

بازمانده خرد

طبابت، پیوند خرد و مهر است؛
خرد برای درمان، و مهر برای انسان



سرشناسه	هاشمی، سیده نیلوفر، ۱۳۷۴
عنوان و نام پدیدآور	فیزیولوژی و اختلالات قاعدگی: خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بورد با پاسخ تشریحی ویژه آزمون ارتقاء و بورد تخصصی Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility/2026/ ۱۴۰۶ ترجمه و تلخیص دکتر سیده نیلوفر هاشمی
مشخصات نشر	تهران: کاردیا، ۱۴۰۵.
مشخصات ظاهری	۲۷۶ ص: مصور، جدول، نمودار؛ ۲۹×۲۲ س.م.
شابک	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۵۳۶-۲
وضعیت فهرست نویسی	ریال
مدیر تولید و برنامه ریزی	فیبا
یادداشت	الهه شهدادی
موضوع	کتاب حاضر برگرفته از کتاب " Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility, 10th. ed, 2026 اثر هیو اس. تیلور، لبنی پال، امرا سلی است. قاعدگی -- اختلالات -- Menstruation disorders پزشکی زنان -- Gynecology قاعدگی -- اختلالات -- آزمون ها و تمرین ها -- Menstruation disorders -- Examinations, questions, etc. پزشکی زنان -- آزمون ها و تمرین ها -- Gynecology -- Examinations, questions, etc. تیلور، هیو اس. Taylor, Hugh S. پال، لبنی Pal, Lubna سلی، امرا Seli, Emre اسپراف، لیون، ۱۹۳۵ - م. Speroff, Leon
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	
رده بندی کنگره	
رده بندی دیویی	
شماره کتابشناسی ملی	
اطلاعات رکورد کتابشناسی	

فیزیولوژی و اختلالات قاعدگی - خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بورد با پاسخ تشریحی ویژه آزمون ارتقاء	چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار
و بورد تخصصی Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 2026 ۱۴۰۶	نوبت چاپ: اول ۱۴۰۵
ترجمه و تلخیص: دکتر سیده نیلوفر هاشمی	تیراژ: ۱۰۰ نسخه
ناشر: انتشارات کاردیا	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۵۳۶-۲
صفحه آرا: رزیدنت یار - مهشید چگینی	بهاء: ریال
طراح و گرافیکست: رزیدنت یار - مهرداد فیضی	

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگر جنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸

شماره تماس: ۶۶۴۱۹۵۲۰ - ۶۶۴۸۱۴۷۲ - ۰۲۱ - ۶۶۴۸۱۷۳۴ - ۰۲۱، شماره تماس ویژه: ۰۲۱ - ۹۱۰۹۵۹۶۷

www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.



فیزیولوژی و اختلالات قاعدگی

خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و مورد تخصصی با پاسخ
تشریحی ویژه آزمون ارتقاء و مورد تخصصی ۱۴۰۶
Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility/2026

ترجمه و تلخیص



دکتر سیده نیلوفر هاشمی
متخصص زنان و زایمان
رتبه ۱ مورد تخصصی ۱۴۰۴
هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شوشتر



به نام فداوند زیبایی ها

سپاس و ستایش، سزاوار پروردگاری است که گرامتش بی‌کران، رهمتش بی‌پایان و راه دانش را چراغی برای تعالی انسان قرار داد؛ آن‌که به انسان آموخت، اندیشه را در جاننش نشاند و قلم را به او سپرد تا آنچه را می‌آموزد، به دیگران نیز بیاموزد و چراغی از چراغ‌های دانایی را روشن نگاه دارد.

دانش، امانتی است که هر نسل از نسل پیشین به میراث می‌گیرد و بر غنای آن می‌افزاید؛ و پزشکی، در میان دانش‌ها، آمیخته‌ای شگفت از دانش، فرد، تجربه و مهر است. طیب تنها با بیماری روبه‌رو نیست؛ با انسانی مواجه است که رنج، امید و زندگی فویش را به دستان او سپرده است.

