بتا هیدروکسیلاز، هیدروکسیله شده و نوراپی نفرین یا نورآدرنالین سنتز می شود. نوراپی نفرین توسط آنزیم متیل ترانسفراز متیل دار گشته و اپی نفرین را تولید کند. (دهنده گروه متیل S-آدنوزیل متیونین است). این مراحل تماماً در مدولا انجام می گیرد و مقدار اپی نفرین تولید شده حدود ۹ برابر نوراپی نفرین است.



کاتابولیسم کاتکولامین ها:

نیمه عمر این هورمون ها بسیار کم می باشد و سریعاً تخریب می شوند. دو تغییر روی این هورمون ها برای بی اثر کردنشان انجام می شود:

۱- دامیناسیون بوسیله آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAO). نقش MAO این است که گروه آمینی را به گروه اسیدی (کربوکسیلی) تبدیل میکند.

۲- اضافه کردن یک متیل به گروه هیدروکسی حلقه کاتکولامین ها بوسیله آنزیم catechol-O-methyl transferas (COMT). نتیجه تخریب: اگر هر دو آنزیم اثر کنند هورمون کاملاً از کار می افتد و اگر یکی شان عمل کند فعالیت از شدت فعالیت هورمون کم میشود. اگر هر دو آنزیم (COMT و MAO) روی دوپامین اثر کنند آن را تبدیل به همو وانیلیک اسید (HVA) می کنند که در آزمایشگاه مورد اندازه گیری قرار می گیرد. اپی نفرین و نور اپی نفرین تحت اثر COMT و MAO تبدیل به وانیل ماندلیک اسید (VMA) می شوند. گاهی اوقات اپی نفرین و نوراپی نفرین تحت تاثیر COMT قرار می گیرند اما MAO روی آنها اثر نمی گذارد. در این صورت نور اپی نفرین تبدیل به نور متانفرین و اپی نفرین تبدیل به متانفرین می شود.

تنظیم ترشح:

هورمون های بخش مرکزی در پاسخ به استرس ترشح می شوند. تحریک اعصاب احشایی ترشح اپی نفرین و نوراپی نفرین از مدولا را تشدید می کند. حتی تحریکات ضعیف هم مثل هیپوگلیسمی (ناشی از زیاد گرسنه ماندن)، نشستن و برخاستن، غم و نگرانی نیز باعث تحریک این اعصاب می شوند.

مهار پس نورد روی آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز هم یکی از مکانیسم های تنظیم ترشح است. زمانی که کتکولامین ها به اندازه ساخته شوند به خصوص آدرنالین (مهم تر) و نورآدرنالین با اثر روی آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز تولید خود را مهار می کنند به این عمل مهار محصول (product inhibition) گفته می شود.

گلوکوکورتیکوئیدها مثل کورتون فعالیت آنزیم متیل ترانسفراز را زیاد می کند در نتیجه سنتز اپی نفرین (آدرنالین) هم زیاد می شود. گلوکوکورتیکوئید یک هورمون ضد استرس و ضد التهاب است و با افزایش تولید آدرنالین نیز در پاسخ به استرس کمک می کند.

اثرات هورمون های مدولا:

اتساع ریه: این کار را جهت تهیه اکسیژن بیشتر برای تولید انرژی بیشتر در عضله ها انجام می شود، در واقع این عمل جهت پاسخ به حالت جنگ و گریز در بدن صورت می گیرد.

تعریق: زمانی که فعالیت بیشتر شود تعریق هم بیشتر می شود تا حرارت بدن را دفع کند.

نکته: کسانی که به صورت کاذب افزایش ترشح آدرنالین دارند حتی در حالت نشسته (در حالتی که هیچ فعالیت فیزیکی ندارند) هم زیاد عرق می کنند. به این افراد دارو های ضد آدرنرژیک می دهند تا غدد عرق را ببندد. بعضی از محصولات ضد تعریق به صورت اسپری وجود دارد که جهت کاهش میزان تعریق استفاده می شود. این اسپری ها آنتی آدرنرژیک نیستند بلکه حاوی ترکیبات آلمینیومی اند که باعث منقبض شدن پوست و بسته شدن غدد عرق می شوند که اصلاً خوب نیست زیرا عرق کردن یک مکانیسم طبیعی بدن جهت خنک نگهداشتن بدن است و باید انجام شود.

انقباض قلب: به منظور افزایش خونرسانی بیشتر، ضربان قلب زیاد می شود زیرا می خواهد اکسیژن و مواد غذایی سریع تر به سلول های بدن برسد. این اثرات در صورت افزایش ترشح تشدید می شوند مثل تپش زیاد قلب. پس هورمونی مثل آدرنالین باعث افزایش ضربان قلب می شود و از آن برای درمان کسانی که دچار توقف ضربان قلب شده اند (arest) استفاده می شود بطوریکه آمپول آدرنالین را مستقیماً روی قلب فرد تزریق می کنند.

افزایش فشار خون: به دلیل افزایش ضربان قلب، فشار خون هم زیاد می شود، که بعد از برطرف شدن استرس از بین می رود.

اثرات متابولیک: گلیکوژنولیز را زیاد می کند (تجزیه گلیکوژن) در نتیجه گلوکز خون افزایش می یابد تا انرژی به اندام های مهم بدن مثل مغز برسد. ضمناً لیپولیز را هم افزایش می دهد یعنی تجزیه چربی ها را در بافت چربی و کبد زیاد می کند. اثرات آدرنالین در این مورد شبیه گلوکاگون (از لحاظ گلیکوژنولیز و لیپولیز) است. از طرف دیگر ترشح گلوکاگون را زیاد و انسولین را کم می کند.

موارد بالینی:

در ارتباط با مدولا دو تا بیماری وجود دارد که هر دو در اثر افزایش سلول های مدولا ایجاد می شوند:
 فئوکروموسایتوما (pheochromocytoma) که رشد خوش خیم مدولا می باشد، در بزرگسالان دیده می شود و قابل درمان است.
 نوروبلاستوما (neuroblastoma) که رشد بدخیم مدولا است، در کودکی اتفاق می افتد و بسیار کشنده است.
 خصوصیات آزمایشگاهی این دو بیماری تقریباً شبیه به هم هستند یعنی در هر دو آنها هورمون های مدولا زیاد می شود. وقتی ترشح آدرنالین زیاد شود محصولات حاصل از تخریب آدرنالین مثل متانفرین، وانیل مندلیک اسید، نورمتانفرین نیز در خون زیاد می شوند. در این افراد بیشتر متانفرین و وانیل مندلیک اسید اندازه گیری می شود به خصوص وانیل مندلیک اسید که اندازه گیری آن بسیار راحت و شایع است. این افراد ضریب قلب و فشار خون بالا و مقاومت به داروهای ضد فشار خون (drug resistant blood pressure) دارند یعنی با این که فرد داروی کاهنده فشار خون مثل کاپتوپریل و آتنولول مصرف می کند ولی به دارو پاسخ نمی دهد و همچنان فشار خون بالایی دارد در این شرایط با توجه به علائم بالینی بیمار، پزشک به فئوکروموسایتوما شک و درخواست آزمایش متانفرین یا وانیل مندلیک اسید می کند. قند خون این افراد کمی بالا است. در افرادی که فئوکروموسایتوما دارند میزان کروموجنین A نیز در خونشان زیاد می شود، بعد از درمان (جراحی) کم شدن کروموجنین A دلیلی بر موثر بودن درمان است و اگر دوباره شروع به بالا رفتن کرد یعنی تکثیر سلول های سرطانی دوباره شروع شده است.

کاهش فشار خون به هنگام ایستادن (orthostatic hypotension):

فرد مشکل در ترشح آدرنال دارد، بطور طبیعی در حالت نشسته آدرنالین به میزان کمتری ترشح می شود و در زمان خوابیدن حتی این میزان کمتر هم می شود، حالا زمانی که فرد می خواهد بایستد خون به دلیل نیروی جاذبه به قسمت های پایین تر بدن می رود در نتیجه فشار خون فرد افت می کند. در یک فرد سالم آدرنالین به سرعت ترشح می شود و فشار خون را بالا می برد (نیمه عمر آدرنالین کم ولی تاثیر آن بسیار سریع است) ولی در کسانی که orthostatic hypotension دارند ترشح آدرنالین نمی تواند کمبود فشار را جبران کند لذا فشار خون فرد افت می کند چرا که آدرنالین در خون این افراد به سرعت یک انسان سالم زیاد نمی شود لذا این افراد باید به آرامی از جای خود بلند شوند تا افت سریع فشار خون پیدا نکنند.

اندازه گیری

از آنجا که نیمه عمر متانفرین و VMA طولانی می باشد لذا اندازه گیری آن ها قابل اعتماد است. اپی نفرین و نور اپی نفرین را نیز می توان اندازه گیری کرد اما اندازه گیری آنها دقیق نیست زیرا نیمه عمرشان کم و در کوچک ترین استرسی نیز مقدارشان افزایش می یابد اما متا نفرین و نورمتانفرین متابولیت های دفعی و پایدار هستند و تا زمان دفع شدنشان در خون وجود دارند. بهترین روش اندازه گیری این هورمون ها HPLC است. گرچه از TLC (با استفاده از آشکار کننده پارانیترو آنیلین دیازو) نیز می توان برای اندازه گیری آنها استفاده کرد اما برای اپی نفرین و نوراپی نفرین نمی توان زیرا نیمه عمر آن ها کم بوده و سریع از بین می روند. روش رایج برای اندازه گیری متانفرین و نورمتانفرین الایزای رقابتی یا کروماتوگرافی تعویض یونی و برای HVA و VMA کروماتوگرافی تعویض یونی (ion exchange chromatography) می باشد.

کروموجنین A (chromogenin A) پروتئینی است که همراه هورمون های مدولا ترشح می شود بنابراین معیار غیر مستقیمی از میزان ترشح این هورمون ها می باشد (البته این پروتئین از دیگر اندام ها نیز ترشح می شود). این پروتئین در هنگام سرطان مدولا افزایش می یابد و کاربرد اندازه گیری آن برای پیگیری روند بهبودی پس از جراحی فوق کلیه است و به عبارتی تومور مارکر به حساب می آید. می توان آنرا با الایزا اندازه گیری کرد اما اندازه گیری آن در ایران چندان رایج نیست.

ملاحظات نمونه گیری

وضعیت بدن (حالت خوابیده یا نشسته بودن فرد) و استرس روی اندازه گیری تاثیر می گذارد. ترشح درحالت ایستاده افزایش و در حالت نشسته و خوابیده کاهش می یابد. بهتر است که بیمار پس از اینکه ۳۰ دقیقه استراحت کرد نمونه گیری انجام شود. در ضمن باید در برکه جواب حالت نمونه گیری (خوابیده یا نشسته) ذکر شود. بعد از نمونه گیری، نمونه باید روی یخ قرا بگیرد و سپس سانتریفیوژ شود، پلاسما را فوراً جدا کرده و دردمای ۷۰- درجه قرار گیرد تا تخریب ساختمان هورمون ها به حداقل برسد. یکسری عوامل روی اندازه گیری این هورمون ها اثر می گذارند که باید حذف شوند مانند غذاها یا نوشیدنی هایی که کافئین دارند و الکل حداقل ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایش نیز مصرف نشود زیرا ساختمان بنزنی داشته و شبیه کاتکولامین ها هستند لذا درآزمایش تداخل می کنند. کشیدن سیگار، خوردن چای، قهوه، شکلات و نوشابه ممنوع و باید حذف شوند. داروهایی مثل بتا بلاکرها (متیل دوپا و پروپرانولول)، کربی دوپا (carbidopa) و استامینوفن نیز در آزمایش تداخل می کنند لذا مصرف اینگونه داروها بایستی در برکه جواب تذکر داده شود. نکته: اگر قرار است که با دستور پزشک انجام آزمایش پس از قطع مصرف دارو انجام شود ابتدا بایستی نیمه عمر پلاسمایی آن دارو بررسی شود، باید ۳ نیمه عمر از دارو بگذرد سپس تست بدهد برای مثال اگر نیمه عمر یک دارویی ۶ ساعت است باید ۱۸ ساعت از آخرین مصرف بگذرد سپس نمونه گیری صورت گیرد.

نکات مهم:

نمونه گیری می تواند از خون یا ادرار انجام شود ولی برای اندازه گیری متابولیت های دفعی، ادرار نمونه ارجح است. اندازه گیری دوپامین و اپی نفرین و نور اپی نفرین معمول نیست. برای pheochromocytoma اندازه گیری متانفرین ارجحیت دارد. برای neuroblastoma اندازه گیری VMA و HVA ارجحیت دارند.

پنل آزمایش های مدولای فوق کلیه

HPLC	اپی نفرین
HPLC	نور اپی نفرین
HPLC	دوپامین
HPLC و الایزا	متانفرین
HPLC و الایزا	نورمتانفرین
HPLC و کروماتوگرافی تعویض یونی، TLC و الایزا	VMA
HPLC و کروماتوگرافی تعویض یونی، TLC و الایزا	HVA
الایزا	Chromogenin A

تست های دینامیک

- تست مهاری با کلونیدین: کلونیدین آگونیست آلفا آدرنژیک است و از ترشح کاتکول آمین ها جلوگیری میکند. قبل و بعد از مصرف کلونیدین نمونه گیری برای اندازه گیری ماده مورد نظر انجام می شود. درافراد طبیعی با مصرف کلونیدین کاهش اپی نفرین خون اتفاق می افتد، ولی در افرادی که تومور مدولا دارند، اپی نفرین پایین نمی آید.
- تست مهاری هایپرگلاسمی با گلوکاگون: وقتی با تزریق گلوکاگون هایپرگلاسمی ایجاد می کنیم باید سطح اپی نفرین پایین آید ولی در تومور مدولا پایین نمی آید.

هورمون های قشر فوق کلیه (Adrenal cortex)

تمامی هورمون های بخش قشری استروئید هستند (برعکس بخش مدولا که کاتکولامینی است) بنابراین محل اثر آنها روی ژن است در نتیجه، اثرات آنها خیلی دیر هنگام تر از هورمون هایی است که رسپتور غشایی دارند ولی از طرف دیگر اثراتشان ماندگاری بیشتری هم دارند (در حالی که اثرات هورمون های مدولا نهایتاً چند دقیقه است)

بافت شناسی

بخش قشری از خارج به داخل به ۳ ناحیه تقسیم می شود:

۱- گلوکوکورتیکوئیدها: مینرالو کورتیکوئیدها را ترشح می کنند که ترکیباتی هستند که روی هموستاز مواد معدنی (مثل Na و K) اثر می گذارند. آلدوسترون مهم ترین نوع مینرالو کورتیکوئیدها است.

۲- فاسیولتا: محل تولید گلوکوکورتیکوئیدها است که در متابولیسم قند موثر هستند (مهم ترین شان کورتیزول است).

۳- رتیکولاریس: ترشح آندروژن ها (هورمون های مردساز) را هم در خانم ها و هم آقایان بر عهده دارد. آندروژن هایی که در فوق کلیه ترشح می شوند بسیار ضعیف هستند و برای مردان اهمیتی ندارند ولی برای خانم ها مهم هستند. آندروژن اصلی در مردان تستوسترون است که از بیضه ها ترشح می شود.

سنتز هورمون های فوق کلیه

مسیر سنتز آلدسترون:

کلسترول تحت تاثیر آنزیم SCC (cholesterol side chain cleavage enzyme) تبدیل به پرگنولون (مادر همه هورمون های استروئیدی) می شود. سپس پرگنولون تحت تاثیر آنزیم دوکاره ۳-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز و $\Delta^{5 \rightarrow 4}$ ایزومراز قرار می گیرد. این آنزیم پرگنولون را همزمان هم دهیدروژنه می کند و هم پیوند دوگانه را از کربن ۵ به کربن ۴ منتقل می کند، در نتیجه پرگنولون تبدیل به پروژسترون می شود. سپس پروژسترون تحت تاثیر آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز به ۱۱ دزوکسی کورتیکوسترون می شود (این نامگذاری نمایانگر این است که کربن ۱۱ این ترکیب اکسیژن ندارد و آنزیم بعدی کربن ۱۱ را هیدروکسیله می کند)، سپس ۱۱-دزوکسی کورتیکوسترون تحت تاثیر آنزیم ۱۱-بتا هیدروکسیلاز به کورتیکوسترون تبدیل می شود (حالا کربن شماره ۱۱ هیدروکسی دار شده است) سپس کورتیکوسترون تحت تاثیر آنزیم دو کاره ۱۸-هیدروکسیلاز/۱۸-دهیدروژناز تبدیل به آلدوسترون می گردد. کورتیکواسترون نیز پس جزء مینرالو کورتیکوئیدهاست اما آلدوسترون قوی تر است.

نکته: ۱۱-دزوکسی کورتیکوسترون، کورتیکوسترون و آلدوسترون همه مینرالو کورتیکوئید هستند و اثرات آلدوسترونی دارند اما هیچکدام به قدرت آلدوسترون نمی رسند.

مسیر سنتز کورتیزول:

پروژسترون تحت تاثیر آنزیم ۱۷-آلفا هیدروکسیلاز تبدیل به ۱۷-هیدروکسی پروژسترون می شود. سپس ۱۷-هیدروکسی پروژسترون تحت تاثیر آنزیم ۲۱-هیدروکسیلاز به ۱۱-دزوکسی کورتیزول تبدیل می شود. در مرحله آخر ۱۱-دزوکسی کورتیزول تحت تاثیر آنزیم ۱۱-بتا هیدروکسیلاز تبدیل به کورتیزول می گردد. ۱۱-دزوکسی کورتیزول هم اثرات متابولیکی کورتیزول را دارد اما کورتیزول قوی تر است

مسیر سنتز آندروژن ها:

پرگنولون تحت تاثیر آنزیم ۱۷-آلفا هیدروکسیلاز به ۱۷-هیدروکسی پرگنولون تبدیل می شود (یعنی آنزیم یک گروه هیدروکسیل به کربن ۱۷ اضافه می کند)، سپس ۱۷-هیدروکسی پرگنولون تحت تاثیر آنزیم ۱۷-۲۰ لیاز تبدیل به دی هیدرواپی آندروسترون (DHEA) (مهم ترین آندروژن در خانم ها) می شود. در واقع آنزیم ۱۷-۲۰ لیاز پیوند بین کربن ۱۷ و ۲۰ را برش می دهد و DHEA را ایجاد می کند. سپس DHEA تحت تاثیر آنزیم ۳-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز و $\Delta^{5 \rightarrow 4}$ ایزومراز تبدیل به آندروستان دیون (Androstenedion) می شود. تا این مرحله از مسیر سنتز آندروژن ها هم در فوق کلیه و هم در بیضه ها انجام می شود اما در بیضه یک مرحله دیگر هم جود دارد که طی آن DHEA تحت تاثیر آنزیم ۱۷-آلفا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (با اضافه کردن هیدروژن

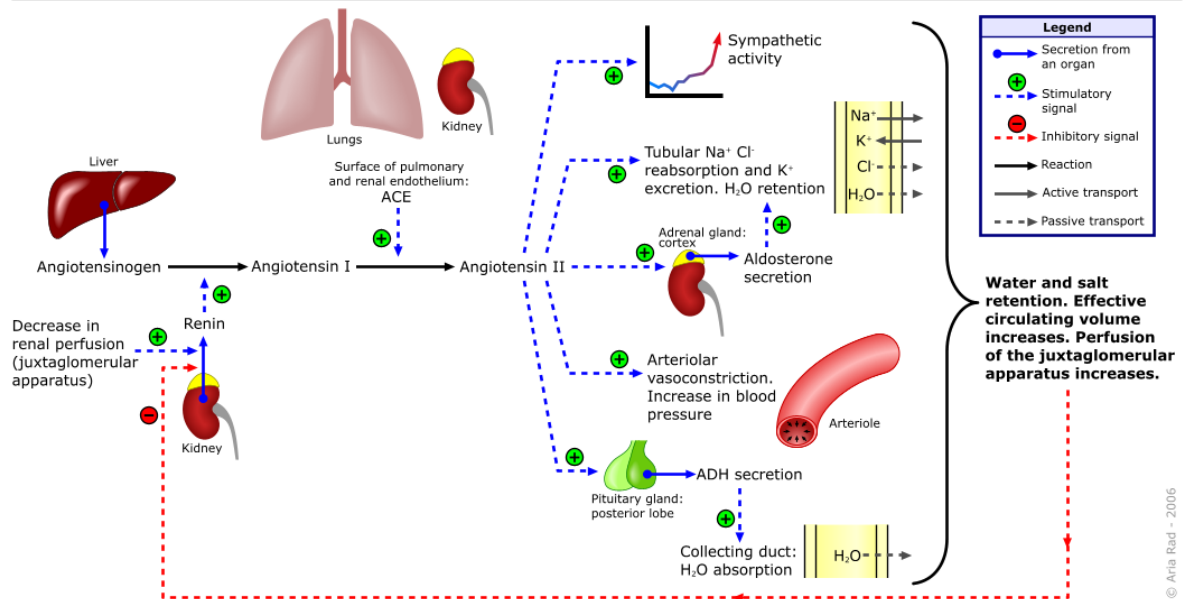
هیپوتالاموس (برای تنظیم ترشح CRH) و هم هیپوفیز (برای تنظیم ترشح ACTH) اثر فیدبک منفی دارد. تنظیم آلدوسترون بیشتر تحت تاثیر سیستم رنین- آنژیوتانسین است.

اثرات بیولوژیک هورمون ها:

اثرات متابولیک آلدوسترون: بازجذب سدیم و دفع پتاسیم را زیاد می کند. این دو کار را همزمان انجام می دهد تا بالانس بار الکتریکی برقرار شود (یک بار مثبت می گیرد پس یک بار مثبت هم از دست می دهد). محل اثر آلدوسترون لوله های خمیده دیستال و لوله هال جمع کننده است (محل هایی که سدیم از آنها بازجذب می شود) آلدوسترون روی رسپتور درون سلولی این مناطق اثر می گذارد و ژن کانال های سدیم را فعال می کند و باعث افزایش کانال های سدیم روی غشاء و در نتیجه افزایش بازجذب سدیم از ادرار می شود. وقتی سدیم وارد خون می شود ایجاد فشار اسمزی می کند در نتیجه احتباس آب (water retention) صورت می گیرد.

اگر مقدار پتاسیم زیاد شود ترشح آلدوسترون افزایش می یابد پس یکی از تنظیم کننده های ترشح آلدوسترون میزان پتاسیم و دیگری کاهش حجم خون است. البته آلدوسترون بخودی خود متوجه کاهش حجم خون نمی شود بلکه در این مورد دستور گیرنده است یعنی بارورسپتورهایی در نزدیکی شبکه گلمرولی (Juxta glomerular) قرار دارند که فشار خون را حس می کنند، وقتی حجم خون کم می شود این کاهش فشار را حس کرده و در نتیجه آنزیم رنین (که یک پروتئاز است) از کلیه ترشح می شود. رنین آنژیوتانسینوژن را به آنژیوتانسین I (angiotensin I) تبدیل می کند. سپس آنژیوتانسین I تحت تاثیر آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) (Angiotensin Converting Enzym) به آنژیوتانسین II (angiotensin II) تبدیل می شود که قادر است باعث افزایش ترشح آلدوسترون شود (به شکل توجه شود).

Renin-angiotensin-aldosterone system



فعالیت های آنژیوتانسین II:

- ۱) ترشح آلدوسترون را زیاد می کند.
- ۲) تنگ کردن عروق تا فشار خون را زیاد کند.
- ۳) باعث افزایش باز جذب سدیم می شود.
- ۴) ترشح ADH را افزایش می دهد تا حجم خون زیاد شود

ترشح آلدوسترون هم تحت تاثیر ACTH است و هم آنژیوتانسین II ولی کورتیزول فقط وابسته به ACTH است. نکته: افرادی هستند که مشکل فوق کلیوی ندارند ولی چون ترشح رنین زیاد است مشکل فشار خون دارند. نکته: آنزیم آنژیوتانسیناز، آنژیوتانسین II را تجزیه و از بین می برد.

اثرات متابولیک کورتیزول:



(۱) هایپرگلیسمی (گلوکونئوز را زیاد و تعداد GLUT4 را کم می کند). کورتیزول می خواهد گلوکز را برای استفاده در موقعیت های استرسی در دسترس قرار دهد. از این نظر شبیه اپی نفرین است که باعث هایپرگلیسمی می شود. (۲) اثرات ضد استرسی دارد، لذا افزایش این هورمون را بعد از جراحی و تروما مشاهده می کنیم.

(۳) تجزیه پروتئین ها به خصوص پروتئین های عضله و پوست (کلاژن پوست) لذا کسانی که دچار ازدیاد کورتیزول هستند دارای عضلات کم حجم و پوست نازک هستند. تجزیه کلاژن استخوان نیز باعث پوکی استخوان می شود. در اثر تجزیه پروتئین ها اسیدهای آمینه مت آلانین، گلیسین، سرین و سیستئین آزاد می شوند که توسط آنزیمی مثل آلانین ترانسفراز به پیرووات تبدیل شده و نهایتا به گلوکونئوز وارد و تولید گلوکز می کنند.

(۴) بر توزیع چربی اثر می گذارد، زمانی که کورتیزول زیاد می شود توزیع چربی هم

به هم می خورد، توزیع چربی در پایین بدن کم و در سرشونه ها و گردن زیاد می شود و شکلی شبیه بوفالو ایجاد می کند (Buffalo Shape).

(۵) کاهش فعالیت سیستم ایمنی. بنابراین یک هورمون ضد التهاب است یکی از کارهایی که در مهار ایمنی انجام می دهد مهار Diapedesis (انتقال گلبول های سفید از خون به فضای بین بافتی) در نتیجه میزان WBC در کنار ناحیه التهابی کاهش پیدا می کند. به عنوان ضد درد هم استفاده می شود برای دردهایی که منشا التهابی دارند (مثل دگزامتازون که مشتق کورتیزول).

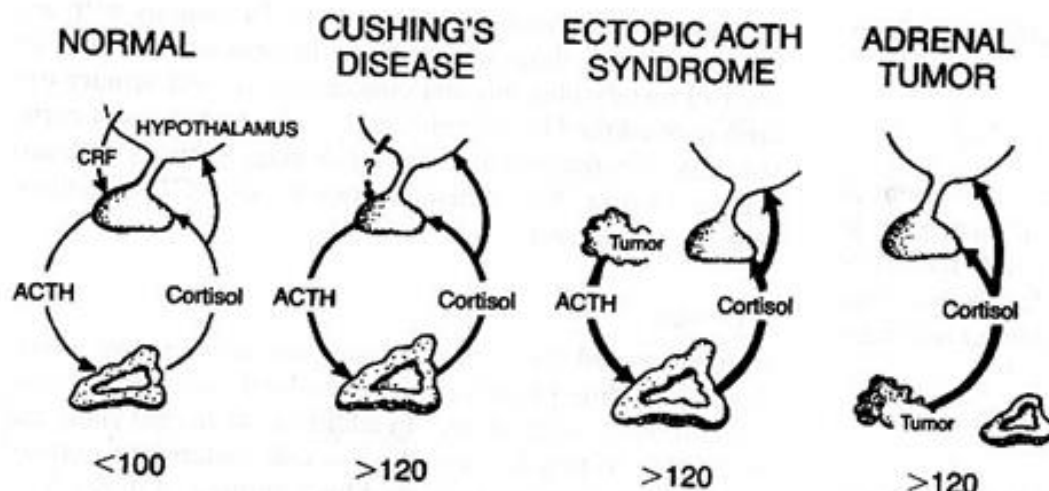
موارد بالینی

پرکاری قشر فوق کلیه (هایپرفانکشن ادرنال کورتکس):

سندرم کوشینگ (Cushing syndrome): هر نوع زیاد شدن گلوکوکورتیکوئید را سندرم کوشینگ می گویند. منشاء تزاید گلوکوکورتیکوئیدی ممکن است هایپر پلازی، سرطان و توده توموری فوق کلیه باشد در این افراد میزان ACTH کم ولی کورتیزول زیاد است.

بیماری کوشینگ (Cushing disease): افزایش گلوکوکورتیکوئید ها بدلیل تومور، هایپرپلازی و آدنومای هیپوفیز ایجاد شده است در این افراد میزان ACTH و کورتیزول هر دو زیاد است. در این بیماری علاوه بر تزاید گلوکوکورتیکوئیدی تزاید مینرالوکورتیکوئید و آندرژن ها هم دیده می شود.

نکته: می دانیم که POMC در اثر برش تبدیل به MSH و ACTH می شود. در افراد مبتلا به بیماری کوشینگ POMC ازدیاد پیدا می کند لذا MSH هم زیاد می شود. MSH باعث افزایش ملانوسیت ها و ایجاد تیرگی پوست می شود.



یک افزایش گلوکوکورتیکوئیدی هم داریم که منشا آن نه فوق کلیه است و نه هیپوفیز بلکه به دلیل یک تومور در ریه است که ACTH ترشح می کند. این ACTH را اکتوپیک (Ectopic ACTH) می گویند. ACTH که از تومور ترشح می شود روی فوق کلیه اثر می گذارد و باعث افزایش کورتیزول و آلدسترون می شود، افزایش کورتیزول باعث فیدبک منفی روی هیپوفیز و کاهش تولید ACTH هیپوفیزی می گردد ولی تومور همچنان بدون مهار ACTH تولید می کند چرا که تحت کنترل هیپوفیز و فیدبک پذیر نیست.

عوارض تزاید گلوکوکورتیکوئیدها:

هایپرگلیسمی و عدم تحمل به گلوکز. در حقیقت مثل دیابتی ها می شوند، فرد به دلیل افزایش گلوکونئوزن قند خونش بالا است و وقتی غذا می خورد قند خونش افزایش بیشتری هم پیدا می کند.

ضعف ایمنی

نازکی پوست

پرتئولیز (افزایش تجزیه پروتئین ها)

افزایش لیپولیز و ایجاد شکلی شبیه بوفالو (بدن گلابی شکل)

عوارض تزاید مینرالوکورتیکوئیدها:

هایپر ناترمی، هایپوکالمی و آلکالوز (بدلیل اینکه هم زمان با دفع پتاسیم دفع هیدروژن هم داریم)

اثرات روانی: کورتیزول از طریق تأثیر بر سطح سروتونین می تواند در ایجاد افسردگی نقش داشته باشد. مهمترین نکته این است که افزایش سطح کورتیزول همراه با افسردگی است و می تواند کار را برای درمان افسردگی دشوارتر کند.

عوارض تزاید آندروژن ها:

ازدیاد آندروژن های قشر فوق کلیه در آقایان خیلی خودش را نشان نمی دهد زیرا این آندروژن ها برای آقایان خیلی قوی نیستند، البته ممکن است در آقایان باعث بلوغ زودرس شود، کسانی که زود بلوغ پیدا می کنند معمولا مشکلات باروری خواهند داشت. البته افزایش آندروژن های قشر فوق کلیه در خانم ها مهم است و باعث بهم خوردن قاعدگی، آمنوره (amenorrhea) یا ایجاد صفات مردانه مثل هیرسوتیسم (hirsutism) و افزایش عضله می شود.

هایپرآلدسترونیزم خالص (isolated hyperaldosteronism):

هایپرآلدسترونیزم خالص اولیه: افزایش تولید آلدوسترون بدلیل آدنوما (Conn syndrome) یا هایپرپلازی فوق کلیه.

هایپرآلدسترونیزم خالص ثانویه: مشکل عمدتاً غیر غددی است (extra-adrenal). یکی از علل هایپرآلدسترونیزم ثانویه تنگی شریان کلیوی یا اختلالات منجر به ادم (مثل نارسایی قلب (که باعث جریان خون موثر کلیوی می شود)، بارداری، یا سیروز (که منجر به کاهش تولید آلبومین می شود) می باشد. فردی که دچار سیروز است و به اندازه کافی آلبومین سنتز نمی کند و یا فردی که سندرم نفروتیک و دفع پروتئین دارد دچار کاهش جریان خون موثر می شوند و لذا فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS) می گردد. علت دیگر هایپرآلدسترونیزم ثانویه تومورهای ترشح کننده رنین است که با افزایش تولید آنژیوتانسین منجر به افزایش آلدوسترون می گردد. همچنین انقباض عروق کلیوی در کسانی که فشار خون بالا دارند نیز افزایش آلدوسترون دیده می شود.

اختلال در آنزیم ۲۱-هیدروکسیلاز:

در نتیجه کاهش فعالیت آنزیم ۲۱-هیدروکسیلاز، پروژسترون و پروگنولون به سمت تولید آندروژن ها می روند و ابتدا ۱۷-هیدروکسی پروژسترون و ۱۷-هیدروکسی پروگنولون زیاد می شوند و سپس تبدیل به آندروستان دیون و DHEA و DHEA-S می گردند. با گرایش متابولیت ها به سمت تولید آندروژن ها، میزان تولید کورتیزول و آلدوسترون کم می شود به دنبال آن فیدبک منفی روی ACTH از بین می رود و میزان ACTH زیاد می شود. افزایش DHEA و DHEA-s در خانم ها باعث ایجاد علائم مردانه مثل صدای بم (deep voice)، هیرسوتیسم و بزرگ شدن عضلات می گردد. راحت ترین کار برای تشخیص اندازه گیری پروژسترون یا ۱۷-هیدروکسی پروژسترون است که زیاد شدن آن نشان دهنده مشکل در این آنزیم است.

نکته: اختلال در آنزیم ۱۱-هیدروکسیلاز نیز عوارضی شبیه اختلال در آنزیم ۲۱-هیدروکسیلاز ایجاد می کند اما با شدت کمتر.

اختلال در آنزیم ۱۷-هیدروکسیلاز و ۲۰-۱۷ لیاز:

در خانم ها اختلال خاصی ایجاد نمی کند اما در آقایان افزایش پروژسترون ناشی از اختلال آنزیمی باعث می شود که اگر قبل از بلوغ باشد باعث ابهام در دستگاه تناسلی (سودو هرمافرودیسم) گردد و اگر بعد از بلوغ باشد اثرات شدید ظاهری ایجاد نمی کند ولی ممکن است تولید اسپرم و باروری کم شود.

کم کاری قشر فوق کلیه (Adrenal Cortex Insufficiency):

کم کاری اولیه قشر فوق کلیه: مشکل از خود غده آدرنال است (رشد کافی نکرده یا آنزیم ها مشکل دارند). معروف ترین بیماری کم کاری قشر فوق کلیه بیماری آدیسون (Addison disease) است.

بیماری آدیسون: در بیماری آدیسون ۳ خصوصیت را مشاهده می کنیم، کاهش گلوکوکورتیکوئید، کاهش مینرالوکورتیکوئید و کاهش آندروژن ها. البته کاهش پیش ساز آندروژن ها مثل DHEA یا آندروستان دیون در آقایان چندان مهم نیست زیرا اندام اصلی تولید آندروژن در آقایان بیضه است.

عوارض کمبود گلوکوکورتیکوئید ها:

هایپوگلیسمی بین وعده ای (intermeals hypoglycemia) به دلیل نبود گلوکوکورتیکوئید بین دو وعده غذایی (تامین کننده قند بین وعده ای)، قند خون شدیداً افت می کند.

اثرات ضد استرس بروز نمی کند (فرد در برابر استرس مقاوم نیست)

خستگی

عوارض کمبود مینرالوکورتیکوئید ها:

کاهش فشار خون (در اثر کاهش آب بدن)، بی حالی، بی حسی، عدم جنب و جوش

هیپوناترمی و هایپرکالمی

نکته: هایپرکالمی چقدر خطرناک باشد به این بستگی دارد که تا کجا ادامه پیدا کند. دیس ریتمی قلب از جمله عوارض هایپرکالمی است.

پنل آزمایشی آدیسون: کاهش کورتیزول، کاهش آلدوسترون و افزایش ACTH

کم کاری ثانویه قشر فوق کلیه:

نوعی کم کاری قشر فوق کلیه است که به دلیل مصرف زیاد گلوکوکورتیکوئیدها بروز می کند مثل مصرف زیاد دگزامتازون و کورتون. کورتون دارویی شبه کورتیزول است پس می تواند روی هیپوتالاموس و هیپوفیز اثر فیدبک منفی داشته باشد در نتیجه ترشح ACTH کم و به دنبال آن تولید کورتیزول و آلدسترون هم کاهش می یابد.

نکته: در افرادی که کورتون مصرف می کنند درست است که تولید کورتیزول کم می شود ولی کورتون می تواند این کم شدن را تا زمانی که فرد این دارو را مصرف می کند جبران کند. نکته ای که در مصرف کورتون ها خطرناک است قطع مصرف ناگهانی آنها می باشد زیرا در این شرایط منبع کورتیزول خارجی قطع می شود ولی مقدار کورتیزول داخلی کم است چراکه میزان ACTH کم است و تا زیاد شدن ترشح ACTH و اثر بر روی فوق کلیه زمانی طولانی سپری و در نتیجه در این بازه زمانی فرد مبتلا به کمبود گلوکوکورتیکوئید می شود. به این حالت سندرم قطع ناگهانی گلوکوکورتیکوئید نیز گفته می شود. بنابراین کاهش مصرف کورتون ها باید به صورت پله ای باشد (به عنوان مثال ابتدا 100mg، بعد برای دوهفته 50 mg، سپس بعد از آن برای دو هفته بعد 10mg مصرف کند). البته عوارض کمبود آلدوسترون در این بیماری با شدت کمتری دیده می شود چرا که آلدوسترون علاوه بر ACTH تحت تاثیر رنین نیز قرار دارد در نتیجه کمتر از کورتیزول تحت تاثیر قرار می گیرد.

پنل آزمایشی کم کاری ثانویه: کاهش کورتیزول، کاهش نامحسوس آلدوسترون و کاهش شدید ACTH کم کاری ثالثیه قشر فوق کلیه:

در این مورد مشکل از هیپوفیز است که به اندازه کافی ACTH ترشح نمی کند.

هایپوآلدسترونسم خالص:

در این مورد کمبود فقط مربوط به کاهش ترشح آلدسترون است و پیش سازهای آندروژن و کورتیزول تغییری نمی کنند. یکی از مهم ترین عوامل ایجاد کننده آن، اختلال در آنزیم 11 β هیدروکسی دهیدروژناز و 17 α هیدروکسیلاز است و یا مشکل ترشح رنین است (موتاسیون هایی که باعث کاهش فعالیت رنین می شوند)

برای تشخیص از تست تحریکی فوروسماید (furosemide provocation test) استفاده می شود (یک تست تاییدی است). فوروسماید داروی دیورتیک است که با دفع سدیم باعث کاهش فشار خون می شود. به فرد فوروسماید می دهند، سپس میزان آلدوسترون و رنین را اندازه گیری می کنند، اگر فوق کلیه توانایی ترشح آلدوسترون را داشته باشد باید میزان آن زیاد شود زیرا فوروسماید باعث کاهش سدیم و در نتیجه افت فشار خون می شود، به دنبال آن آلدوسترون و رنین افزایش می یابند. اگر فرد هایپوآلدسترونسم خالص داشته باشد رنین زیاد می شود ولی آلدوسترون تغییری نمی کند اما اگر ایراد از رنین باشد می بینیم ترشح رنین حتی با تجویز فوروسماید نیز افزایش نمی یابد.

توجه: هایپوآلدسترونسم کم کاری خاص آلدوسترون است ولی آدیسون کم کاری عام است.

اندازه گیری های آزمایشگاهی:

در بعضی از اندازه گیری ها مثل رنین و به تبع آن آلدوسترون وضعیت بدن در هنگام خون گیری روی مقدار آن تاثیر دارد یعنی میزان هورمون در حالت ایستاده یا خوابیده متفاوت است بنابراین در هنگام ارائه جواب آزمایش نحوه قرار گیری بدن در هنگام خونگیری بایستی ذکر شود (ایستاده یا خوابیده). مورد دیگر افزایش کورتیزول در اثر استرس است. کورتیزول و ACTH دارای نوسان ترشعی شبانه روزی هستند لذا در موقع خاصی مثلا باید 8 صبح اندازه گیری شوند. مقدار ترشح کورتیزول در هنگام شب کاهش می یابد (برعکس PRL و GH که در خواب زیاد می شدند زیرا به هنگام خواب فرد استرس نداشته و نیاز به کورتیزول ندارد) و بعد از خواب تا ساعت 8-11 صبح میزان آنها زیاد می شود. جنس ACTH از پروتئین است پس اندازه گیری آن از طریق ایمونو اسی اعم از الایزا و کمی لومینسانس اندازه گیری می شود.

نگهداری از نمونه سرم:

هورمون هایی که ساختمان شان استروئیدی است مثل آلدوسترون و کورتیزول مقاومتشان نسبتا زیاد می باشد اما هورمون های پلی پپتیدی حساس تر هستند (مثل ACTH) که ممکن است در اثر حرارت یا بواسطه ی آنزیم هایی که در خون فرد وجود دارد هورمون شروع به تخریب کند. نگهداری از هر کدام از این ها پروتکل خاص خود را دارد بعضی ها را باید در یخچال بعضی دیگر را باید فریز کرد لذا قبل از نمونه گیری و انجام آزمایش بایستی دستورالعمل کیت مورد نظر مطالعه شود.

کورتیزول:

کورتیزول چون هیدروفوب است در خون به CBG (کورتیزول باندینگ گلوبولین) متصل است و حمل می شود لذا برای اندازه گیری آن در خون ابتدا باید از CBG جدا سپس اندازه گیری انجام شود.

کورتیزول آزاد ادراری (UFC): یکی از راه های یکسان سازی تغییرات کورتیزولی اندازه گیری آن در ادرار ۲۴ ساعته است و برای ماندگاری کورتیزول در ادرار از اسید بوریک استفاده می کنند.

روش کار: ابتدا باید کورتیزول را از ادرار ۲۴ ساعته جدا کرد زیرا موادی در ادرار وجود دارد که باعث اختلال در اندازه گیری می شود. برای این کار به ادرار دی کلرومتان اضافه و مخلوط را شدیداً ورتکس (Vortex) می کنیم سپس ظرف را برای یک مدت در جایی ثابت می گذاریم تا دو فاز تشکیل شود، کورتیزول از بخش ادراری به بخش دی کلرومتان می رود. سپس فاز ادراری را دور می ریزیم. دی کلرومتان در اندازه گیری تداخل ایجاد می کند پس باید تبخیر شود. برای این کار به کمک یک گاز بی اثر (نیتروژن) دی کلرومتان را تبخیر می کنیم (اینکار باید زیر هود انجام شود). کورتیزول باقی مانده را با بافر مخلوط کرده و با الیزا اندازه گیری می کنیم.

کورتیزول بزاق (salivary cortisol): کورتیزول را می توان در نمونه بزاقی نیز اندازه گیری کرد. کورتیزول موجود در ادرار و بزاق کورتیزول آزاد محسوب می شود. نمونه کورتیزول بزاقی در ۲۰- درجه نگهداری می شود.