پروردگارا، ما را از جویندگان راستین حقیقت و از شاكران نعمت دانایی قرار ده؛ یاری‌مان کن که در راه آموختن، از جست‌وجو بازناهیستیم، در داوری به فرد تکیه کنیم و آنچه را می‌آموزیم، با امانت، دقت و شایستگی به آیندگان بسپاریم.

رژیدنت‌یار در نزدیک به دو دهه فعالیت در عرصه آموزش پزشکی، با باور به همین رسالت، کوشیده است پلی میان دانش روزآمد، تجربه استادان و نیازهای واقعی جامعه پزشکی باشد؛ بستری که در آن آموزش، تنها انتقال محفوظات نیست، بلکه تلاشی برای فهم عمیق‌تر، اندیشیدن دقیق‌تر و ساختن پزشکی توانمندتر است.

اثر پیش‌رو حاصل همین نگاه است؛ تلاشی برای گردآوری و سامان‌دهی دانشی گسترده در حوزه زنان و زایمان و تبدیل آن به محتوایی منسجم، مفهوم‌محور و روان که مطالعه و به‌کارگیری آن را برای مخاطب آسان‌تر سازد. این اثر با بهره‌گیری از منابع و رفرنس‌های معتبر و با کوشش مؤلف گرامی در مفهوم‌سازی و روان‌سازی مباحث تدوین شده و پس از عبور از فرآیند کنترل و ارزیابی علمی **رژیدنت‌یار** و بررسی جمعی از اساتید، موفق به کسب رتبه A در ارزیابی کیفی **رژیدنت‌یار** شده است.

امید است این کتاب، تنها مجموعه‌ای از صفات و مطالب نباشد؛ بلکه همراهی باشد در مسیر آموختن، اندیشیدن و بهتر طبابت کردن باشد که هر دانشی که از این صفات می‌آموزید، روزی در نجات جانی، آرامش بیماری و روشن‌تر شدن چراغ زندگی انسانی به کار آید.

به امید آنکه دانش، با مهر همراه شود؛ و طبابت، شایسته‌ترین جلوه این همراهی باشد.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پورندیم



مقدمه مولف

رشته زنان و زایمان از مهم ترین و پویاترین شاخه های علوم پزشکی است که نقشی اساسی در حفظ و ارتقای سلامت زنان و نسل های آینده ایفا می کند. گستردگی مباحث این رشته، پیشرفت روزافزون دانش پزشکی و حجم قابل توجه منابع مرجع، نیاز به استفاده از منابع آموزشی منظم، کاربردی و متناسب با نیازهای آموزشی و آزمون را بیش از پیش آشکار ساخته است.

در میان منابع معتبر این حوزه، کتاب اسپروف همواره به عنوان یکی از جامع ترین و شناخته شده ترین مراجع آموزشی زنان و زایمان مورد استفاده دانشجویان پزشکی، دستیاران و متخصصان قرار داشته است. با این حال، حجم بالای مطالب و محدودیت زمان مطالعه، به ویژه در دوران آمادگی برای آزمون های دستیاری، ارتقا و بورده تخصصی، ضرورت بهره گیری از منابع تلفیق شده و هدفمند را دوپندان می سازد.

بر همین اساس، در این کتاب تلاش شده است تا با ترجمه و تلفیق فصول منتخب کتاب اسپروف مهمترین مباحث و نکات کلیدی به شکلی روان، منظم و کاربردی در اختیار خوانندگان قرار گیرد. در فرآیند تدوین این اثر، ضمن حفظ امانت علمی نسبت به متن اصلی، بر مفاهیم بنیادین، نکات آموزشی مهم و مطالب مورد توجه در آزمون های تخصصی تأکید شده است تا مطالعه و مرور مطالب برای مخاطبان آسان تر و اثربخش تر باشد.

امید است این مجموعه بتواند در کنار منابع اصلی، به عنوان راهنمایی سودمند برای دانشجویان پزشکی، دستیاران و تمامی علاقه مندان حوزه زنان و زایمان مورد استفاده قرار گیرد و در ارتقای دانش عملی و آمادگی آزمون های تخصصی موثر واقع شود.

در پایان از انتشارات رزیدنت یار به دلیل حمایت از تولید و انتشار منابع آموزشی ارزشمند و همچنین از تمامی اساتید و همکارانی که با راهنمایی ها و حمایت های خود ما را در تدوین این اثر یاری کردند، صمیمانه سپاسگزاری می نمایم.

دکتر سیده نیلوفر هاشمی

فهرست مطالب

فصل ۹ - روند تکامل طبیعی و غیرطبیعی رشد و بلوغ.....	۱۱
سؤالات و پاسخنامه فصل ۹.....	۳۹
فصل ۱۰ - آمنوره.....	۴۹
سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۰.....	۱۰۳
فصل ۱۴ - بیماری‌های مرتبط با سیکل قاعدگی.....	۱۲۳
سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۴.....	۱۴۹
فصل ۱۵ - خونریزی غصرتبیعی رحم.....	۱۶۳
سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۵.....	۱۹۵
سؤالات بورد و ارتقا سال ۱۳۹۶ به قبل.....	۲۰۹



روند تکامل طبیعی و غیرطبیعی رشد و بلوغ

بلوغ فرآیند شکوفایی و بلوغ روانی اجتماعی و بیولوژیکی است که حالی که رشد و تکامل خصوصیات ثانویه جنسی بارزترین تظاهر شروع بلوغ است تغییر در شکل بدن و شناخت از اهمیت کمتری برخوردار نیست.

هورمون‌شناسی بلوغ طبیعی

هیپوتالاموس - غده هیپوفیز قدامی و گندهای جنین، نوزاد، شیرخوار و کودک نابالغ قادر به ترشح هورمون‌ها در غلظت‌های بزرگسالان هستند.

hypothalamic pulse generator شامل ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ سلول تخصص یافته ترشحی - عصبی در هسته قوسی می‌باشد که در هیپوتالاموس قاعده‌ای داخلی قرار دارد. سلول عصبی GnRH دارای فعالیت اتوریتیمیک هستند و به عنوان یک ضربان‌ساز در ترشح ضربانی GnRH عمل می‌کنند در پاسخ به پیام ضربانی GnRH گنادوتروپ‌های هیپوفیز FSH و LH را به صورت ضربانی ترشح می‌کنند پیام‌های اپی زودی گنادوتروپین‌ها موجب بلوغ عناصر تناسلی غدد جنسی و ترشح ضربانی استروئیدهای جنسی می‌شود.

محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد حتی قبل تولد هم دارای عملکرد است نوروهای تولید کننده GnRH از پلاکود بویایی منشأ می‌گیرد و بین هفته ۹-۶ بارداری به هیپوتالاموس مهاجرت می‌کنند در هفته ۱۰ در هیپوتالاموس مقدار قابل توجهی GnRH وجود دارد. سیستم وریدی پورتنی بین هیپوتالاموس و هیپوفیز از هفته ۹ تا ۱۰ بارداری شروع می‌شود و تا هفته ۲۰-۱۹ بارداری کامل می‌شود. در نتیجه اندکی پس از آن غلظت FSH و LH در غدد هیپوفیز جنین شدیداً افزایش می‌یابد. هیپوفیز جنین در هفته ۱۲ شروع به ترشح FSH و LH می‌کند و سطح گنادوتروپین جنین افزایش یافته و بین هفته ۲۰ و ۲۴ به اوج می‌رسد و طی ۱۰ هفته آخر بارداری کاهش می‌یابد و این کاهش احتمالاً ناشی از اثر فیدبک منفی استروژن و پروژسترون حاصله از جفت بر محور است.