اندازه گیری آلدوسترون:

چون ترشح آلدوسترون وابسته به رنین است و رنین هم که با فشار خون مقدارش تغییر می کند، پس مقدارش در حالت دراز کش و ایستاده فرق می کند. فرد هنگام آزمایش آلدوسترون حتما باید دوساعت ایستاده باشد. در مورد رنین هم این موضوع صادق است. آلدوسترون را در نمونه ادرار ۲۴ ساعته نیز می توان اندازه گیری کرد.

اندازه گیری رنین:

رنین یک آنزیم است در نتیجه می تواند تحت تاثیر حرارت قرار بگیرد. باید تمهیداتی برای سرمی که قرار است رنین آن اندازه گیری شود رعایت شود. بعد از خونگیری باید سریعا سرم را جدا کرد. زمانیکه رنین در سرم وجود دارد فعال است و آنژیوتانسینوژن را به آنژیوتانسین I تبدیل می کند.

رنین یک پروتئاز است بنابراین برای اندازه گیری آن معمولا فعالیت رنین اندازه گیری می شود (renin activity). برای اینکار باید یا افزایش پروداکت یا کاهش سوبسترا را سنجش نمود بنابراین سوبسترا در اختیارش می گذاریم و محصول یا کاهش سوبسترا را سنجش می کنیم. اما اگر بخواهیم مقدار توده رنین (renin mass) را سنجش کنیم از الیزا استفاده می کنیم. مقدار توده رنین مهم نیست بلکه مهم فعالیت رنین و محصولی است که تولید می کند چون ممکن است رنین وجود داشته باشد اما دچار موتاسیون شده باشد و درست فعالیت نکند.

سنجش فعالیت آنزیمی رنین:

هنگام گرفتن سرم باید دقت شود که در لوله آزمایش به طور مداوم آنژیوتانسینوژن کم و به آنژیوتانسین I تبدیل می شود چون آنزیم های مبدل و سوبسترا ها در سرم وجود دارند بنابراین باید ابتدا به محض نمونه گیری مقدار پایه (basal) آنژیوتانسین I را اندازه گرفت. حالا باید سوبسترا (آنژیوتانسینوژن) اضافه کرد و محصول (آنژیوتانسین I) را سنجش کرد حالا مقدار بدست آمده را از مقدار پایه کم می کنیم و مقدار تولید شده بدست می آید. واحد آن میکروگرم بر لیتر بر ساعت است ($\mu\text{g/L/hour}$). اندازه گیری رنین در آزمایشگاه معمولاً برای کسانی استفاده می شود که مشکلات مربوط به فشارخون و یا مقاومت به داروهای فشارخون دارند.

اندازه گیری ۱۷- هیدروکسی پروژسترون:

اندازه گیری ۱۷-هیدروکسی پروژسترون برای مواقعی که مشکوک به تزاید آندروژنی در خانم ها، هیرسوتیسم یا بی نظمی قاعدگی هستیم مورد اندازه گیری قرار می گیرد. اگر ۱۷-هیدروکسی پروژسترون زیاد باشد بدین معنی است که آنزیم ۲۱- هیدروکسیلاز یا ۱۱- هیدروکسیلاز مشکل دارد (اختلال ۲۱- هیدروکسیلاز محتمل تر است). در این شرایط تولید آلدوسترون و کورتیزول کاهش می یابد و ۱۷- هیدروکسی پروژسترون افزایش یافته و به سمت تولید آندروژن می رود.

نکته: اندازه گیری DHEA و DHEA-S برای سنجش سطح آندروژنی بدن می باشد که با الیزای غیر مستقیم اندازه گیری می شود. برای سطح آندروژنی بدن تستوسترون هم اندازه گیری می شود.

آزمایش مهاری دگزامتازون:

به فرد دگزامتازون برای چند روز تجویز و بعد نمونه گیری انجام می شود. دگزامتازون مشتق کورتیزول است و باعث مهار محور هیپوفیز و ادرنال کورتکس می گردد. در فرد سالم با دریافت دگزامتازون، ترشح ACTH مهار و تولید کورتیزول کاهش می یابد اما اگر با مصرف دگزامتازون تولید کورتیزول کاهش نیافت فرد تومور آدرنال کورتکس دارد. کسانی که ترشح نابجای ACTH داشته باشند با مصرف دگزامتازون تولید ACTH در هیپوفیز مهار می شود اما تولید ACTH اکتوپیک مهار نمی شود.

تست تحریکی CRH:

این تست برای مواردی انجام می شود که کورتیزول فرد کاهش یافته است. اگر فرد CRH دریافت کرد و ACTH و بدنال آن کورتیزول افزایش یافت متوجه می شویم که هیپوفیز مشکل ندارد و هیپوتالاموس قادر به تولید کافی CRH نیست در واقع CRH در بدن نیست که اقدام به تحریک ترشح ACTH کند و به طبع آن کورتیزول هم کاهش می یابد. اگر فرد CRH دریافت کرد اما ACTH افزایش نداشت مشکل از هیپوفیز است.

تست تحریکی کوزینتروپین (cosyntropin stimulation test)

این تست به ACTH stimulation test نیز معروف است چرا که کوزینتروپین ACTH ساخته شده از طریق مهندسی ژنتیک می باشد. پس از دریافت آن باید کورتیزول افزایش یابد اگر آدرنال کورتکس مشکل داشته باشد با دریافت کوزینتروپین نیز کورتیزول افزایش نمی یابد.

تست تحریکی متی راپون (Metyrapon stimulation test):

این تست برای فهمیدن درستی کارکرد هیپوفیز استفاده می شود. متی راپون مهارکننده ی آنزیم ۲۱- هیدروکسیلاز است. به فرد متی راپون تجویز شده و سپس ACTH اندازه گیری می شود. در شرایط عادی بعد از دریافت متی راپون آنزیم ۲۱- هیدروکسیلاز مهار و کورتیزول کاهش می یابد در نتیجه فیدبک منفی آن روی ACTH حذف می شود و ACTH افزایش می یابد.

پنل آزمایش های قشر فوق کلیه

ACTH	الیزای ساندویچی
کورتیزول (سرمی، ادراری و بزاقی)	الیزای رقابتی
آلدوسترون	الیزای رقابتی
رنین	اندازه گیری فعالیت آنزیمی
DHEA	الیزای رقابتی
۱۷-هیدروکسی پروژسترون	الیزای رقابتی

جلسه چهارم: هورمون های جنسی مردانه

غدد جنسی عبارتند از بیضه و تخمدان. بیضه وظیفه تولید آندروژن و گامتوزن دارد.

اثرات فیزیولوژیک و تنظیم ترشح:

هورمون مرد ساز (آندروژن ها) از قوی به ضعیف شامل: ۱- دی هیدرو تستوسترون ۲- تستوسترون ۳- آندروژن های آدرنال (مثل DHEA) می باشد.

نکته: تستوسترون یک پیوند دوگانه دارد و در بافت های هدف توسط آنزیم ۵-ردوکتاز احیا و تبدیل به دی هیدروتستوسترون می شود که فعال تر از تستوسترون است.

اثرات تستوسترون: ساخت و تمایز اندام های جنسی تحت تاثیر هورمون های جنسی می باشد. به عبارت دیگر هورمون های جنسی باعث تمایز جنسی جنین به سمت جنس مذکر یعنی باعث تشکیل اندام جنسی خارجی و داخلی در جنس مذکر می شوند و در هنگام بلوغ نیز باعث تکامل اندام های جنسی و ایجاد صفات ثانویه جنسی می گردند.

تستوسترون یک اثرمهراری برای اندام های جنسی زنانه دارد و اگر این اثر مهراری نباشد اندام جنسی زنانه ایجاد می شود. در جنین پسر یک ماده ای ترشح می شود به نام MIF (mulerian inhibitory factor)، این ماده فاکتور مهارکننده مولرین است. مولرین لوله ای است که بعدا می تواند به اندام جنسی زنانه تبدیل شود. ترشح MIF منجر می شود که مولرین تبدیل به اندام جنسی زنانه نشود و در عوض به مجرای دیگری به نام wolffian duct تبدیل شود. اگر فردی از نظر ژنوتیپی XY باشد اما تستوسترون و MIF ترشح نکند اندام های جنسی به سمت زنانگی می رود و فرد هرمافرودیت (دو جنسی) می شود، یعنی از نظر ژنومی مذکر است ولی اندام های جنسی شبیه فرد مونث می باشد.

اسپرماتوزن تحت تاثیر مستقیم و قوی تستوسترون و دی هیدروتستوسترون می باشد. به نحوی که اگر تستوسترون کاهش یابد، اسپرماتوزن نیز کاهش می یابد. بسیاری از آقایانی که ناباروری (infertility) دارند یکی از عوامل آن کاهش تستوسترون است. در دوران جنینی بیضه ها داخل شکم هستند و بعد از تولد شروع به پایین آمدن می کنند تا در درون کیسه اسکروتوم قرار بگیرند اما بیضه ها در بعضی موارد پائین نمی آیند و در فضای شکمی باقی می مانند. در فضای شکمی دما بالاتر است در حالیکه اسپرماتوزن در دمای ۳۶ درجه انجام می گیرد، لذا پائین نیامدن بیضه ها منجر به اختلال در اسپرم زائی می گردد.

صفات ثانویه جنسی و رفتاری:

علاوه بر ایجاد صفات ثانویه جنسی (مثل رشد مو در صورت یا بم بودن صدا) هورمون های جنسی روی رفتار نیز تاثیر می گذارند لذا آقایان خشن تر از خانم ها هستند، آقایانی که سطح تستوسترون آنها بالاتر است بیشتر نزاع می کنند حجم عضلات در آقایان بیشتر از خانم ها می باشد پس در شرایط یکسان آقایان قوی تر هستند. از طرف دیگر علاقه مندی های آقایان با خانم ها تفاوت دارد. تستوسترون باعث ایجاد بی باکی می شود لذا اعمال خطرناک از آقایان بیشتر دیده می شود مثلا در نحوه رانندگی بسیار بی باک تر از خانم ها هستند.

مسیر ترشح و تنظیم هورمون های جنسی مردانه:

هیپوتالاموس هورمون آزاد کننده ای بنام GnRH (هورمون آزاد کننده گونادوتروپین ها) ترشح می کند که با اثر روی هیپوفیز باعث ترشح LH و FSH از هیپوفیز می شود (به شکل توجه شود). اثرات LH بیشتر ترشچی و اثرات FSH بیشتر رشدی است.

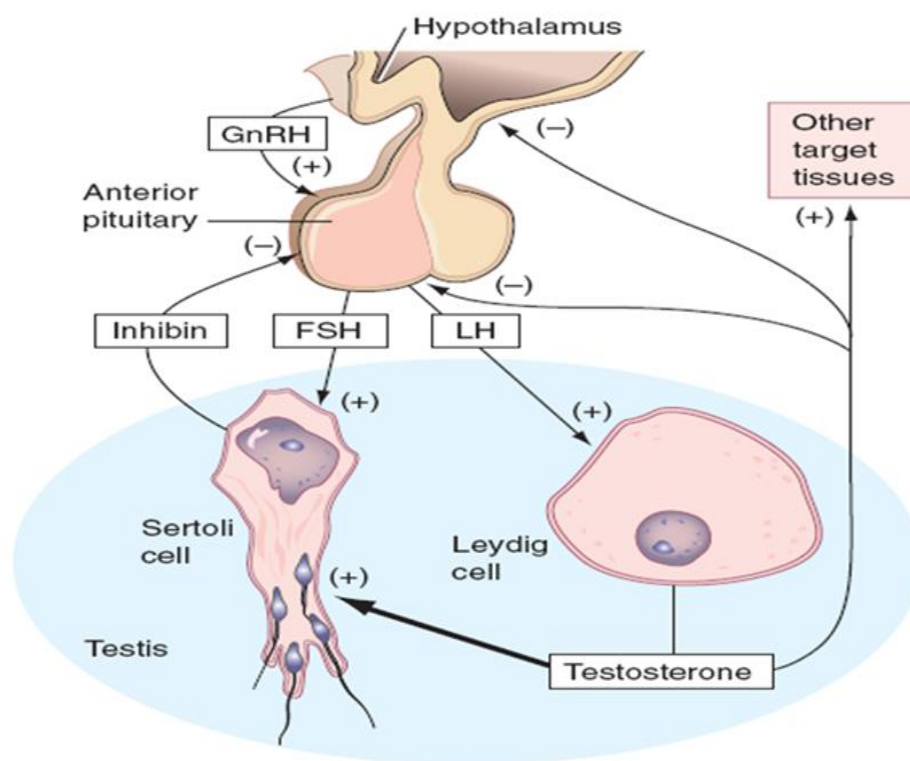
لوله های اسپرم ساز دارای دو دسته سلول می باشد:

۱- سلول های لیدیک که ترشح کننده تستوسترون هستند.

۲- سلول های سرتولی که محل تمایز و کامل شدن اسپرم هستند

LH با اثر روی سلولهای لیدیک باعث ترشح تستوسترون می شود. تستوسترون باعث تشدید اسپرماتوزن و ایجاد صفات ثانویه جنسی می شود، همچنین روی هیپوفیز و هیپوتالاموس فیدبک منفی دارد. FSH به سلول های سرتولی رفته و باعث اسپرم سازی و تولید پروتئین متصل شونده به آندروژن یا (Androgen Binding Protein) ABP می گردد که با اتصال به تستوسترون باعث افزایش غلظت آن در محل اسپرم سازی و افزایش اسپرماتوزن می گردد. بدیهی است زمانی که مقدار ABP زیاد شود تستوسترون را به دام می اندازد و باعث

افزایش غلظت تستوسترون لوکال در لوله ی اسپرم ساز و در نتیجه افزایش اسپرماتوژنز می شود. از سلول های سرتولی ماده ی دیگر بنام **inhibin** نیز ترشح می شود که به همراه تستوسترون فیدبک منفی روی ترشح **FSH** دارد (به شکل توجه کنید). پروتئین **inhibin** در آقایان فقط **FSH** را مهار می کند اما درخانم ها **LH** و **FSH** را مهار می کند.



نحوه انتقال درخون

برای حمل هورمون های جنسی ۳ پروتئین حامل درخون وجود دارد:

- ۱- SHBG (Sex Hormone Bindig Globulin): یک حامل اختصاصی هورمون های جنسی می باشد که تستوسترون و استروژن را منتقل می کند اما تمایلش به تستوسترون بیشتر است.
- ۲- کورتیزول بایندینگ گلوبولین (CBG): بیشتر برای انتقال کورتیزول است و تمایلش به هورمون های جنسی کم می باشد.
- ۳- آلبومین: پنجاه درصد از هورمون های جنسی به آلبومین متصل و منتقل می شود.

متابولیت های دفعی آندروژن ها:

هورمون های جنسی بعد از اتمام نیمه عمرشان متابولیزه و دفع می شوند. در اثر متابولیزه شدن هورمون های جنسی که شامل احیای پیوند دوگانه و اکسیداسیون اکسیژن کربن ۱۷ (گروه هیدروکسیل کربن ۱۷ تبدیل به کتون می شود) می باشد که در نهایت ترکیباتی به نام ۱۷-کتواستروئیدها به وجود می آیند که شامل دهیدرواپی آندروسترون یا **DHEA (DeHydroEpiAndrosterone)**، دهیدرواپی آندروسترون سولفات (**DHEAS**) و اتیکولانولون می باشد. این ترکیبات به کبد می روند و سولفات یا گلوکوکورونیده می شوند (در نتیجه حالت دو قطبی پیدا می کنند) و بخشی از آن از طریق صفرا و مقداری هم از طریق ادرار دفع می شوند. از آنجایی که این ترکیبات دو قطبی هستند خاصیت کف کنندگی دارند بنابراین فردی که به بلوغ می رسد ادرارش کف می کند. **DHEA** در آقایان آندروژن دفعی و ضعیفی نسبت به تستوسترون و دی هیدرو تستوسترون محسوب می شود اما درخانم ها اثر آندروژنی قابل توجهی دارد.

موارد بالینی

هایپوگنادیسم اولیه: در این بیماری بیضه ها مشکل دارند:

- ۱- اکتسابی: در اثر اشعه، بیماری ویروسی مثل ویروس اوریون (این ویروس به غدد بزاقی و بیضه حمله می کند).
- ۲- نقص کروموزومی: نقص های کروموزومی طوری است که ممکن است روی کارکرد بیضه تاثیر بگذارد. به عنوان مثال بعضی ها XXY هستند این افراد دچار اختلال در کارکرد بیضه خواهند شد زیرا یک کروموزوم X اضافه دارند.
- ۳- نقص آنزیم های سنتز آندروژن: منجر به تولید ناکافی تستوسترون و در نتیجه نازایی می شود.
- ۴- عدم تکامل بیضه ($agenesis$): به علت عوامل ژنتیکی یا محیطی بافت های بیضه به خوبی تشکیل و تکامل پیدا نکرده اند.
- ۵- انسداد در مجاری اسپرم بر: ممکن است اسپرم به اندازه کافی تولید شود ولی به علت انسداد نتواند از لوله اسپرم عبور کند.

هایپوگنادیسم ثانویه: در این نوع بیماری بیضه هیچ مشکلی ندارد اما تحریک از هیپوفیز و هیپوتالاموس اعمال نمی شود. داروهای کاهنده LH : بسیاری از این داروهای مانند داروهای ضدافسردگی، استروژن، و مخدرها کاهنده LH هستند. مخدرها باعث کاهش تستوسترون و کاهش تمایل جنسی می شوند. اختلال در عملکرد آندروژن: در این اختلال هیپوفیز سالم است و آندروژن به اندازه کافی تولید می شود اما به علت اختلال در رسپتور یا وقایع بعد از رسپتور و یا اختلال در فعالیت $5\text{-}\alpha$ آلفا ردوکتاز نمی تواند بطور موثری اثر بگذارد. اگر مشکل از $5\text{-}\alpha$ آلفا ردوکتاز باشد تستوسترون تبدیل به دی هیدرو تستسترون نمی شود لذا اثراتش کاهش می یابد. موارد دیگر:

یکی از موارد نسبتا شایع هایپرپرولاکتینمی است که باعث نازایی می شود. پرولاکتین می تواند ترشح FSH و LH را مهار کند و باعث کاهش ترشح تستوسترون و تولید اسپرم شود. افزایش پرولاکتین در خانم ها نیز باعث مهار ترشح FSH و LH و در نتیجه اختلالات جنسی می شود.

هایپرپرولاکتینمی دارای دو علت می باشد:

- ۱- آدنوم هیپوفیز (آدنوما یا سرطان هیپوفیز) که باعث افزایش تولید پرولاکتین می شود. آدنوم باید با جراحی برداشته یا شیمی درمانی شود تا پرولاکتین کاهش یابد.
- ۲- هایپوتیروئیدی اولیه: یکی از دلایل هایپرپرولاکتینمی، هایپوتیروئیدی اولیه است. در اینگونه موارد باید به فرد تیروکسین تجویز شود تا هایپوتیروئیدی درمان و بدنبال آن تولید پرولاکتین کاهش یابد. هایپوتیروئیدی باعث افزایش TSH و TRH می شود و افزایش TRH منجر به افزایش ترشح پرولاکتین می شود. پرولاکتین باعث مهار FSH و LH می شود که نتیجه آن ناباروری است. به همین دلیل است که در آزمایشاتی که برای تشخیص نازایی تجویز می شود اندازه گیری تستوسترون، هورمون های تیروئیدی، FSH و LH وجود دارد. هایپر تیروئیدی: دلایل متعددی برای این امر ذکر شده است اما روشن ترین آنها افزایش استرادیول در هایپر تیروئیدی (استرادیول باعث اختلال در اسپرماتوژن می شود) و افزایش حساسیت LH به $GnRH$ است.

بررسی عملکرد جنسی آقایان :

مهمترین و اولین ملاک برای قضاوت در مورد نازایی یک فرد آزمایش شمارش اسپرم (اسپرم کانت) می باشد. البته همراه آنالیز semen اندازه گیری هورمونی (مثل تستوسترون، پرولاکتین، LH و FSH) نیز انجام می شود. گرچه اگر آنالیز سمن طبیعی باشد معمولا نیازی به اندازه گیری هورمون ها نمی باشد.

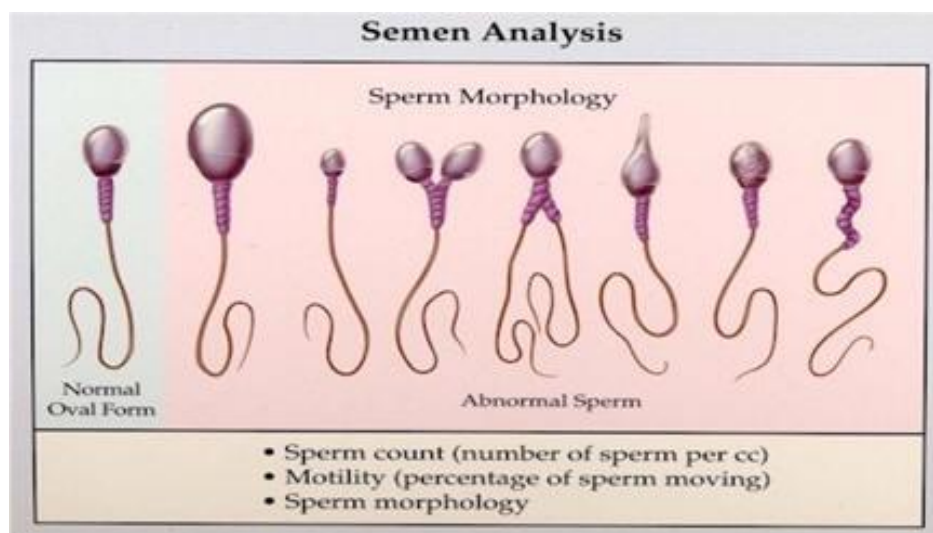
آنالیز مایع semen: اولین آزمایش برای کسانی که با مشکل نازایی مراجعه می کنند می باشد. نمونه semen با masturbation (انزال مصنوعی) یا باکاندوم خاصی که مواد اسپرم کش نداشته باشد گرفته می شود.