بعد تولد به دلیل از بین رفتن هورمون‌های مادر و جفت سطح استروئید کاهش یافته لذا اثر فیدبک منفی برداشته شده و الگوی ضربانی ترشح GnRH از هیپوتالاموس شروع می‌شود و میزان FSH و LH افزایش می‌یابد. FSH در زنان و LH در مردان بیشتر افزایش می‌یابد. در نوزاد دختر FSH حتی گاهی از میزان بزرگسالی بالاتر است در نتیجه رشد فولیکولی شروع می‌شود و سطح استرادیول قابل مقایسه با موارد مشاهده شده در مرحله میانه فولیکولی از چرخه قاعدگی است. در شیرخواران پسر افزایش سطح LH موجب تحریک ترشح تستوسترون از testis می‌شود.

سطح گنادوتروپین‌ها در پسرها در ۳-۶ ماهگی و در دخترها ۱۸-۱۲ ماهگی به اوج می‌رسد و پس از آن به طور یکنواخت کاهش می‌یابد (احتمالاً به دلیل مکانیسم پس خوراند منفی طبیعی)

و در پسرها در ۱۹-۱۲ ماهگی و در دختران در ۳۶-۲۴ ماهگی به سطح تیپیک زمان پس از بلوغ کاهش می‌یابد و تا شروع بلوغ در غلظت‌های بسیار پایین باقی می‌ماند.

سرکوب فعالیت تولید ضربان هیپوتالاموس در دختران شدت کمتری از پسران دارد. مدت آن نیز کمتر است که احتمالاً به دلیل تأثیر تستسترون در برنامه‌ریزی هیپوتالاموس است.

در طی فاصله زمانی بین شیرخواری و بلوغ که وقفه جوانی نامیده می‌شود محور هیپوتالاموس هیپوفیز خاموش است گرچه تولید کننده ضربانی GnRH فعال است فرکانس و دامنه ترشحی ضربانی GnRH نامنظم و کم است پالس‌های کم دامنه ترشح گنادوتروپین را می‌توان در کودکان در سنین پیش از بلوغ در طول خواب تشخیص داد. سطح FSH بیشتر از LH افزایش می‌یابد اما هیچ افزایش قابل توجهی در غلظت هورمون استروئید وجود ندارد.

علت این خاموش بودن محور در ابتدا به تأثیر فیدبک منفی استروئیدهای گنادی نسبت داده می‌شد اما بعدها نشان داده شد که در دیس ژنزی‌های گنادی مثل سندرم ترنر هم همین اتفاق می‌افتد (دیس ژنزی‌های گنادی هورمونی ندارند که فیدبک منفی داشته باشد) و لذا نشان داده شد که پس خوراند منفی هورمون‌های استروئیدی بر میزان ترشح گنادوتروپین اثر دارد نه الگوی ترشح آن. بنابراین الگوی تیپیک در مرحله ترشح گنادوتروپین از شیرخواری تا بلوغ عمدتاً از تغییرات در میزان مهار مرکزی ترشح ضربانی GnRH و میزان کمتر از حساسیت بالا به میزان کم پس خوراند منفی استروئیدهای گنادی ناشی می‌شود.