نکاتی که هنگام نمونه گیری باید رعایت شوند:

- ۱- محل خروج اسپرم باید استریل گردد.

۲- قبل از فرایند نمونه گیری باید مثنانه خالی باشد در صورتی که مثنانه پر باشد مثنانه به پروستات فشار می آورد.
 ۳- در صورتی که بررسی سمن بلافاصله بعد نمونه گیری انجام نشود نمونه باید در انکوباتور نگهداری شود و تا یک ساعت قابل بررسی است.

یک قطره از مایع semen را زیر میکروسکوپ با عدسی ۴۰ بررسی می کنند. اسپرم ها از چند جهت مورد بررسی قرار می گیرند:
 ۱- تعداد: باید در هر میلی لیتر از مایع semen حدود ۲۰ میلیون اسپرم باشد. اگر تعداد اسپرم ها در هر میلی متر مکعب کمتر از ۲۰ میلیون باشد فرد به عنوان الیگو اسپرم و اگر هیچ اسپرمی و یا اینکه تعداد کمی مشاهده شد فرد به عنوان آزو اسپرمیا شناخته می شود.
 ۲- شکل: شکل اسپرم از نظر دم، سر، و اشکال غیر طبیعی باید بررسی شود. انواع دو سر و دو دم و بی دم اسپرم طبیعی محسوب نمی شود. گاهی اوقات شکل اسپرم کاملا طبیعی می باشد اما آکروزوم کوچک است (نباید از یک سوم کل سر کمتر باشد) در نتیجه میزان آنزیم های آن کم می باشد و بنابراین قادر به ورود به تخمک نخواهد بود. در رنگ آمیزی ائوزین (Y) - نیگروزین اسپرم های مرده قرمز رنگ می گیرند در حالیکه اسپرم های زنده رنگ نمی گیرند.
 ۳- تحرک: نه تنها اسپرم باید تحرک داشته باشد بلکه باید حرکت آن پیشرونده باشد، در واقع نباید حرکت ماریچی داشته باشد.
 ۴- مقدار PH و فروکتوز مایع semen نیز اندازه گیری می شود. PH باید حدود ۷ است و اگر PH به ۸ برسد نشاندهنده عفونت است. از آنجا که فروکتوز منبع انرژی و برای زنده ماندن و حرکت اسپرم ضروری است لذا کاهش فروکتوز مایع semen منجر به عدم تحرک و مرگ اسپرم ها می گردد.



تفسیر نتایج اندازه گیری های آزمایشگاهی در نا باروری مردان (به شکل توجه شود):
 در صورت غیرنرمال بودن اسپرم کانت، بایستی هورمون های تستوسترون، پرولاکتین، FSH و LH و TSH را اندازه گیری کرد. بعد از اندازه گیری هورمون ها ممکن است یکی از حالت های زیر پیش آید:

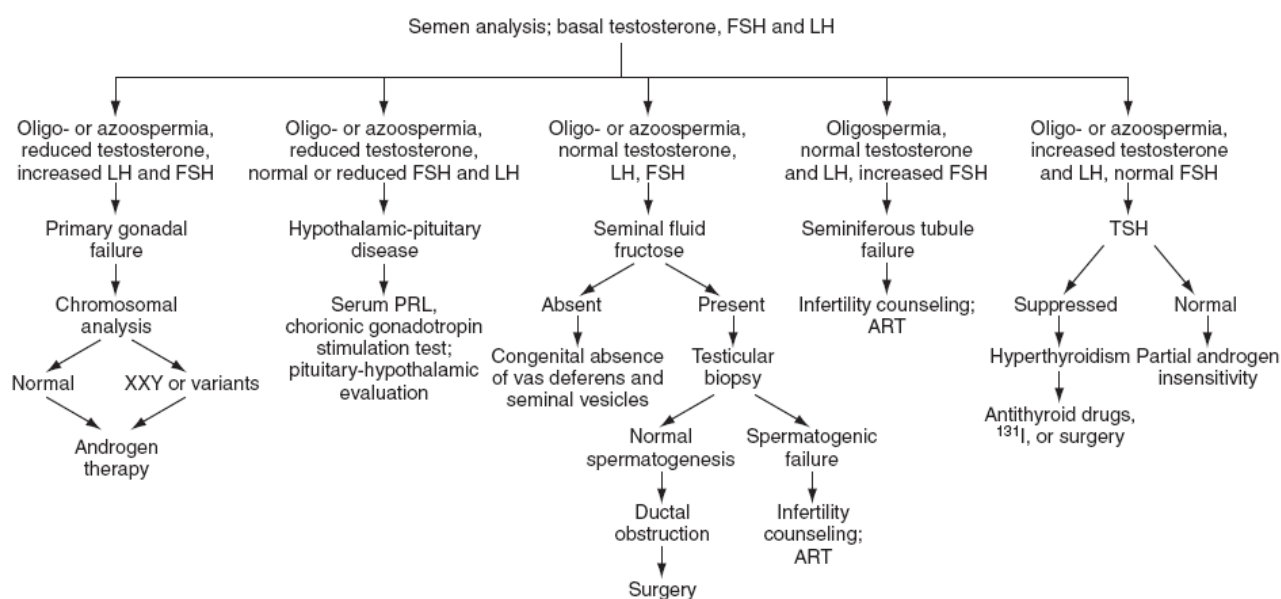
۱- هایپو گنادیسم اولیه: یعنی فرد دچار اختلال در عملکرد بیضه است و نمی تواند بطور موثری تستوسترون تولید کند لذا دچار الیگو یا آزواسپرمی (فقدان اسپرم) می شود. وقتی تستوسترون کاهش می یابد فیدبک منفی آن از بین رفته و به همین علت LH و FSH افزایش می یابد. در اینگونه موارد آنالیز کروموزومی باید انجام گیرد، گاهی فرد XXY و گاهی هم فرد نرمال است. در هر صورت باید آندروژن تراپی برای این فرد انجام گیرد.

۲- بیماری هایپوتالاموس یا هیپوفیز: چه هیپوتالاموس مشکل داشته باشد و چه هیپوفیز نتیجه این امر کاهش LH و FSH است که منجر به کاهش تولید تستوسترون و اسپرم زائی می شود. در اینجا پرولاکتین نیز باید اندازه گیری شده باشد. ممکن است پرولاکتین افزایش یافته و روی ترشح GnRH تاثیر گذاشته و به خاطر همین ترشح LH و FSH کم شده است. البته باید دلیل افزایش پرولاکتین

بررسی شود. اگر پرولاکتین به علت هایپوتیروئیدی اولیه افزایش یافته باشد باید TSH زیاد شده باشد. دلیل دیگر افزایش پرولاکتین، تومور هیپوفیز است. البته اگر LH و FSH در حدود نرمال باقی مانده بود برای افتراق بین هایپوگنادیسم اولیه از ثانویه از تستی بنام chronic gonadotropin stimulating test استفاده می شود که در ادامه به آن خواهیم پرداخت.

۳- ممکن است تستوسترون، LH و FSH طبیعی اما فرد دچار الیگو یا آزواسپرمی باشد. در این صورت به کمبود فروکتوز شک می شود. اگر مقدار فروکتوز هم اندازه گیری و طبیعی بود آنوقت احتمال بسته بودن لوله اسپرم بر (که با جراحی درمان می شود) یا اختلال ناشناخته در اسپرم زائی در نظر گرفته می شود که در این صورت بایستی از روش های کمکی باروری یا ART (Assisted reproductive technology) مثل لقاح خارج رحمی برای درمان استفاده کرد.

۴- اگر تستوسترون و LH نرمال باشد اما FSH افزایش و inhibin کاهش یافته باشد. کاهش inhibin نشان می دهد سلول های



سرتولی رشد کافی نداشته اند تا به اندازه کافی inhibin تولید و با فیدبک منفی مقدار FSH را کاهش دهند. بنابراین بیمار هایپوگنادیسم اولیه دارد، مثلاً اختلال در مجاری سمینی فرس (seminiferous tubules) که محل اسپرم زائی است وجود دارد و بایستی از روش های ART برای درمان استفاده کرد.

۵- ممکن است تستوسترون و LH افزایش و FSH نرمال باشد. در اینگونه موارد مقدار TSH تعیین کننده است. اگر TSH سرکوب شده باشد فرد هایپرتیروئیدی دارد و دارو درمانی برای کم کردن فعالیت تیروئید (مثل ید رادیواکتیو و یا جراحی) لازم است. اما اگر TSH نرمال بود فرد مظنون به مقاومت به تستوسترون می باشد. توجه کنید که همانطور که قبلاً گفته شد علاوه بر هایپرتیروئیدی، هایپوتیروئیدی اولیه نیز با افزایش تولید پرولاکتین منجر به کاهش LH و FSH و سپس تستوسترون و در نتیجه نازائی می شود. پرواضح است که در اینگونه موارد TSH افزایش می یابد.

تست های تحریکی:

۱- HCG stimulation test: این تست راهی است برای تشخیص هایپوگنادیسم اولیه از هایپو گنادیسم ثانویه. به فرد HCG تجویز میکنیم (HCG مثل LH عمل می کند) در این صورت تستوسترون باید افزایش یابد، اگر میزان تستوسترون فرد بعد از دریافت HCG افزایش نیافت یعنی هایپوگنادیسم اولیه است.

۲- تست تحریکی GnRH: GnRH تزریق می کنیم و انتظار داریم LH و FSH افزایش یابد، اگر افزایش نیافت یعنی فرد مبتلا به هایپوگنادیسم ثانویه است.

جلسه پنجم: هورمون های جنسی زنانه

تخمندان در خانم ها دو عمل اصلی انجام می دهد، رشد فولیکول و تولید استروژن و پروژسترون. توجه کنید که همانطور که آندروژن اسم یکسری هورمون های مردزا بود استروژن هم به معنی یکسری هورمون های زن زا به ترتیب شامل استرون (E1)، استرادیول (E2) و استریول (E3) است. استرادیول هورمون اصلی زنانه و از همه قویتر است.

اثرات فیزیولوژیک و تنظیم ترشح

هیپوتالاموس با ترشح GnRH باعث تولید و ترشح FSH و LH به وسیله هیپوفیز می شود.
اعمال FSH :

(1) باعث رشد فولیکول می شود. قابل توجه اینکه در ابتدا در حدود ۱ میلیون فولیکول در تخمدان وجود دارد که در طی تکامل کاهش پیدا می کند به ۵۰۰ هزار و ۱۰۰ هزار و سپس ۵۰ هزار که از این مقدار هم همه بالغ نمی شوند، حدود ۴۰۰ عدد تخمک بالغ می شود یعنی ۴۰۰ عدد ظرفیت برای زایمان وجود دارد.

(۲) باعث سنتز و ترشح استرادیول (E2) می شود. استرادیول اعمال زیر را انجام می دهد:

(a) باعث تکثیر و تمایز اپی تلیوم واژن می شود در حالی که ترشحاتی شدن جدار رحم بر عهده LH است که اثر خود را از طریق پروژسترون اعمال می کند.

(b) تکثیر آندومتر هم برعهده استرادیول است (رشد و تکثیر سلول ها)

(c) رشد مجاری شیر ساز پستانی: تشکیل مجاری پستان تحت تاثیر استروژن ولی ایجاد آلونول ها تحت تاثیر پروژسترون قرار دارد.

(d) انبساط عروق محیطی: زمانی که عروق منبسط می شوند خون بیشتری عبور می کند در نتیجه گرمای بیشتری هم دفع می شود. در یائسگی ترشح استروژن قطع می شود در نتیجه انبساط عروق محیطی و دفع گرما کاهش می یابد، لذا افراد یائسه معمولا احساس گر گرفتگی دارند.

(e) صفات ثانویه جنسی: استرادیول علاوه بر ایجاد صفات ثانویه جنسی که می شناسیم روی رفتار هم موثر است. یعنی تاثیر آن علاوه بر سوماتیک بودن سایکولوژیک هم هست. تحت تاثیر

هورمون های جنسی رفتارهایی ممکن است در فرد بروز کند که حتی خود فرد هم متوجه نمی شود که تحت تاثیر این هورمون دارد این رفتار را نشان می دهد. مثل زمانی که فرد از کسی یا چیزی خیلی خوشش می آید و از آن تعریف می کند در حالی که اگر این هورمون را حذف کنیم بی تفاوت تر می شود.

اعمال LH :

(۱) باعث اوولاسیون (تخمک گذاری) می شود و فولیکول تبدیل به جسم زرد می گردد. بعد از تشکیل جسم زرد ترشح پروژسترون شروع می شود و ترشح استرادیول نیز ادامه می یابد. اگر حاملگی صورت پذیرد ترشح پروژسترون تا انتهای حاملگی ادامه می یابد.

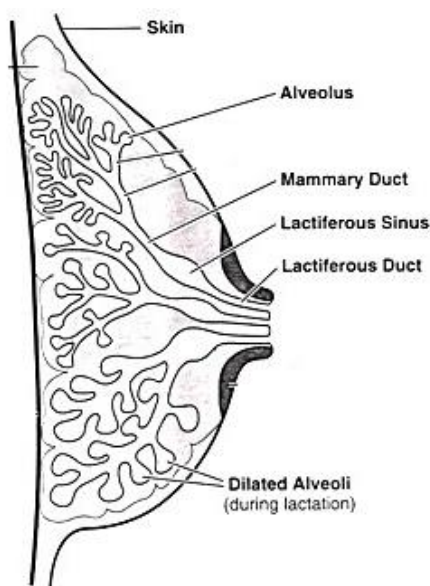
(۲) وارد کردن رحم به فاز ترشحاتی (فضا را برای لانه گزینی آماده می کند).

(۳) رشد آلونول های پستان: شیر در آلونول ها ترشح و از طریق مجاری خارج می شود.

(۴) انقباض عروق محیطی: پروژسترون باعث انقباض عروق محیطی می شود در نتیجه به هنگام اوولاسیون گرمای بدن در حدود نیم درجه افزایش می یابد. پس افزایش دمای بدن راهی برای فهمیدن زمان اوولاسیون است (اندازه گیری خیلی دقیق نیست).

سولفیشن و گلوکوریديشن و دفع هورمون های جنسی:

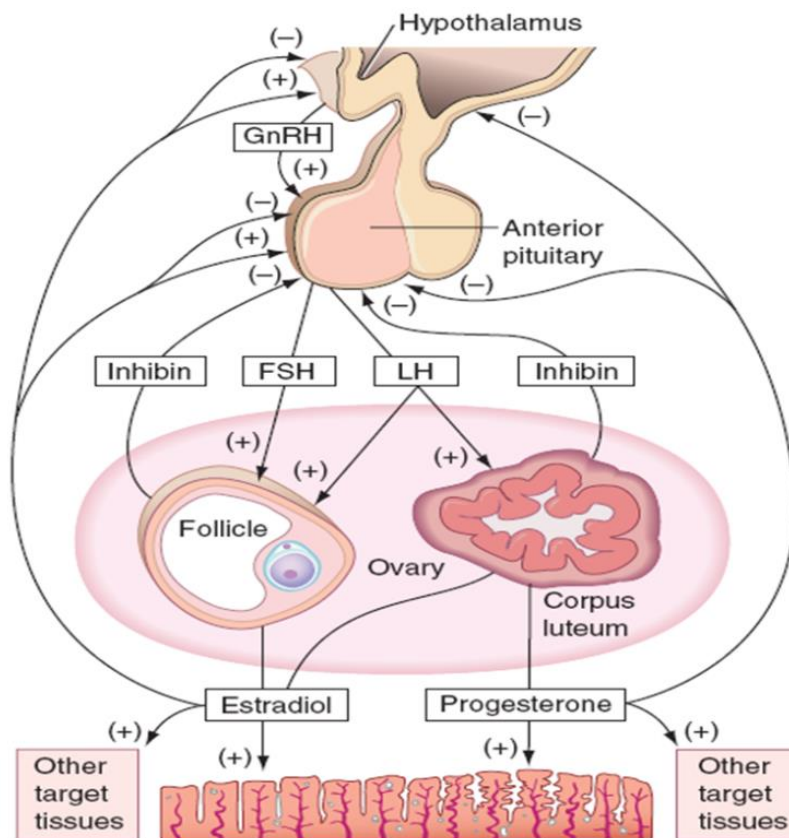
FSH و LH پروتئین هستند و توسط پروتئازها تخریب می شوند ولی دو هورمون استروئیدی داریم که دفعشان مشکل است. یکی استرادیول است که ابتدا به استریول تبدیل و سپس به یک مولکول آبدوست وصل می شود که این مولکول آبدوست یا اسید سولفوریک



(sulfation) یا اسید گلوکورونیک (glucuronidation) است و سپس عمدتاً از صفرا دفع می شوند. دیگری پروژسترون است که به پرگنان دیول تبدیل و سپس یا سولفیده یا گلوکورونیده و دفع می شود.

سیکل قاعدگی (Menstrual cycle):

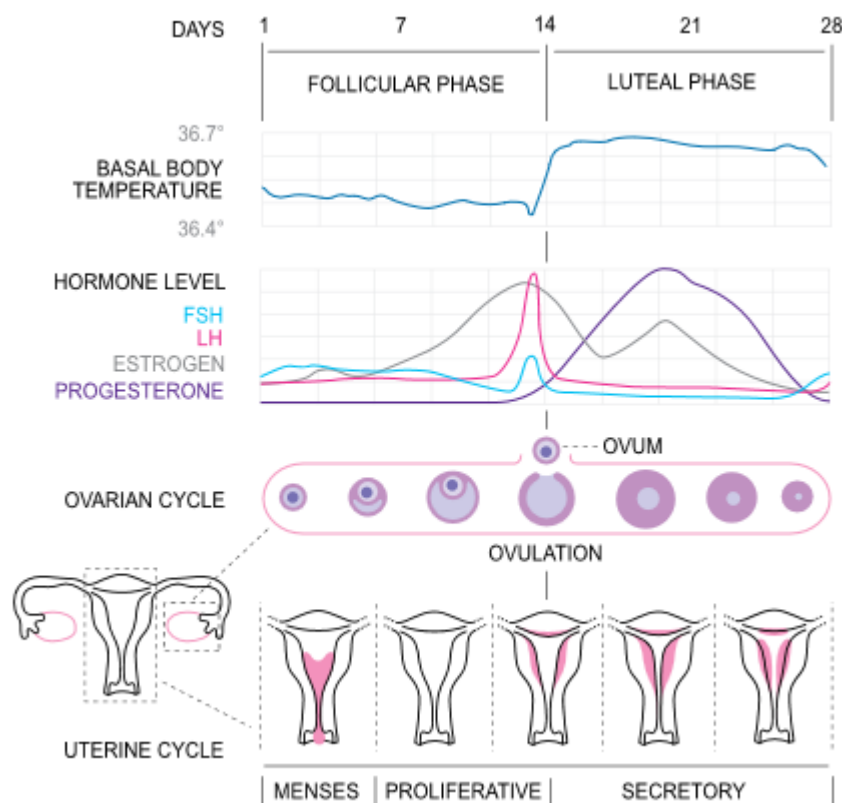
متوسط سیکل قاعدگی ۲۸ روزه است. هیپوتالاموس GnRH ترشح می کند که باعث ترشح FSH و LH از هیپوفیز قدامی می شود. FSH باعث ترشح استرادیول و رشد فولیکول می شود، سپس فولیکول تحت تاثیر LH تبدیل به جسم زرد می شود که شروع به ترشح پروژسترون می کند. استرادیول و پروژسترون هم روی هیپوتالاموس و هم روی هیپوفیز دارای فیدبک منفی هستند. اثر فیدبکی پروژسترون فقط منفی است ولی اثر استروژن ابتدا مثبت سپس منفی می شود. یعنی فقط هنگام اوولاسیون اثر مثبت دارد ولی بعد از اوولاسیون فیدبک منفی ایجاد می کند (به شکل توجه شود). این فیدبک منفی از ایجاد فولیکول های جدید در مرحله ی لوتئال جلوگیری می کند.



نکته: جسم زرد علاوه بر پروژسترون، به نسبت کمتری استرادیول هم ترشح می کند در نتیجه منبع تولید استرادیول از بین نمی رود. استرادیول از فولیکول ترشح و آنقدر زیاد می شود تا به یک پیک خاص برسد (از ابتدای شروع چرخه حدود ۱۴ روز طول می کشد) در این بازه زمانی که استرادیول در حال زیاد شدن است فیدبک مثبت دارد یعنی باعث افزایش GnRH می شود تا ترشح LH را زیاد کند زیرا ترشح LH برای اوولاسیون لازم است. زمانی که LH به اندازه لازم برای اوولاسیون رسید و فولیکول تبدیل به جسم زرد شد حالا فیدبک مثبت از بین می رود و تبدیل به فیدبک منفی می شود و سطح استروژن شروع به کاهش می کند. پس لحظه اوولاسیون قله پیک استرادیول است.

فولیکول و جسم زرد هر دو پروتئینی به نام Inhibin ترشح می کنند. Inhibin که از فولیکول ترشح می شود را Inhibin B و Inhibin که از جسم زرد ترشح می شود را Inhibin A می گویند که هر دو باعث مهار FSH و LH می شوند، در حالی که Inhibin در آقایان فقط ترشح FSH را مهار می کرد.

از روز صفر تا روز ۱۴ که زمان رشد فولیکول است را فاز فولیکولی (follicular phase) می گویند. ۵ الی ۷ روز اول از فاز فولیکولی خون ریزی دیده می شود ولی در حین این زمان فولیکول دارد رشد می کند یعنی FSH و LH کم کم زیاد و فولیکول دارد به آرامی شکل می گیرد در حالی که هنوز خون ریزی (mense) وجود دارد. حدود روز چهاردهم جسم زرد تشکیل می شود لذا از روز ۱۴ تا ۲۸ را فاز لوتئال (luteal phase) یا جسم زرد می گویند. منس در چند روز اول شدید است ولی به مرور کم می شود زیرا دیواره در حال تشکیل شدن است.



نکته: این اتفاقات یکدفعه ای اتفاق نمی افتد و این گونه نیست که یک مرحله تمام شود و بعد مرحله بعد شروع شود بلکه هم زمان که در یک مرحله هستیم همزمان مقدمات ایجاد مراحل بعد هم فراهم می شود.

همانطور که ملاحظه کردید مقدار ترشح هورمون های استروژن، پروژسترون، FSH و LH در طول دوره قاعدگی متفاوت است لذا برای هر مرحله از آن است نرمال رنج مخصوص به خود را دارد و نرمال رنج های فاز فولیکولی یا لوتئال (حتی ابتدا و انتهای فاز ها) با هم متفاوت است. بنابراین در هنگام خون گیری برای کسی که آزمایش هورمونی دارد حتما باید LMP (Last Menstrual Period) را بدانیم. LMP اولین روز شروع خونریزی آخرین قاعدگی است یعنی فرد باید بگوید در چه روزی خون ریزی شروع شده است تا بر اساس آن بتوان فهمید که فرد در کجای چرخه جنسی قرار دارد. مثلا اگر ۱۷ روز پیش خون ریزی شروع شده باشد فرد در حال حاضر در فاز لوتئال قرار دارد.

خلاصه ای از وقایع چرخه قاعدگی

O چرخه ی تخمدان دارای دو مرحله است: مرحله ی فولیکولی و مرحله ی لوتئال

O مرحله ی فولیکولی از شروع بلوغ یک تخمک تا تخمک گذاری است (از روز ۱ تا روز ۱۴)

○ مرحله ی لوتئال از تخمک گذاری تا شروع قاعدگی بعدی است (از روز ۱۴ تا روز ۲۸)

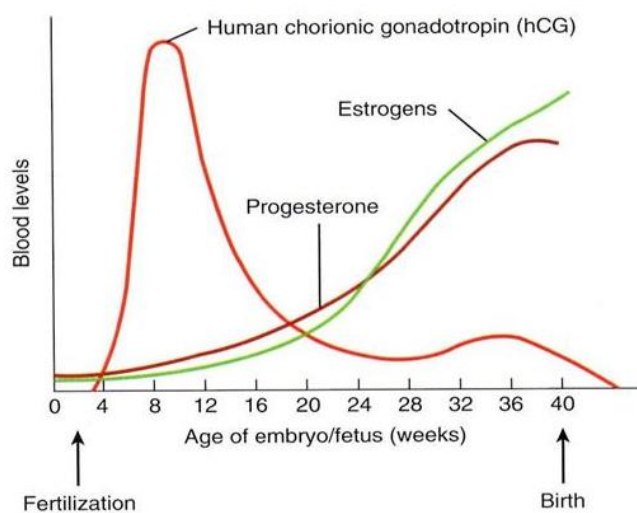
○ هفت روز اول مرحله ی فولیکولی را قاعدگی (خون ریزی) وجود دارد

○ دیواره رحم قبل از تخمک گذاری تحت تاثیر هورمون استروژن شروع به ضخیم شدن و پرخون شدن می کند، این موضوع در مرحله لوتئال با اثر هورمون های استروژن و پروژسترون ادامه می یابد و در نهایت در پایان چرخه به علت کاهش هورمون های استروژن و پروژسترون دیواره ی رحم ریزش پیدا می کند

○ سلول های فولیکولی و جسم زرد دیپلوئید هستند و جزء سلول های سوماتیک به شمار می روند و با تقسیم میتوز تکثیر می یابند و جزء غدد درون ریز محسوب می شوند.

حاملگی:

اگر حاملگی اتفاق نیافتد نیمه عمر جسم زرد تمام و تخریب می شود در نتیجه میزان استروژن و پروژسترون کاهش می یابد که این عمل باعث ناپایداری جداره رحم و شروع خون ریزی می شود. زمانی که استروژن و پروژسترون کم شوند فیدبک منفی از بین می رود پس FSH و LH زیاد می شوند. اگر حاملگی اتفاق بیافتد جسم زرد ادامه حیات می دهد و به مقدار زیاد پروژسترون و به مقدار کمتر استروژن تولید می کند. استروژن و پروژسترون باید تا آخر حاملگی بالا باشد چرا که اگر در حین حاملگی ترشح پروژسترون کاهش یابد دیواره رحم ناپایدار می شود و ریزش می کند که منجر به سقط جنین می شود. آنچه باعث ادامه فعالیت جسم زرد در بارداری می شود HCG مترشح از کوریون (جفت) است. اگر ترشح HCG نباشد جسم زرد که منبع تولید پروژسترون است از بین می رود. در طی حاملگی جفت هم به همراه جنین رشد می کند و شروع به ترشح HCG می کند پس متعاقب بزرگ شدن جفت، HCG هم افزایش می یابد. HCG معادل LH است یعنی به رسپتورهای LH متصل و مانند LH باعث باقی ماندن جسم زرد و ادامه ترشح پروژسترون و استروژن می شود. ترشح استروژن و پروژسترون بدین ترتیب تا سه ماهه اول حاملگی ادامه دارد اما در پایان سه ماهه اول (first trimester) جفت شروع به ترشح استروژن و پروژسترون می کند. همزمان جفت در حال بزرگ شدن است و ترشح HCG به بیشترین مقدار خود در حدود پایان



سه ماهه اول میرسد و سپس ترشح HCG کم می شود ولی نکته مهم این است که در این زمان خود جفت توانایی ترشح استروژن و پروژسترون را پیدا کرده است و حالا دیگر به جسم زرد نیازی نیست. جالب است که جفت برای سنتز استروژن و پروژسترون خود نیاز به کلسترول مادر دارد.

در دوران بارداری، غلظت زیاد استروژن و پروژسترون موجود در گردش خون میزان پرولاکتین را ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می دهد اما از اثرات محرک پرولاکتین در تولید شیر جلوگیری می کنند. افت ناگهانی سطح استروژن و پروژسترون پس از زایمان باعث می شود پرولاکتین باعث شیردهی شود. همچنین مکیدن شیر توسط نوزاد باعث آزاد

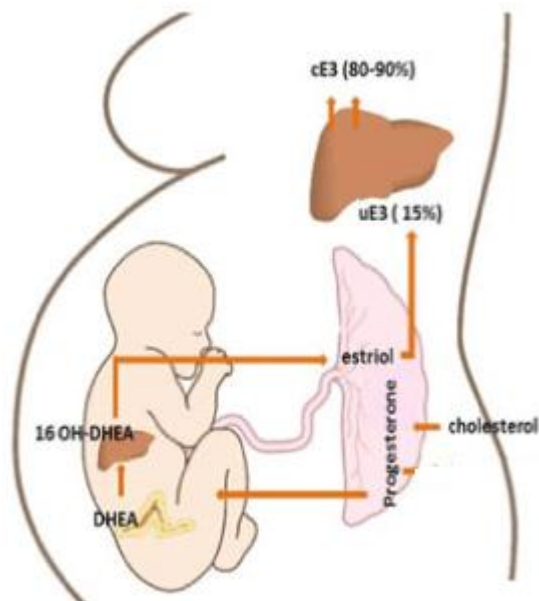
شدن اکسی توسین از هیپوفیز پسمین می شود که باعث انقباض عضلات صاف غیر ارادی مجاری شیر ساز شده و خروج شیر را تسهیل میکند. از طرفی مکیدن اثر مهاری دوپامین را از روی پرولاکتین برمی دارد و باعث می شود مقدار پرولاکتین در طی دوران شیردهی کم نشود.

نکته: در تومورهای germ cell (مثلا سرطان بیضه) در بزرگسالان افزایش HCG دیده می شود و بنابراین به عنوان تومور مارکر استفاده می گردد.

هورمون های جفت:

هورمون هایی که از جفت ترشح می شوند عبارتند از پروژسترون، استرادیول، استریول، HCG و hPL (human placental lactogen) که لاکتوژن جفتی گفته می شود و به human chorionic somatomammotropin (hCS) نیز معروف است. عملکرد hPL دقیقاً مشخص نیست اما به نظر می رسد شبیه پرولاکتین عمل می کند اما ضعیف تر و روی ترشح شیرتاثیر کمی دارد لذا به آن هورمون شیرساز جفتی گفته می شود. کار دیگری که hPL انجام می دهد اینکه اثرات انسولین را آنتاگونیزه می کند و باعث افزایش قند خون میشود، شاید یکی از دلایل دیابت حاملگی همین باشد.

استریول (E3) جز استروژن های ضعیف است ولی می تواند با گشاد کردن عروق خونی مادر خونرسانی به جنین را افزایش دهد. استریول همیشه در خون مادر وجود دارد ولی درحین حاملگی مقدار آن به علت تولید توسط جنین افزایش می یابد. افزایش استریول رابطه مستقیمی با اندازه جنین در حال رشد دارد.



نقش جفت و جنین در تولید استریول: بین جنین و جفت تبادل مواد موجود دارد مثلاً وقتی جنین می خواهد استریول تولید کند ابتدا کلسترول بدست آمده از خون مادر را در جفت تبدیل به پروژسترون می کند سپس پروژسترون به غده فوق کلیه جنین رفته و تبدیل به DHEA می شود سپس DHEA به کبد جنین رفته و در آنجا ابتدا به Androstendion تبدیل و سپس ۱۶ هیدروکسیله می شود و به جفت می آید و تحت تاثیر آنزیم آروماتاز تبدیل به استریول می شود. استریول جزء ضعیف ترین استروژن هاست اما برای جنین خیلی مهم است زیرا استریول از طریق جفت وارد خون مادر شده و باعث انبساط عروق خونی مادر می شود لذا خونرسانی به جنین زیاد می شود. هر چه رشد جنین بیشتر شود تولید استریول توسط جنین افزایش و استریول خون مادر هم بیشتر می شود پس میزان استریول در خون مادر نشان دهنده رشد جنین است. استریول در نهایت در کبد مادر کونژوگه و در ادرار دفع می شود.

یائسگی:

یائسگی هم در خانم ها اتفاق می افتد هم در آقایان ولی تفاوتشان در این است که آقایان ناگهانی نیست بلکه در طول زمان اتفاق می افتد. در این افراد سطح استروژن و پروژسترون کاهش می یابد زیرا فولیکول دیگر رشد نمی کند پس تخمک گذاری هم انجام نمی شود و استروژن، استروژن عمده در یائسگی می شود و جای استرادیول را می گیرد. اندام های جنسی خارجی که تحت اثر پروژسترون بودند بعد از کم شدن این هورمون تحلیل می روند. یکی از عوارض یائسگی استئوپوروز (پوکی استخوان) است که نتیجه کاهش استروژن می باشد. چون در یائسگی استروژن و پروژسترون کاهش می یابد لذا فیبک منفی آنها از بین رفته و FSH و LH زیاد می شوند. برای جلوگیری از گرگرفتگی و استئوپوروز و دیگر علائم یائسگی از هورمون تراپی (تجویز استروژن) استفاده می کنند ولی این هورمون های استروئیدی ممکن است باعث سرطان شوند.

یائسگی علاوه بر اثرات سوماتیک اثرات سایکلوژیک هم دارد. استروژن به هورمون عشق معروف است، کسانی که در قاعدگی هستند چون میزان استروژن کاهش می یابد ممکن است بد خلق شوند.

در آقایان نیز با افزایش سن میزان تسترون کاهش می یابد که باعث تحلیل اندام های خارجی می شود، از لحاظ سایکولوژیک همه چیز برایش عادی می شود (زن و مرد دیگر برایش یکسان می شود در خانم ها هم همینطور).

موارد بالینی:

هایپوگنادیسم اولیه:

در این موارد غدد جنسی فرد به هر علتی، ژنتیکی یا تکاملی، دچار کم کاری (hypofunction) است. پس مشکل در خود غده جنسی (تخمدان) است. در این حالت فولیکول تشکیل نمی شود در نتیجه استروژن و پروژسترون هم تولید نمی شوند لذا فیدبک آنها هم از بین می رود. اگر فرد آزمایش دهد میزان استروژن و پروژسترون کاهش و میزان FSH و LH افزایش یافته است (شبیه یائسگی). تفاوتشان در سن فرد است کسی که با این بیماری مواجه می شود مطمئناً در سن یائسگی نیست (مثلاً ۲۰ ساله است).

هایپوگنادیسم ثانویه:

کم کاری (hypofunction) به هیپوفیز یا هیپوتالاموس ارتباط دارد (بیشتر هیپوفیز) یعنی FSH و LH به اندازه کافی تولید نمی کند یا نسبت به GnRH که از هیپوتالاموس ترشح می شود حساسیت ندارد.

سندرم تخمدان پلی سیستیک (polycystic ovarian syndrome (PCOS))

در این افراد میزان LH و تستوسترون (به دلیل افزایش LH) افزایش می یابد اما FSH تقریباً نرمال است. قند خون این افراد نیز ممکن است بالا باشد. دلیل افزایش قند خون احتمالاً افزایش تستوسترون است زیرا در آقایانی هم که میزان تستوسترون زیاد است قند خونشان بالاست (ولی این مطلق نیست ممکن است مواردی هم باشد که میزان تستوسترون بالا باشد ولی قند خون افزایش نیابد). ضمناً به علت بالا بودن تستوسترون حالت پرمویی (hirsotism) نیز ایجاد می شود. این بیماران با داروی متفورمین که برای دیابت نیز استفاده می شود درمان می شوند.

پنل تشخیص آزمایشگاهی: اندازه گیری قند خون، تستوسترون تام، تستوسترون آزاد، FSH و LH. اگر نسبت LH به FSH بیشتر از ۲/۵ باشد احتمال وجود بیماری PCOS بسیار بالا می رود. علت دقیق بیماری نامشخص است.

آمنوره اولیه:

آمنوره (amenorrhea) یعنی عدم انجام قاعدگی. آمنوره اولیه (primary amenorrhea) زمانی اتفاق می افتد که فرد تاکنون قاعده نشده و برای اولین بار است که قرار است خون ریزی اتفاق بیافتد و انجام نمی شود (سن ۱۵ سال). علت آن بیشتر مشکلات ژنتیکی است مثل سندرم ترنر (خانمی که کروموزوم او XO است یعنی یک X کم دارد). علل دیگر آمنوره اولیه مشکل دار بودن گناد یا هیپوفیز است که در صورت اخیر FSH و LH به اندازه کفایت ترشح نمی شود و قاعدگی شروع نمی شود.

آمنوره ثانویه (secondary amenorrhea):

آمنوره ثانویه به حالتی می گویند که فرد قاعده می شده است اما هم اکنون به علتی قاعدگی متوقف شده است. در این مورد مشکل ژنتیکی مطرح نیست بلکه می تواند یک بیماری زمینه ای، بر اثر مصرف contraceptives، افزایش ترشح پرولاکتین، هایپوتیروئیدی و غیره باشد. یکی از شایع ترین دلایل آمنوره ثانویه حاملگی است که بیماری محسوب نمی شود. دلایل دیگر شامل چسبندگی رحم، بیماری های آدرنال و PCOS است. پرولاکتین باعث مهار ترشح FSH و LH می شود در نتیجه سیکل اتفاق نمی افتد، برای درمان آن از داروی داستینکس استفاده می شود که باعث کاهش میزان پرولاکتین می گردد.

هیرسوتیسم (hirsotism)

رویش موهای نابجا را هیرسوتیسم گویند، به عبارتی رشد موهای درشت و مشکلی که معمولاً تعدادشان نیز کم است در ناحیه صورت و بناگوش است).

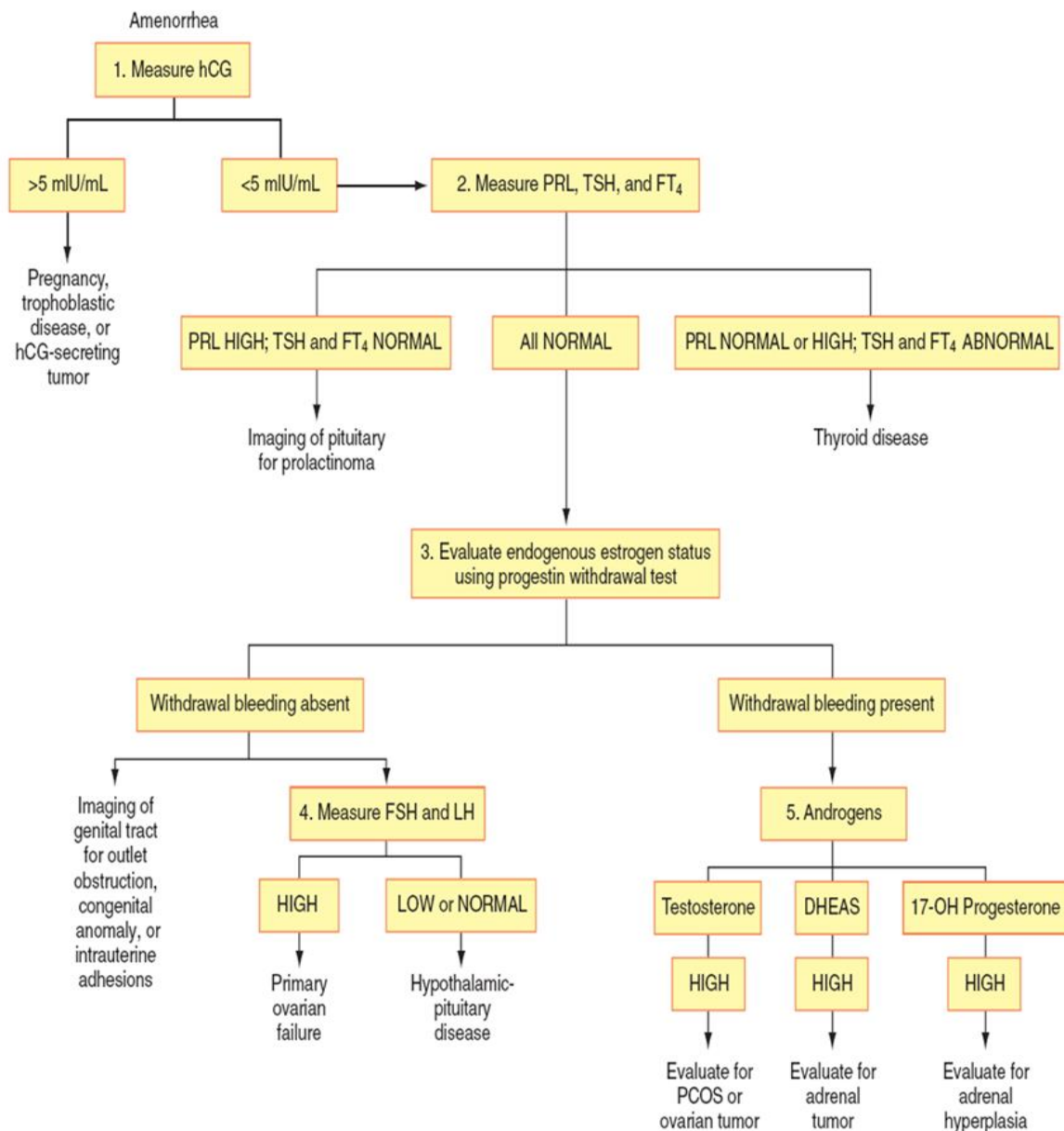
علل بیماری: ناشی از افزایش سطح آندروژن می باشد. منشاء افزایش تولید آندروژن ممکن است تخمدان، بخش قشری فوق کلیه (با تولید DHEA) مثل پرکاری قشر فوق کلیه (سندرم کوشینگ) یا PCOS باشد.

بررسی آزمایشگاهی وضعیت تولید مثلی در زنان

معمولا افراد بعد از قطع قاعدگی به پزشک مراجعه می کنند. برای فردی که با آمنوره به پزشک مراجعه کرده ممکن است یکی از حالات زیر بوجود بیاید (به شکل توجه شود):

ابتدا HCG اندازه گیری می شود، اگر HCG بالا بود و فرد حامله باشد که مشکلی وجود ندارد ولی اگر باردار نبود و در عین حال میزان HCG زیاد باشد، بالا بودن این هورمون باعث باقی ماندن جسم زرد و در نتیجه افزایش استروژن و پروژسترون می شود پس دیواره رحم پایدار می ماند و قاعدگی انجام نمی شود. افزایش میزان HCG به هنگام باردار نبودن فرد دو دلیل دارد؛ الف) توموری که HCG ترشح می کند ب) بیماری هیداتیک فورم مول (hydatidic form mole). هیداتیک فورم مول بیماری تروفوبلاستیک است که در آن فرد حامله می شود ولی بجای رشد جنین فقط جفت (که ترشح کننده HCG است) رشد می کند و بزرگ می شود و باعث افزایش خیلی زیاد HCG می شود.

حالت دیگر این است که فرد آمنوره دارد و میزان HCG نیز کم است پس احتمال حاملگی رد می شود، در این شرایط میزان پرولاکتین، TSH و Free T4 اندازه گیری می شود. سه حالت احتمال وقوع دارد:



الف) پرولاکتین زیاد، TSH و Free T4 نرمال: پس این فرد مشکل تیروئیدی ندارد، ممکن است تومور هیپوفیز داشته باشد جهت تشخیص دقیق، اسکن مغز انجام می شود تا ببینند اندازه هیپوفیز تغییر کرده است یا خیر.