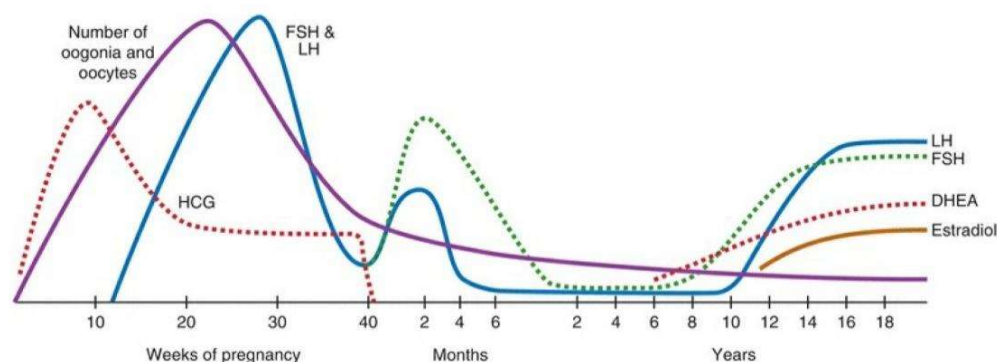


FIGURE 9.1

بلوغ

حدود یک سال قبل از جوانه زدن برست در دختران نابالغ ویژگی ضربان شبانه ترشح گنادوتروپین‌ها تغییر می‌کند و LH نسبت به FSH افزایش می‌یابد هنگامی که ضربان شبانه ترشح گنادوتروپین به اندازه کافی زیاد شود و بتواند میزان قابل تشخیص استرادیول تولید کند جوانه زدن برست آغاز می‌شود. در این هنگام دامنه ترشح LH حدود ۱۰ برابر افزایش می‌یابد

در حالی که دامنه FSH فقط دو برابر می شود در نتیجه در نسبت $\frac{FSH}{LH}$ تغییر قابل توجهی رخ می دهد. این تغییر نشانه افزایش پاسخگویی هیپوفیز به GnRH است و باعث تنظیم افزایش گیرنده GnRH روی گنادوتروپها می شود. ترشح گنادوتروپین ها افزایش می یابد فرکانس ضربان ها نیز افزایش می یابد اما کمتر. ضربان های گنادوتروپین از شب به روز انتقال می یابد و مدت افزایش سطح استرادیول طولانی تر می شود. با پیشرفت بلوغ دامنه ترشح ضربانی LH بیشتر افزایش می یابد (تا سطوح ۲۰-۴۰ برابر). این مسئله بازتاب تأثیر افزایش سطح استرادیول در هر دو سطح هیپوتالاموس و هیپوفیز است اگرچه دامنه ضربان های شبانه هنوز بیشتر از ضربان های روزانه است ضربان های روزانه نیز افزایش قابل ملاحظه ای دارند تا سطح LH پایه به حد قابل تشخیص برسد. فعالیت زیستی LH نیز افزایش می یابد. که علت آن تغییرات در گلیکوزیلاسیون هورمون است.

در پاسخ به افزایش ترشح گنادوتروپین ها، سطح پایه استرادیول به تدریج افزایش می یابد. سطح inhibin B در دختران پیش از بلوغ پایین است، در اواسط بلوغ به سرعت افزایش و سپس در مراحل پایانی بلوغ کاهش پیدا می کند. این تغییرات ابتدا نشان دهنده افزایش تحریک تخمدان هستند و سپس با شروع چرخه قاعدگی و فاز لوتئال ارتباط دارند (سطح پایین inhibin B در فاز لوتئال).

* غلظت inhibin-A در اوایل بلوغ بسیار پایین است و پس از آن به تدریج افزایش می یابد، اما تنها پس از منارک به سطوح مشابه بزرگسالان می رسد (این موضوع بیانگر این واقعیت است که جسم زرد منبع اصلی inhibin A است).

* منارک یا اولین قاعدگی در اواخر دوران بلوغ رخ می دهد. این اتفاق پس از حدود یک سال افزایش تولید روزانه استروژن رخ می دهد.

احتمالاً منارک زمانی ایجاد می شود که سطح استرادیول و inhibin B به اندازه ای افزایش یافته باشد که بتوانند بازخورد منفی قابل توجهی بر ترشح گنادوتروپین ها اعمال کنند که این بازخورد سبب می شود تولید استروژن وارد یک الگوی چرخه ای شود. در ابتدا، طول چرخه قاعدگی و ویژگی های خونریزی قاعدگی متغیر هستند. این وضعیت ادامه دارد تا زمانی که رابطه بازخورد مثبت بین استرادیول و ترشح گنادوتروپین ها به بلوغ برسد و تخمک گذاری به طور منظم برقرار شود.