ب) پرولاکتین نرمال یا افزایش یافته ولی میزان FreeT4 و TSH غیر طبیعی است. این فرد مشکل تیروئیدی دارد و باید برای تیروئید درمان شود.

ج) پرولاکتین، TSH و Free T4 همه نرمال هستند. در این حالت آزمایش برداشت پروژسترون (progesterin withdrawal test) انجام می دهیم بدین صورت که به فرد به مدت یک هفته قرص پروژستین (که فرم صناعی پروژسترون است) می دهند، که باعث انسجام دیواره رحم می شود، بعد از ۷ روز مصرف، قرص را قطع می کنند بنابراین میزان پروژسترون افت می کند (چیزی که در هنگام قاعدگی دیده می شود) لذا باید انتظار شروع خونریزی را داشته باشیم.

اگر خونریزی اتفاق نیفتاد چند احتمال مطرح است: چسبندگی رحمی، بسته بودن مجرای خروجی (خونریزی اتفاق افتاده ولی به علت بسته شدن مجرا خونریزی را نمی بینیم که باید با سونوگرافی تایید شود، اختلالات مادرزادی. البته برای تشخیص بیشتر می توان FSH و LH را نیز اندازه گیری کرد. اگر بالا بودند نشاندهنده اختلالات تخمدانی است یعنی تخمدان خوب پاسخ نمی دهد (هایپوگنادیسم اولیه) و اگر نرمال یا پائین بودند نشاندهنده مشکلی در هیپوفیز یا هیپوتالاموس است.

اگر خونریزی اتفاق بیافتد: آنگاه باید آندروژن ها بررسی شوند (تستوسترون، ۱۷ هیدروکسی پروژسترون و DHEA). اگر ۱۷ هیدروکسی پروژسترون زیاد باشد احتمال هایپرپلازی فوق کلیه باید بررسی شود، اگر میزان DHEA بالا باشد بایستی احتمال تومور ادرنال و اگر تستوسترون بالا باشد احتمال PCOS مورد بررسی قرار گیرد که عمدتاً با سونوگرافی انجام می شود.

پنل تشخیص آزمایشگاهی عملکرد جنسی زنان:

نام تست	روش اندازه گیری
LH	الایزای ساندویچی
FSH	الایزای ساندویچی
estradiol	الایزای رقابتی
progesterone	الایزای رقابتی
Free testosterone	الایزای رقابتی
Total testosterone	الایزای رقابتی
DHT	الایزای رقابتی
HCG	الایزای ساندویچی
SHBG	الایزای ساندویچی
Prolactin	الایزای ساندویچی
TSH	الایزای ساندویچی
Free T4	الایزای رقابتی

برای اندازه گیری HCG چندین روش وجود دارد:

۱- روش خیلی قدیمی (Bioassay): ادرار زن باردار را به قورباغه تزریق می کردند اگر قورباغه تخم گذاری می کرد دلیل بر مثبت بودن تست بود. این روش مشکل، بسیار وقت گیر و غیر دقیق بود.

۲- گرویندکس (Gravindex): آنتی بادی علیه HCG را به قطره ای از ادرار اضافه می شد، در صورت آگلوتینه شدن جواب تست مثبت است. این روش نیز منسوخ شده چرا که حساسیت لازم را نداشت.

۳- الایزای ساندویچی: که از سرم خون به عنوان نمونه استفاده می شود و حساسیت بالایی دارد.

۴- تست سریع (Rapid test): در این روش آنتی بادی علیه HCG روی نواری قرار داده شده است. نوار را وارد نمونه ادرار می کنیم و پس از مدتی با شکل استاندارد روی جعبه تست مقایسه می کنیم. ایجاد خط نشانه دلیل بر مثبت بودن تست است. مدت این آزمون براساس ایمنوکروماتوگرافی (Immunochromatography) است.

آزمایشات سلامت مادر و جنین:

۱- آزمایش TORCH (توکسوپلازما، روبلا، CMV و هپاتیت) که جزء آزمایشات عفونی است.
۲- آزمایشات مربوط به قند و هورمون های تیروئیدی
۳- آزمایشات مربوط به غربالگری جنین (جهت تشخیص مشکلات ژنتیکی):
الف) آزمایش تشخیص NTD (neural tube defect) یا اختلال در لوله عصبی: برای این منظور آلفا فیتوپروتئین (α -fetoprotein) در سه ماهه دوم بارداری اندازه گیری می شود. آلفا فیتوپروتئین (AFP) یک پروتئین شبه آلبومین است که در کبد جنین تولید می شود و شاید در سلول عصبی کاری انجام میدهد که در صورت پاره شدن لوله عصبی بیرون میریزد و به مایع آمنیوتیک راه پیدا می کند. وظیفه دقیق آن مشخص نیست احتمال می دهند مثل آلبومین اسید های چرب را حمل می کند اما بهرحال بعد از تولد بیان آن کم می شود. اگر سیستم عصبی جنین دچار اختلال شود و سلول های عصبی پاره شوند، این پروتئین وارد خون جنین می شود و سپس به خون مادر راه پیدا می کند پس می توان این پروتئین را در خون مادر اندازه گیری کرد.
عواملی که روی میزان آلفا فیتوپروتئین موثر اند:

(۱) وزن مادر؛ هرچقدر وزن مادر بیشتر باشد میزان خون او هم بیشتر است همین باعث می شود غلظت آلفا فیتوپروتئین کمتر به نظر برسد زیرا افزایش حجم باعث رقیق تر شدن مواد داخل خون می شود.

(۲) چند قلو بودن: در کسانی که دو یا چند قلو باردارند میزان آلفا فیتوپروتئین خون مادر بسیار بالا است در حالی که جنین مبتلا به NTD نمی باشد.

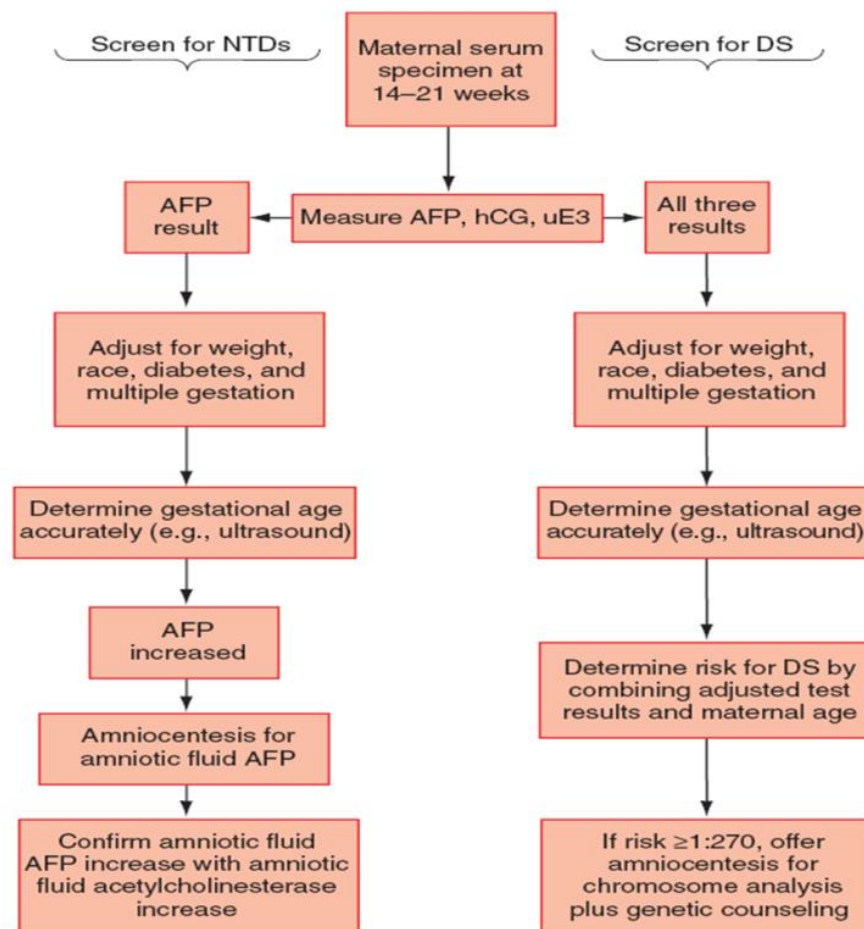
(۳) سن بارداری (اندازه گیری با سونوگرافی): نشان می دهد که جنین در چندمین هفته بارداری است.

(۴) نژاد: در نژاد آسیایی و سیاه پوستان میزان آلفا فیتو پروتئین بیشتر از سایر نژاد هاست

(۵) دیابت: مبتلایان به دیابت آلفا فیتو پروتئین کمتری دارند.

نرم افزاری وجود دارد که میزان آلفا فیتوپروتئین را به همراه اطلاعات مربوط به سن بارداری، وزن مادر، دو قلو یا چند قلو بودن را در آن وارد می کنیم، سپس نرم افزار آنالیز می کند و یک درصد ریسک به ما می دهد. توجه کنید که نمی گوید جنین NTD دارد یا نه بلکه احتمال بروز آن را محاسبه و اعلام می کند (مثلا ۰.۵٪). اگر احتمال بالا بود بایستی آمنیوسنتسیس (amniocentesis) انجام شود که طی آن مایع آمنیوتیک را با سرنگ می گیرند و میزان آلفا فیتوپروتئین را در آن اندازه گیری می کنند، در نهایت اگر جنین مبتلا به NTD باشد سقط انجام می شود.

توجه: از آنجا که مقدار استیل کولین استراز در اتصالات عصبی زیاد است لذا در هنگام NTD استیل کولین استراز نیز در مایع آمنیوتیک زیاد می شود و می توان آنرا به عنوان مارکر NTD نیز اندازه گیری کرد.



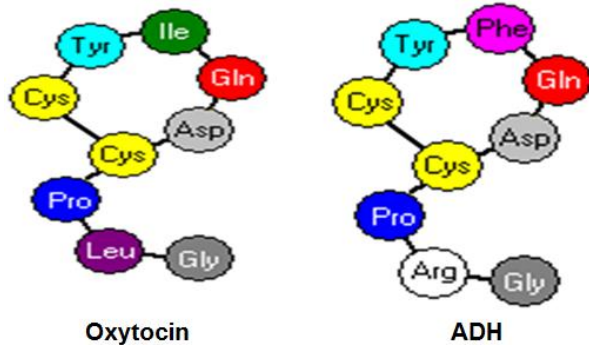
ب) سندرم داون و تریزومی ۱۸:

برای تشخیص احتمال بروز این بیماری در جنین، سه هورمون در سه ماه دوم بارداری (ترجیحا بین هفته های ۱۵ و ۱۸ بارداری) در خون مادر اندازه گیری می شود؛ استریول غیر گونژوگه (uE3)، آلفا فیتوپروتئین (AFP) و HCG که به آن ها Triple marker گفته می شود. به تازگی مارکر Inhibin A هم به آنها اضافه شده است و مجموعا چهار فاکتور اندازه گیری می شود و به همین دلیل به آن Quad marker (مارکر چهار تایی) می گویند. اگر جنین مبتلا به سندرم داون (Down syndrome) باشد میزان HCG و Inhibin A افزایش و مقدار uE3 و آلفا فیتوپروتئین کاهش می یابد. در این مورد هم مانند مورد قبل مقادیر اندازه گیری شده به همراه اطلاعات مربوط به سن بارداری، نژاد، چند قلو بودن و غیره وارد نرم افزار می شود و نرم افزار درصد ریسک را حساب می کند، اگر ریسک بیشتر یا مساوی $\frac{1}{270}$ باشد باید amniocentesis و مشاوره ژنتیک و در صورت لزوم آزمایشات ژنتیکی روی مایع آمنیوتیک انجام شود. در هنگام تریزومی ۱۸ هر چهار آنالیت کاهش می یابد.

جلسه ششم: هورمون های هیپوفیز پسین (اکسی توسین، ADH)، هورمون های تنظیم کننده کلسیم و فسفات و هورمون های تنظیم کننده قند خون (انسولین، گلوکاگون)

هورمون های هیپوفیز پسین

هورمون های هیپوفیز پسین (posterior pituitary Hormones) عبارتند از اکسی توسین (oxytocin) و ADH (antidiuretic hormone) یا وازوپرسین (vasopressin). هم اکسی توسین و هم وازوپرسین نانوپپتید هستند و فقط در دو اسید آمینه با هم تفاوت دارند.

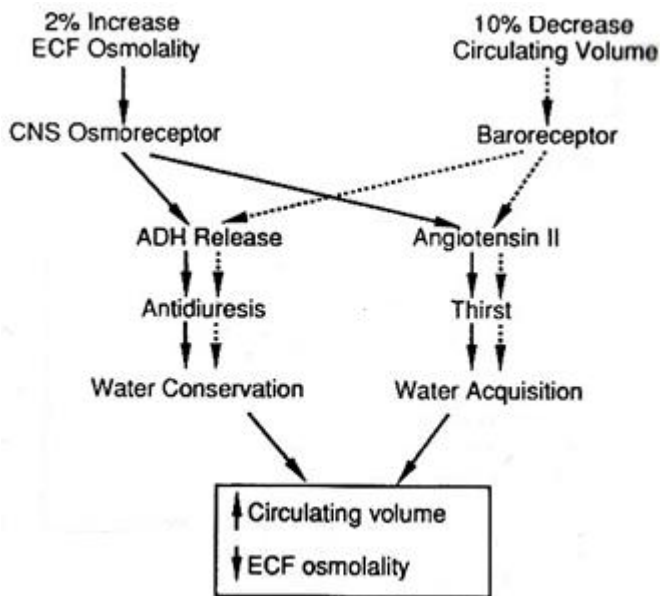


اکسی توسین

اکسی توسین از هیپوتالاموس ترشح شده و در هیپوفیز خلفی ذخیره میشود. دو محل اصلی اثر اکسی توسین میومتر رحم و عضلات صاف سینه است. اکسی توسین باعث سنتز پروستاگلاندین ها میشود و عضلات صاف میومتر رحم را منقبض میکند از طرفی باعث تجمع پلاکتی (platelet aggregation) هم می شود و از خونریزی بیش از حد در هنگام زایمان جلوگیری به عمل می

آورد. جالب است که استروژن باعث افزایش رسپتورهای اکسی توسین در میومتر می شود. اکسی توسین در سینه باعث انقباض عضلات صاف مجاری شیرساز میشود تا خروج شیر تسهیل گردد. عوامل تحریکی عصبی ترشح اکسی توسین مکیدن نوزاد و صدای گریه بچه است.

عملکرد فیزیولوژیک اکسی توسین در آقایان مشخص نیست اما شاید باعث رفتارهای توجه به دیگران مثل بادل و بخشش شود.



هورمون آنتی دیورتیک (ADH)

نام دیگر این هورمون وازوپرسین است یعنی منقبض کننده عروق. هدف از ترشح ADH افزایش فشار خون است، برای این هدف سه مکانیسم روی ترشح ADH اثر دارند هر ۳ محور دست به دست هم میدهند که فشار خون تعدیل شود:

اسمورسپتور ها که به تغییرات اسمولالیه خون حساسند و هرگاه اسمولالیه خون افزایش یابد (یعنی خون غلیظ شده باشد) ترشح ADH افزایش می یابد.

بارورسپتورها: که در ریه و آئورت حضور دارند (کلیه هم نوعی از بارورسپتور را دارد) و با کم شدن فشار خون ترشح ADH را تحریک می کنند.

مرکز تشنگی که در هیپوتالاموس است باعث افزایش ترشح ADH و در نتیجه افزایش بازجذب آب از کلیه ها می گردد.

ADH پس از ترشح روی رسپتور خود در کلیه یا عروق قرار می گیرد. دو گونه رسپتور شناسایی شده V1 روی عضلات صاف عروق و V2 در کلیه. ADH با افزایش کانال های آب (aquaporin) در لوله جمع کننده ادرار و توبول دیستال جذب آب را زیاد میکند از طرفی با افزایش انقباض عروق باعث افزایش فشار خون می گردد.

اهمیت بالینی

دیابت بیمزه (diabetes insipidus)

در این بیماری ترشح هورمون ADH یا اثرگذاری آن دچار اختلال می شود در نتیجه فرد دچار پلی اوری (پر ادراری) و پلی دیپسی (پرنوشی) می شود. دو تایپ از این بیماری وجود دارد یا مشکل نوروژنیک است یا نوروژنیک. در نوع نوروژنیک، ADH از هیپوتالاموس کم ترشح شود مثلا موتاسیونهایی در ژن ADH باعث کاهش ترشح می شوند. در نوع نوروژنیک، ترشح ADH مناسب است اما رسپتور در کلیه مشکل دارد. این بیماری ممکن است اکتسابی نیز باشد مثل اثرات ثانویه داروهای مثل لیتیم و فنی توئین یا عفونتهایی مثل سل و انسفالیت، ضربه و تروما، بیماریهای اتوایمیون.

سندرم ترشح نابجای ADH (syndrome of inappropriate ADH secretion)

در این بیماری ترشح ADH از مکانی غیر از هیپوفیز خلفی نیز صورت می گیرد مثلا از تومورهای ریوی. البته ممکن است افزایش ترشح مربوط به اثرات جانی داروها مثل نیکوتین و مخدرها و یا منژیت باشد.

علائم آزمایشگاهی :

هایپواسمولار بودن خون

هایپوناترمی

هایپر اسمولار بودن ادرار

اندازه گیری اسمولالیتی:

برای اندازه گیری اسمولالیتی خون یا ادرار دو روش وجود دارد:

روش مستقیم: در روش مستقیم از نقطه انجماد (freezing point) استفاده میشود، نقطه انجماد معیاری است از مقدار ماده حل شده در نمونه، هر چقدر زودتر منجمد شود یعنی کمتر ناخالصی دارد و بالعکس.

روش غیر مستقیم: در این روش با در دست داشتن مقدار سدیم پلاسما (بر حسب mEq) و گلوکز و اوره خون (هر دو بر حسب mg/dl) میتوان اسمولالیت را از طریق فرمول بدست آورد:

$$\text{Plasma osmolality} = [2 \times \text{Na}^+ (\text{mEq})] + [\text{Glucose} (\text{mg/dl}) / 18] + [\text{BUN} (\text{mg/dl})] / 2.8$$

یکی از مشکلاتی که در استفاده از این فرمول وجود دارد اینکه افزایش گلوکز باعث افزایش اسمولالیتی می شود و آب را از بافتها به خون میکشد و سدیم را رقیق می کند. در این موارد باید ضریب تصحیح را وارد کرد یعنی به ازای هر ۱۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر گلوکز اضافی باید ۱,۶ به عدد بدست آمده برای سدیم اضافه کرد.

هورمون های تنظیم کننده کلسیم و فسفات

هورمون هایی که هموستازی کلسیم را برقرار میکنند عبارتند از:

(۱) پاراتیروئید هورمون (باعث افزایش کلسیم خون میشود)

(۲) کلسی تونین (باعث کاهش کلسیم خون میشود)

(۳) ویتامین دی (باعث افزایش کلسیم خون میشود)

هورمون پاراتیروئید (PTH)

از غده پاراتیروئید که روی غده تیروئید قرار گرفته است ترشح میشود. رسپتورهای هورمون پاراتیروئید روی استخوان و کلیه هستند. یکی از منابع مهم کلسیم در بدن، استخوان است. PTH بعد از نشستن روی رسپتور خود استئوکلاستها را فعال میکند و با افزایش میزان ALP باعث تحلیل استخوان می شود. پس میتوان نتیجه گرفت که در شکستگی ها میزان ALP

بالا میرود همچنین در متاستازهایی که به استخوان می شود افزایش میزان این آنزیم را می بینیم. در نهایت تحلیل استخوان باعث ریزش فسفات و کلسیم به خون و افزایش کلسیم خون را در پی خواهد داشت .

از طرفی PTH از طریق رسپتورش در تیول های دیستال کلیه باعث افزایش باز جذب کلسیم و منیزیم می شود و در عین حال دفع فسفات را زیاد می کند. همچنین آنزیم ۱-هیدروکسیلاز را فعال می کند. این آنزیم در انتهای مسیر سنتز ویتامین D در کلیه نقش دارد و فعال شدن آن باعث افزایش سنتز شکل فعال ویتامین D (کلسی تریول $1,25(OH)_2D_3$) می شود. نقش اصلی کلسی تریول افزایش جذب کلسیم و فسفات از طریق سلولهای مخاط روده است. ویتامین D تنها هورمونی است که کلسیم را در خلاف جهت شیب غلظت به داخل سلولهای روده ای جذب میکند. علاوه بر این کلسی تریول باز جذب کلسیم و

فسفات را در کلیه ها نیز افزایش میدهد ولی به علت اثر هورمون پاراتیروئید در مجموع و به صورت خالص فسفات در خون کاهش می یابد.

عوامل تحریک کننده ترشح هورمون پاراتیروئید: کاهش کلسیم و منیزیم و افزایش فسفات
عوامل مهار کننده ترشح هورمون پاراتیروئید: افزایش کلسیم و کاهش شدید منیزیم

نکته: رسپتورهای حساس به کلسیم در غده پاراتیروئید و کلیه شناسایی شده اند البته در مغز و پانکراس هم حضور دارند (کاهش کلسیم در مغز باعث سرع و در عضله باعث اسپاسم عضله میشود).

موارد بالینی

پنل آزمایش هورمون پاراتیروئید شامل:

- ۱) کلسیم
- ۲) فسفات
- ۳) پاراتیروئید هورمون
- ۴) آلکالین فسفاتاز

موارد بالینی هورمون پاراتیروئید شامل دو وضعیت هایپر پاراتیروئیدسم و هایپوپاراتیروئیدسم می شود.

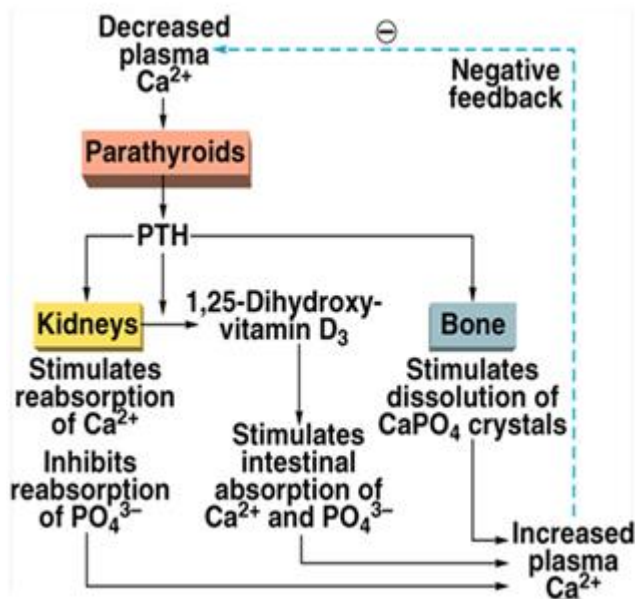
هایپر پاراتیروئیدسم

هایپر پاراتیروئیدسم اولیه: یعنی اختلال مربوط به خود غده پاراتیروئید است و PTH زیاد ترشح می کند مثلا به علت وجود تومور در غده پاراتیروئید.

هایپر پاراتیروئیدسم ثانویه: هایپر پاراتیروئیدسم ثانویه معمولا دارای علت فیزیولوژیک است بعبارت ساده تر افزایش مقدار PTH در اثر کاهش کلسیم پلاسما اتفاق افتاده است. منیزیم نیز در ترشح PTH دخالت دارد. در هایپو مگنزمی ترشح PTH زیاد میشود پس حتما در هایپومگنزمیا افزایش کلسیم و کاهش فسفر داریم.

هایپو پاراتیروئیدسم

کمبود ترشح پاراتورمون نادر است مگر در اثر جراحی و یا پرتوهای رادیواکتیو. مشکل دیگری که میتوان به آن اشاره کرد هایپوپاراتیروئیدسم کاذب است. در این بیماری، بافتها به PTH حساس نبوده و نسبت به این هورمون مقاوم می شوند لذا



این افراد دچار کاهش کلسیم و فسفر و منیزیم هستند. بیماری دیگری که می توان به آن اشاره کرد hypocalciuric hypercalcemia است. در این بیماری کاهش کلسیم ادرار در عین افزایش کلسیم پلاسما دیده می شود. در این افراد رسپتور حساس به کلسیم در غده پارائتروئید دچار موتاسیون است و نسبت به آن حساس نیست لذا ترشح پاراتورمون بدون مهار صورت می گیرد در نتیجه بازجذب کلسیم از ادرار زیاد شده و غلظت کلسیم خون افزایش می یابد.

کلسی تونین (calcitonin)

کلسی تونین از سلولهای بینابینی غده تیروئید ترشح می شود و کاهش کلسیم خون را برعهده دارد و بنابراین اثرش مخالف اثر PTH است. اثر عمده کلسی تونین این است که فعالیت استئوکلاست در استخوان ها را که باعث شکستن استخوان می شود را مهار می کند بنابراین از آزاد شدن کلسیم و فسفات از استخوان جلوگیری می کند. عملکرد دیگر کلسی تونین که اهمیت چشمگیر فیزیولوژیکی ندارد مهار بازجذب کلسیم و فسفات در کلیه است که باعث دفع کلسیم در ادرار می شود. کلسی تونین همچنین سیستم اسکلتی را در برابر از دست دادن کلسیم در مواقعی مانند بارداری و به ویژه شیردهی محافظت می کند. برای این کار از مکانیسم های محافظتی شامل مهار مستقیم تحلیل استخوان و مهار آزاد شدن پرولاکتین از غده هیپوفیز استفاده می کند. دلیل این عمل این است که پرولاکتین باعث آزاد شدن پپتید مربوط به PTH می شود که تحلیل استخوان را افزایش می دهد. بنابراین بطور کلی کلسی تونین مانع تحلیل استخوانها می شود و به همین دلیل از ماهی آزاد استخراج شده و بصورت اسپری بعنوان دارو مورد استفاده قرار می گیرد. کلسی تونین ماهی قزل آلا برای درمان پوکی استخوان در یائسگی، هایپرکلسمی، بیماری پاژه و متاستاز استخوان مورد استفاده قرار می گیرد. ترشح کلسی تونین توسط افزایش کلسیم سرم و گاسترین افزایش می یابد.

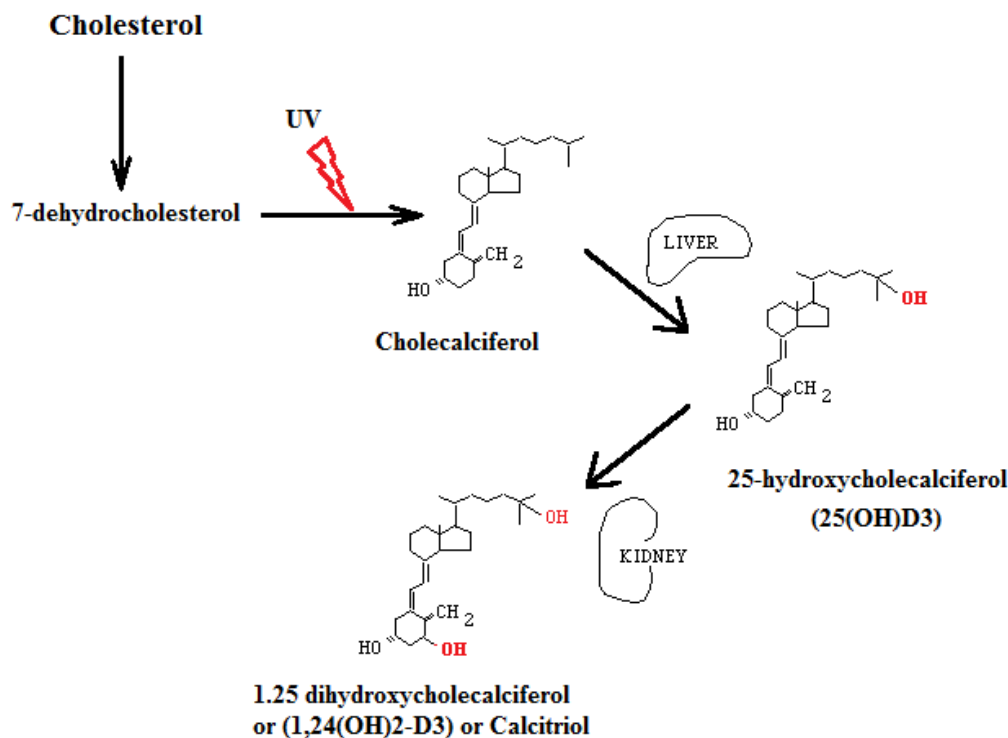
اهمیت بالینی

از اندازه گیری کلسیتونین می توان در شناسایی بیماران مبتلا به بیماری های نودولار غده تیروئید و تشخیص زودرس کارسینوم مدولار تیروئید و یا سرطان سلولهای پارانفولیکولار (سلول های ترشح کننده کلسی تونین) استفاده کرد گرچه اندازه گیری این هورمون در آزمایشگاه های بالینی شایع نیست.

ویتامین D

ویتامین D که قبلا در گروه ویتامین های محلول در چربی تقسیم بندی می شد هورمون مسئول افزایش جذب کلسیم، منیزیم و فسفات در روده و بسیاری از دیگر اثرات بیولوژیک است. مهمترین ترکیبات این گروه، ویتامین D3 (که به همچنین به عنوان ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کله کلسیفرول نیز شناخته می شود) و ویتامین D2 (یا ارگوکالسیفرول) که منشاء گیاهی دارد است. کلسترول ابتدا تبدیل به ۷-دهیدروکلسترول می شود سپس در لایه های تحتانی اپیدرم پوست تحت تاثیر نور آفتاب (به ویژه اشعه UV) قرار گرفته و حلقه B آن باز شده و تبدیل به کوله کلسیفرول می شود سپس تحت دو مرحله هیدروکسیلاسیون در کبد و کلیه ها قرار گرفته و تبدیل به ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول (ویتامین D3) یا کلسی تریول که فعال است می گردد (به شکل توجه شود). کلسی تریول به عنوان یک هورمون در اتصال به پروتئین حامل خود (Vitamin D Binding Protein) در خون گردش می کند و نقش اصلی در تنظیم غلظت کلسیم و فسفات دارد و باعث رشد و بازسازی استخوان می شود. کلسیتریول همچنین دارای اثرات دیگری از جمله در رشد سلول، ایمنی بدن و کاهش التهاب است. کلسیتریول با اتصال به گیرنده خود (VDR) که در هسته سلولهای هدف باعث بیان ژن پروتئین های دخیل در

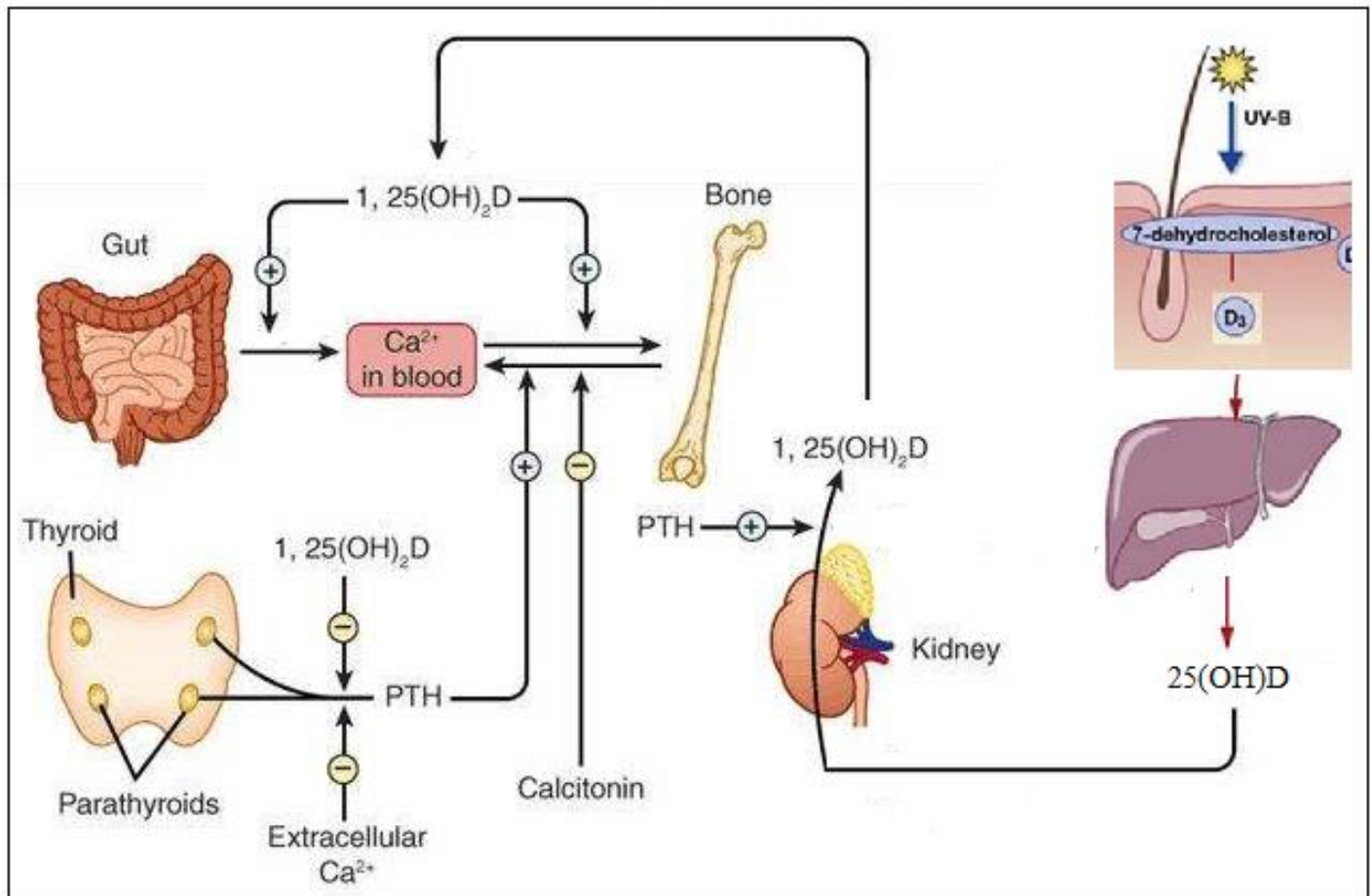
متابولیسم کلسیم می شود. فعال سازی VDR در روده، استخوان، کلیه و سلولهای غده پاراتیروئید منجر به حفظ سطح کلسیم و فسفر در خون (با کمک هورمون پاراتیروئید و کلسی تونین) و حفظ توده استخوان می شود. یکی از مهمترین اعمال ویتامین D حفظ تعادل کلسیم اسکلتی، افزایش جذب کلسیم در روده ها، افزایش تعداد استئوکلاست ها، حفظ سطح کلسیم و فسفات خون برای تشکیل استخوان و اجازه عملکرد مناسب هورمون پاراتیروئید برای حفظ سطح کلسیم سرم است.



اهمیت بالینی

کمبود ویتامین D می تواند باعث کاهش جذب کلسیم در روده شود و منجر به کاهش تراکم مواد معدنی استخوان (پوکی استخوان)، افزایش شکستگی و نرمی استخوان گردد از جمله راشیتیسم در کودکان و استئومالاسی در بزرگسالان. استئومالاسی بیماری بزرگسالان است که از کمبود ویتامین D ناشی می شود. از ویژگی های این بیماری نرم شدن استخوان ها، خم شدن ستون فقرات، خم شدن پاها، ضعف عضلانی، و افزایش خطر شکستگی استخوان است. از آنجا که کمبود ویتامین D علاوه بر متابولیسم استخوان در دیگر بیماری ها نیز نقش دارد لذا هم اکنون یکی از پر تعداد ترین تست های آزمایشگاهی محسوب می شود و از طریق الیزای رقابتی یا HPLC قابل اندازه گیری است. نکته ای که بایستی توجه داشت اینکه تمام کیت های ویتامین D معمولاً متابولیت ۲۵- هیدروکسی D را اندازه گیری می کنند چرا که فرم کلسی تریول بسیار ناپایدار است و در حین آزمایش از دست می رود.

عملکرد سه هورمون دخیل در متابولیسم کلسیم در شکل زیر خلاصه شده است.



هورمون های تنظیم کننده گلوکز خون

هورمون های دخیل در تنظیم قند خون عبارتند از: انسولین، گلوکاگون، هورمون رشد (GH)، اپی نفرین (آدرنالین) و بمقدار کمتری کورتیزول، VIP و GIP.

انسولین از سلول های بتا و گلوکاگون از سلول های آلفای جزایر لانگرهانس ترشح می شوند. انسولین قند خون را کاهش و گلوکاگون افزایش می دهد. انسولین اثرات بسیار وسیع و گسترده ای دارد، ورود گلوکز به سلولهای بافت چربی و عضله را افزایش می دهد در عین حال گلیکولیز را تسریع می کند تا مصرف گلوکز زیاد شود و از طرف دیگر همزمان گلیکوکوئنولیز و گلوکونئوژنز را کاهش و گلیکوکوئنولیز را افزایش می دهد و در نتیجه این اعمال قند خون کاهش می یابد.

محل اثر گلوکاگون عمدتاً در کبد است و عملکرد آن طوری است که اعمال انسولین را عکس می کند. درحالیکه افزایش گلوکز خون ترشح انسولین را تحریک می کند، گلوکاگون وقتی ترشح می شود که مقدار گلوکز در جریان خون کم باشد. گلوکاگون گلیکوکوئنولیز و گلوکونئوژنز در کبد را افزایش می دهد بنابراین باعث افزایش قند خون می شود. گلوکاگون همچنین باعث کاهش سنتز اسیدهای چرب در بافت چربی و کبد و همچنین افزایش لیپولیز در این بافت ها می شود درحالیکه انسولین سنتز اسیدهای چرب را افزایش و تجزیه آن را کاهش می دهد.

عوامل تحریک کننده ترشح گلوکاگون عبارتند از افت قند خون، اپی نفرین، کوله سیستوکینین و عوامل مهار کننده شامل سوماتوستاتین (توسط سلولهای پراکنده در سراسر روده ترشح می شود و ترشح گاسترین، اسید معده، گلوکاگون و انسولین را مهار می کند)، انسولین، افزایش اسیدهای چرب آزاد و کتو اسیدها در خون.

دیابت: دو نوع بیماری دیابت وجود دارد، دیابت بی مزه و دیابت قندی.

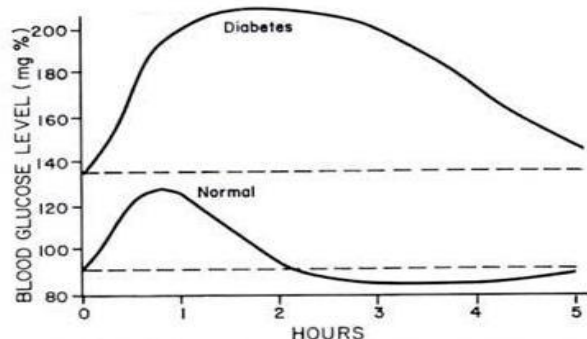
دیابت قندی (diabetes mellitus) حداقل دو نوع اصلی دارد، دیابت نوع ۱ (یا دیابت وابسته به انسولین) که با مخفف IDDM نشان داده می شود (Insulin Dependent Diabetes Mellitus) و دیابت نوع ۲ (دیابت غیر وابسته به انسولین) که با حروف مخفف NIDDM (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) نشان داده می شود. در دیابت قندی به دلیل افزایش قند خون، قند از طریق ادرار به همراه مقدار زیادی آب دفع می شود و بنابراین حجم ادرار زیاد می شود (polyuria) این افراد هم چنین آب زیادی می خورند (polydipsia).

در دیابت وابسته به انسولین (IDDM) مقدار ترشح انسولین از سلول های بتای جزایر لانگرهانس لوزالمعده کاهش می یابد. عوامل متعددی در این کار دخالت دارند همه این عوامل نهایتاً باعث کاهش انسولین می شوند، مثلاً در اثر واکنش های خودایمنی، سلول های بتا تخریب شده اند و در خون افراد مبتلا انواع اتاننتی بادی ها علیه جزایر یافت می شود. این نوع دیابت بیشتر در افراد کم سن دیده می شود. به نوزادان تا قبل از ۶ ماهگی شیر خشک نمی دهند چون احتمال ابتلا به دیابت را افزایش می دهد زیرا در شیر خشک تهیه شده از شیرگاو پروتئینی وجود دارد که خیلی شبیه به پروتئینی در سلول های بتا است. با ورود این پروتئین به بدن نوزاد چون پروتئین گاو است علیه آن آنتی بادی ترشح می شود. این آنتی بادی ها به سلول های بتای جزایر لانگرهانس حمله کرده و باعث تخریب آنها می شوند، بنابراین احتمال ابتلا به دیابت در نوزادانی که قبل از ۶ ماهگی شیر خشک دریافت کرده اند بیشتر است. درمان این دیابت تزریق انسولین است.

در دیابت غیر وابسته به انسولین (NIDDM) مشکل عمده در ترشح انسولین نیست (گرچه ممکن است مقدار آن کم شده باشد) بلکه سیستم پاسخ به هورمون دچار اختلال شده است بدین معنی که بدن حساسیت خود به انسولین را از دست می دهد، مثلاً ممکن است نقص در گیرنده انسولین باشد در این حالت هرچقدر هم ترشح انسولین زیاد باشد موثر نخواهد بود. بنابراین اندازه گیری قند خون و انسولین و یا اندازه گیری مقاومت به انسولین در تشخیص بیماری دیابت اهمیت زیادی دارد. تست تحمل به گلوکز بخوبی می تواند تاثیر انسولین بعد از ورود گلوکز به بدن را نشان دهد.

تست تحمل به گلوکز (GTT): می خواهیم ببینیم که فرد نسبت به گلوکز تحمل دارد یا نه؟ یعنی می تواند گلوکز را مصرف نماید یا خیر. وقتی به فرد گلوکز بدهیم اگر آنرا مصرف نکرد می فهمیم نمی تواند گلوکز را برداشت کند یعنی انسولین نمی تواند اثر کاهشی خود روی گلوکز خون را اعمال نماید.

از بیماری که حدوداً ۸ ساعت ناشتا بوده نمونه خون می گیریم. قند خون را اندازه می گیریم بعد به فرد شربت گلوکز می دهیم. پروتکل های متنوعی برای این کار وجود دارد. معمولاً حدود ۲۳۷ میلی لیتر از محلول شربت گلوکز حاوی ۷۵ گرم قند تجویز می شود و باید همه آنرا در مدت ۵ دقیقه خورده شود، اگر این مدت بیشتر شود آزمایش دچار خطا می شود. پس از خوردن شربت گلوکز هر نیم ساعت یکبار تا دو ساعت از بیمار نمونه خونی می گیریم تا گلوکز را اندازه بگیریم، سپس منحنی مقدار قند خون را بر اساس زمان رسم می کنیم. در



منحنی تست تحمل به گلوکز در یک فرد دیابتی و سالم

فرد سالم تا یک ساعت گلوکز خون افزایش دارد و بعد تحت تاثیر انسولین شروع به کاهش می کند و در ساعت دوم به حد طبیعی می رسد.

در فرد سالم با خوردن شربت گلوکز مقدار ترشح انسولین بواسطه تحریک گلوکز جذب شده زیاد و باعث کاهش قند خون می شود اما در فرد دیابتی که ترشح انسولین کافی نیست و یا نمی تواند اثر خود را برجای بگذارد قند خون بالا باقی مانده و به موقع کاهش نمی یابد. البته عوامل مداخله گر در این آزمایش بایستی

مورد توجه قرار گیرد، عواملی چون تب، حاملگی، قرص های ضد باروری، داروهای ضد التهاب استروئیدی، حالت ترس و مشکلات ترشح هورمون رشد و مقدار جذب گلوکز در روده روی منحنی تأثیر می گذارند و باعث تغییر آن می شوند. امروزه آزمایش تست تحمل به گلوکز ۲ ساعته (2hr-GTT) و تست ۲ ساعت پس از مصرف غذا (2hrs post prandial) بیشتر مورد استفاده قرار می گیرند. تفاوت این دو

تست با آزمایش GTT در این است که دو بار نمونه می گیرند یکبار ناشتا یکبار هم ۲ ساعت بعد از مصرف گلوکز یا بعد از مصرف صبحانه. شبیه این تست برای بررسی دیابت حاملگی مورد استفاده قرار می گیرد.
تفسیر نتایج:

اگر دو ساعت پس از مصرف گلوکز قند خون کمتر از ۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر (140 mg/dl) باشد فرد نرمال است.
اگر سطح گلوکز خون بین ۱۴۰ و ۱۹۹ میلی گرم در دسی لیتر باشد فرد دچار اختلال در تحمل به گلوکز (مرحله پیش دیابت) است.
افراد پیش دیابتیک (prediabetic) در معرض خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ هستند حتی اگر به دیابت هم مبتلا نشوند احتمال ابتلا به بیماری قلبی وجود دارد.
اگر سطح گلوکز خون ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر یا بالاتر باشد به احتمال زیاد فرد دیابتی است.

دیابت بارداری (gestational diabetes)

برای غربالگری دیابت بارداری در زنان باردار کم خطر آزمایش چالش گلوکز خون یک ساعته بین هفته های ۲۴ تا ۲۸ بارداری انجام می شود. در صورت وجود علائمی مبنی بر بالا بودن احتمال ابتلا به دیابت حاملگی بنا بر توصیه پزشک ممکن است غربالگری زودهنگام انجام شود. عوامل خطر شامل موارد زیر است:
علائم دیابت بارداری در اوایل بارداری
سابقه دیابت خانوادگی
چاقی

داشتن یک بیماری مرتبط با دیابت مانند سندرم متابولیک یا سندرم تخمدان پلی کیستیک

تفسیر نتایج:

اگر بعد از آزمایش چالش قند خون یک ساعته، سطح گلوکز خون از ۱۹۰ mg/dl بالاتر باشد، دیابت بارداری قطعی می شود.
اگر آزمایش چالش قند خون یکساعته نتایج مشکوکی بدست بیاید (مثلا قند خون بعد از یک ساعت بیشتر از ۱۴۰ mg/dl باشد) آزمایش تست تحمل گلوکز سه ساعته انجام می شود.
آزمایش چالش گلوکز سه ساعته:

برای این آزمایش فرد بایستی هشت ساعت ناشتا باشد. پس از خون گیری برای اندازه گیری قند خون ناشتا ۱۰۰ گرم گلوکز حل شده در ۲۳۷ میلی لیتر آب به فرد تجویز می شود. سطح گلوکز خون یک، دو و سه ساعت پس از نوشیدن محلول اندازه گیری می شود.
تفسیر نتایج:

سطح گلوکز خون طبیعی در فرد ناشتا کمتر از ۹۵ mg/dl است.

یک ساعت پس از نوشیدن محلول گلوکز، سطح طبیعی گلوکز خون در فرد سالم کمتر از ۱۸۰ mg/dl است.

دو ساعت پس از نوشیدن محلول گلوکز، سطح طبیعی گلوکز خون در فرد سالم کمتر از ۱۵۵ mg/dl است.

سه ساعت پس از نوشیدن محلول گلوکز، سطح طبیعی گلوکز خون در فرد سالم کمتر از ۱۴۰ mg/dl است.

اگر یکی از نتایج بالاتر از حد طبیعی باشد، آزمایش باید چهار هفته دوباره تکرار شود اما اگر دو یا چند نتیجه بالاتر از حد طبیعی بود تشخیص دیابت بارداری قطعی است.

منابع هورمون شناسی بالینی

1- Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 21st edition

2- Cecil Essential of Medicine, 8th edition

3- Tietz textbook of clinical chemistry

بررسی کیس های آزمایشگاهی

کیس شماره ۱

زن / 35

937

Test Name	Result	Unit	Method	Reference Range
LH (CLIA)	19.7	mIU/ml		-Luteal : 1.7-5.6 -Postmenopause : -under hormon therapy : 1.7-96.8 -without " " : 13.9-103.1 CLIA Men : 2.8-6.8 Women : - Fullicular : 1.9-9.2 - periovulatory : 6.1-49.1 - Luteal : 1.3-10.8 - Postmenopause : under hormone therapy : 0.7-52.7 without " " : 15.4-53.3
Prolactin (CLIA)	H 534.5	mIU/ml		CLIA Male : 87-392 Female : -In reproductive age : 132-498
TSH(CLIA)	2.30	mIU/L	CLIA	Midgestation fetus : 0.7 - 11 Term infant : 1.3 - 19 3 days : 1.1 - 17 10 weeks : 0.6 - 10 14 months : 0.4 - 7.0 5 years : 0.4 - 6.0 14 years : 0.3 - 5.0 Adult : 0.3 - 4.0 >55 yrs : 0.5-8.5
FSH (CLIA)	40.7	mIU/ml		CLIA Men : 1.3-11.8 Women : -Fullicular : 3.5-9.2 -Periovulatory : 4.7-25.9

توضیح کیس شماره ۱: LH و FSH و پرولاکتین زیاد شده است. احتمال وجود تومور در هیپوفیز هست. اگر تومور پرولاکتینوما بود باید LH و FSH مهار می شدند.

کیس شماره ۲

Gender: Male

Age: 22

Lab code: U7727

Hormones				
Test	Flag	Result	Units	Reference Range
FSH (CLIA)		2.11	mIU/ml	Method: CLIA Men : 1.3-11.8
LH(CLIA)		<0.20 *	mIU/ml	Method: CLIA Men : 2.8-6.8
Prolactin (CLIA)		365.1	mIU/ml	Method: CLIA Male : 87-392
Testostron(CLIA)		7.18	ng/ml	Method: CLIA Male : 2-9,8 Female : 0.05- 0.81

توضیح کیس شماره ۲: LH کم است این فرد مشکل هیپوفیز داشته ولی تستوسترون مصرف کرده به همین دلیل تستوسترون نرمال است.

شماره: T3674

سن بیمار: ۲۸ سال

نام بیمار: آقای

Hormones				
Test	Flag	Result	Units	Reference Range
Estradiol		37.6	pg/ml	Method: CLIA Follicular : non detectable -112 peri - ovulatory : 36-251 Luteal : 31-136 Untreated post-menopau : nd- 45 Post - Menopausal HRT : 25 - 406 Hormonal contraceptives : nd - 95 Male : nd - 56
FSH (CLIA)		58.2	mIU/ml	Method: CLIA Men : 1.3-11.8 Women : -Follicular : 3.5-9.2 -Perioovulatory : 4.7-25.9 -Luteal : 1.7-5.6 -Postmenopause : -under hormon therapy : 1.7-96.8 -without " " : 13.9-103.1
LH(CLIA)		16.8	mIU/ml	Method: CLIA Men : 2.8-6.8 Women : - Follicular : 1.9-9.2 - perioovulatory : 6.1-49.1 - Luteal : 1.3-10.8 - Postmenopause : under hormone therapy : 0.7-52.7 without " " : 15.4-53.3
Prolactin (CLIA)		126.4	mIU/ml	Method: CLIA Male : 87-392 Female : -In reproductive age : 132-498 -postmenopausal : 90-392
Testostron(CLIA)		1.92	ng/ml	Method: CLIA Male : 2-9.8 Female : 0.05- 0.81

توضیح کیس شماره ۳: فرد هایپوگنادیسم اولیه دارد چون تستوسترون کم است لذا فیدبک منفی حذف شده لذا LH و FSH زیاد شده است. این تست به دلیل نازایی داده شده است هرچند که میزان تستسترون نزدیک نرمال است ولی کافی نیست. پرولاکتین هم نرمال است بنابراین احتمالاً هیپوفیز سالم است.

چرا استرادیول اندازه گیری شده؟ در افراد چاق تستسترون تبدیل به استرادیول می شود که استرادیول زن ساز است (ممکنه فرد چاق بوده باشد). نازایی بعضی از آقایان به دلیل استرادیول زیاد است که به این حالت اصطلاحاً feminization گفته می شود.

شماره: T8152

نام بیمار: خانم

سن بیمار: ۳۹ سال

Hormones				
Test	Flag	Result	Units	Reference Range
FSH (CLIA)		<0.25	mIU/ml	Method: CLIA Men : 1.3-11.8 Women : -Follicular : 3.5-9.2 -Periovulatory : 4.7-25.9 -Luteal : 1.7-5.6 -Postmenopause : -under hormon therapy : 1.7-96.8 -without " " : 13.9-103.1
Prolactin (CLIA)	High	564.8	mIU/ml	Method: CLIA Male : 87-392 Female : -In reproductive age : 132-498 -postmenopausal : 90-392

توضیح کیس شماره ۴: فرد مبتلا به هایپرپرولاکتینمی می باشد. کاهش FSH هم به دلیل مهار شدن با پرولاکتین ایجاد شده است.

Gender: Female	Age: 38	Labcode: W197	
FSH (CLIA)	0.81	mIU/ml	Method: CLIA Men : 1.3-11.8 Women : -Follicular : 3.5-9.2 -Periovulatory : 4.7-25.9 -Luteal : 1.7-5.6 -Postmenopause : -under hormon therapy : 1.7-96.8 -without " " : 13.9-103.1
LH(CLIA)	0.22	mIU/ml	Method: CLIA Men : 2.8-6.8 Women : - Follicular : 1.9-9.2 - periovulatory : 6.1-49.1 - Luteal : 1.3-10.8 - Postmenopause : under hormone therapy : 0.7-52.7 without " " : 15.4-53.3
Prolactin (CLIA)	234.8	mIU/ml	Method: CLIA Male : 87-392 Female : -In reproductive age : 132-498

توضیح کیس شماره ۵: همانطور که می بینید LH و FSH کاهش یافته است. دو احتمال وجود دارد:

(۱) فرد تومور تخمدان دارد پس ترشح استروژن زیاد می شود در نتیجه LH و FSH مهار می شوند.

(۲) فرد هایپوگنادوتروپیک هایپوگنادیسم دارد در نتیجه LH و FSH کم شده اند.

Gender: Female

Age: 24

Lab code: T8283

Hormones				
Test	Flag	Result	Units	Reference Range
T4(CLIA)		8.63	Micg/dl	Method: CLIA-2 Adult : 4.5 - 12.6 Child : 5.5-14.3
T3 (CLIA)		139	ng/dl	Method: CLIA 76.3-220.8
T.S.H (CLIA)		2.16	mIU/L	Method: CLIA-2 Adult : 0.3 - 4.0 >55 yrs : 0.5-8.5
FSH (CLIA)		0.49	mIU/ml	Method: CLIA Men : 1.3-11.8 Women : -Fullicular : 3.5-9.2 -Periovulatory : 4.7-25.9 -Luteal : 1.7-5.6 -Postmenopause : -under hormon therapy : 1.7-96.8 -without " " : 13.9-103.1
LH(CLIA)		0.36	mIU/ml	Method: CLIA Men : 2.8-6.8 Women : - Fullicular : 1.9-9.2 - Luteal : 1.3-10.8
Prolactin (CLIA)	Low	111.5	mIU/ml	Method: CLIA Male : 87-392 Female : -In reproductive age : 132-498 -postmenopausal : 90-392

توضیح کیس شماره ۶: مقدار پرولاکتین، FSH و LH کم است بنابراین احتمال کم کاری هیپوفیز در این فرد وجود دارد.

Gender: Male

Age: 14

Lab code: T7553

Hormones				
Test	Flag	Result	Units	Reference Range
				25-39 y/ F: 108-247, M: 96-228 40-54 y/ F: 93-245, M: 88-210 >55 y/ F: 54-204, M: 55-186
T.S.H (CLIA)		3.45	mIU/L	Method: CLIA-2 14 years : 0.3 - 5.0 Adult : 0.3 - 4.0 >55 yrs : 0.5-8.5
LH(CLIA)		<0.20	mIU/ml	Method: CLIA Men : 2.8-6.8
Prolactin (CLIA)	Low	67.14	mIU/ml	Method: CLIA Male : 87-392
Testostron(CLIA)		0.54	ng/ml	Method: CLIA Male : 2-9.8 Female : 0.05- 0.81

توضیح کیس شماره ۷: کاهش تستوسترون، PRL و LH نشان از مشکل هیپوفیز دارد. مراجعه به دلیل نرسیدن به بلوغ بوده است.

Gender: Female

Age: 28

Lab code: U1360

Hormones				
Test	Flag	Result	Units	Reference Range
T.S.H (CLIA)	High	4.45	mIU/L	Method: CLIA-2 Midgestation fetus : 0.7 - 11 Term infant : 1.3 - 19 3 days : 1.1 - 17 10 weeks : 0.6 - 10 14 months : 0.4 - 7.0 5 years : 0.4 - 6.0 14 years : 0.3 - 5.0 Adult : 0.3 - 4.0 >55 yrs : 0.5-8.5
FSH (CLIA)		0.88	mIU/ml	Method: CLIA Men : 1.3-11.8 Women : -Follicular : 3.5-9.2 -Periovulatory : 4.7-25.9 -Luteal : 1.7-5.6 -Postmenopause : -under hormon therapy : 1.7-96.8 -without " " : 13.9-103.1
LH(CLIA)		3.35	mIU/ml	Method: CLIA Men : 2.8-6.8 Women : - Follicular : 1.9-9.2 - periovulatory : 6.1-49.1 - Luteal : 1.3-10.8 - Postmenopause : under hormone therapy : 0.7-52.7 without " " : 15.4-53.3
Prolactin (CLIA)	High	612.3	mIU/ml	Method: CLIA Male : 87-392 Female : -In reproductive age : 132-498

توضیح کیس شماره ۸: فرد مبتلا به هایپوتیروئیدی می باشد که منجر به هایپرپرولاکتینمی شده در نتیجه FSH کاهش یافته است.

Gender: Male

Age: 32

Lab code: U9287

Hormones				
Test	Flag	Result	Units	Reference Range
FSH (CLIA)		0.55	mIU/ml	Method: CLIA Men : 1.3-11.8 Women : -Follicular : 3.5-9.2 -Periovulatory : 4.7-25.9 -Luteal : 1.7-5.6 -Postmenopause : -under hormon therapy : 1.7-96.8 -without " " : 13.9-103.1
LH(CLIA)		<0.20	mIU/ml	Method: CLIA Men : 2.8-6.8 Women : - Follicular : 1.9-9.2 - periovulatory : 6.1-49.1 - Luteal : 1.3-10.8 - Postmenopause : under hormone therapy : 0.7-52.7 without " " : 15.4-53.3
Prolactin (CLIA)		122.9	mIU/ml	Method: CLIA Male : 87-392 Female : -In reproductive age : 132-498 -postmenopausal : 90-392
Testostron(CLIA)		0.43	ng/ml	Method: CLIA Male : 2-9.8 Female : 0.05- 0.81

توضیح کیس شماره ۹:

تستوسترون، FSH و LH کم شده است لذا فرد هایپوگنادیسم ثانویه دارد در نتیجه گنادوتروپین ها (LH و FSH) کم شده است (هیپوفیز مشکل دارد).

Gender: Female

Age: 28

Lab code: U1360

Hormones				
Test	Flag	Result	Units	Reference Range
T.S.H (CLIA)	High	4.45	mIU/L	Method: CLIA-2 Midgestation fetus : 0.7 - 11 Term infant : 1.3 - 19 3 days : 1.1 - 17 10 weeks : 0.6 - 10 14 months : 0.4 - 7.0 5 years : 0.4 - 6.0 14 years : 0.3 - 5.0 Adult : 0.3 - 4.0 >55 yrs : 0.5-8.5
FSH (CLIA)		0.88	mIU/ml	Method: CLIA Men : 1.3-11.8 Women : -Follicular : 3.5-9.2 -Periovulatory : 4.7-25.9 -Luteal : 1.7-5.6 -Postmenopause : -under hormon therapy : 1.7-96.8 -without " " : 13.9-103.1
LH(CLIA)		3.35	mIU/ml	Method: CLIA Men : 2.8-6.8 Women : - Follicular : 1.9-9.2 - periovulatory : 6.1-49.1 - Luteal : 1.3-10.8 - Postmenopause : under hormone therapy : 0.7-52.7 without " " : 15.4-53.3
Prolactin (CLIA)	High	612.3	mIU/ml	Method: CLIA Male : 87-392 Female : -In reproductive age : 132-498

توضیح کیس ۱۰: هایپرپرولاتینمی به علت تومور یا هایپرپلازی هیپوفیز نیست چرا که افزایش TSH دلیل هایپرپرولاتینمی را به ما نشان می دهد. کاهش FSH نیز به علت اثر مهاری پرولاکتین روی ترشح گونادوتروپین ها ایجاد شده است. بنابراین دلیل اصلی بیماری این فرد هایپوتیروئیدی است.

کیس شماره ۱۱

Gender: Female

Age: 30

Lab code: T8228

Hormones				
Test	Flag	Result	Units	Reference Range
T4(CLIA)		9.33	Micg/dl	Method: CLIA-2 Adult : 4.5 - 12.6 Child : 5.5-14.3
T3 (CLIA)		108	ng/dl	Method: CLIA 76.3-220.8
T.S.H (CLIA)	High	6.98	mIU/L	Method: CLIA-2 Adult : 0.3 - 4.0 >55 yrs : 0.5-8.5
Free T4 (CLIA)		0.894	ng/dl	Method: CLIA 0.8-1.7

توضیح کیس ۱۱: مشکل این بیمار هایپوتیروئیدی ساب کلینیکال است. در این حالت TSH افزایش می یابد تا کمبود هورمون های تیروئیدی را جبران کند و آن ها را به حد نرمال می رساند. این تشخیص با لب مرز بودن مقدار Free T4 تایید می شود و نشان میدهد هورمون های تیروئیدی تمایل به کم شدن داشتند که با افزایش TSH تا حدی جبران شده است.

Gender: Female

Age: 27

Lab code: T7864

Hormones				
Test	Flag	Result	Units	Reference Range
T4(CLIA)		9.60	Micg/dl	Method: CLIA-2 Adult : 4.5 - 12.6 Child : 5.5-14.3
T.S.H (CLIA)		1.34	mIU/L	Method: CLIA-2 Adult : 0.3 - 4.0 >55 yrs : 0.5-8.5
FSH (CLIA)		4.76	mIU/ml	Method: CLIA Men : 1.3-11.8 Women : -Follicular : 3.5-9.2 -Periovulatory : 4.7-25.9 -Luteal : 1.7-5.6 -Postmenopause : -under hormon therapy : 1.7-96.8 -without " " : 13.9-103.1
LH(CLIA)		12.8 *	mIU/ml	Method: CLIA Men : 2.8-6.8 Women : - Follicular : 1.9-9.2 - periovulatory : 6.1-49.1 - Luteal : 1.3-10.8 - Postmenopause : under hormone therapy : 0.7-52.7 without " " : 15.4-53.3
Prolactin (CLIA)		258.8	mIU/ml	Method: CLIA Male : 87-392 Female : -In reproductive age : 132-498 -postmenopausal : 90-392
Testostron(CLIA)		1.11	ng/ml	Method: CLIA Male : 2-9.8 Female : 0.05- 0.81

توضیح کیس ۱۱: مشکل بیمار PCOS است چرا که LH افزایش یافته و نسبت LH/FSH بالاتر از ۲/۵ است. افزایش تستوسترون دلیل دیگری بر تایید تشخیص ما می تواند باشد.

Gender: Female

Age: 59

Lab code: 1370

Test Name	Result	Unit	Method	Reference Range
Biochemistry				
Calcium	H 10.7 *	mg/dl		Serum or Plasma : 8.6-10.3
Phosphorus inorganic	H 5.9 *	mg/dl		Adolescent : 13 - 18 y : 2.7 - 5.1 Adult : 2.6 - 4.5 Urin : 400-1300 mg/24 hrs
Alkaline Phosphatase	H 452	U/L		Female : 64 - 306 Male : 80 - 306 <15 y : 180 - 1200
Comment : * = Twice Checked				
Hormones				
P.T.H (CLIA)	H 496	pg/ml		CLIA (1-84) 6.5 - 36.8

توضیح کیس ۱۲: افزایش PTH باعث فعال شدن استئوکلاست ها و آلكالین فسفات شده است. از طرف دیگر افزایش فسفات می تواند باعث ازدیاد PTH شود. همه این اختلالات در نتیجه بیماری کلیوی ایجاد شده است بطوریکه بدلیل اختلال کلیوی دفع فسفات مختل شده و در نتیجه موجب افزایش PTH و بدنبال آن افزایش آلكالین فسفات شده است. احتمال دیگر که ضعیف تر است هایپرپاراتیروئیدیسم می باشد که می تواند به علت تومور ایجاد شده باشد.