برخی از عوامل کنترل کننده ژنراتور ضربانی GnRH که در شیرخوارگی روشن بوده در کودکی خاموش می شود و در بلوغ مجدداً روشن می شود و لیست عواملی که باعث تعدیل فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد می شوند شامل عوامل مهاری و تحریکی انتقال دهنده عصبی و پپتیدهاست.

گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA):

انتقال دهنده عصبی مهاری است که توسط سلول های عصبی تخصص یافته در هیپوتالاموس تولید می شود و نقش مهمی در تنظیم فعالیت ژنراتور GnRH دارد.



آنتاگونیست گیرنده $GABA_A$ (bicuculline) یا اولیگوداکسی نوکلئوتید آنتی سنس برای mRNA کد کننده آنزیم سازنده $GABA_A$ (گلوتمات اسید دکربوکسیلاز) ترشح GnRH را تحریک می کند. پیام های مرکزی GABA یکی از عواملی است که فعالیت عصبی GnRH را در دوران کودکی مهار می کند.

نوروپپتید Y

NPY یک پپتید هیپوتالاموسی است که در کنترل دریافت غذا و عملکرد تولیدمثلی در بزرگسالی نقش دارد. اثر مهاری روی آزادسازی ضربانی GnRH دارد، تجویز مرکزی یک آنتاگونیست گیرنده NPY باعث آزادسازی GnRH در نوجوانان می شود مثل گابا یک ترمز نورویبولوژیکی است که باعث ایجاد اثر مهاری روی ژنراتور ضربان GnRH در پریمات ها قبل از بلوغ می شود. اثرات مختلف NPY به محل تزریق آن در مغز و نه محیط استروئیدی ارتباط دارد.

گلوتمات

یک انتقال دهنده عصبی تحریک کننده در هیپوتالاموس است و باعث آزاد شدن GnRH از گیرنده های NMDA در بدن و در آزمایشگاه می شود و درمان با یک آنتاگونیست اختصاصی گیرنده گلوتمات اثر آن را در نخستی های غیر انسان مهار می کند. تحریک طولانی مدت (۱۶-۳۰ هفته) و متناوب (۱ دقیقه هر ۳ ساعت) NMDA محور را فعال می کند.

کیس پپتین ها

نوروپپتیدهایی هستند که توسط ژن KISS1 رمزگذاری می شوند که از طریق اتصال به گیرنده ی پروتئین پیامرسانی می کنند و اثر تحریکی روی ترشح ضربانی GnRH دارد.

کیس پپتین تنها می تواند فعالیت ژنراتور ضربانی GnRH را مستقیماً تقویت نماید و قادر به تحریک آن نمی باشد. پیامرسانی کیس پپتین هیپوتالاموس بخش کلیدی از مکانیسم نورویبولوژیکی است که موجب شروع بلوغ می شود و ممکن است نوروهای کیس پپتین سوخت ژنراتور ضربانی GnRH هیپوتالاموس را تأمین می کنند. نوروهای بیان کننده KISS1 در نواحی زیر قرار دارند:

- هسته قوسی (arcuate nucleus)

- ناحیه پیش بطنی قدامی - شکمی (AVPV/PeN)

- ناحیه پشتی - میانی آمیگدال (medial amygdala)

نوروهای GnRH نیز گیرنده GPR54 که سیگنال دهی کیس پپتین را انجام می دهند، بیان می کنند. به نظر می رسد آزادسازی کیس پپتین توسط نورکینین B (neurokinin B) و دینورفین (dynorphin) و نیتریک اکسید (NO) تنظیم می شود که با ایجاد پیام های تحریکی و مهاری در تنظیم نوسانات و ترشحات آن نقش دارند.

تزریق مداوم کیس پپتین که موجب کاهش تنظیم گیرنده GPR54 می‌شود، هم دامنه و هم فرکانس پالس‌های LH را کاهش می‌دهد.

* سیستمی که تکامل و شروع ترشح ضربانی GnRH را کنترل می‌کند، احتمالاً سیگنال‌های کیس پپتین را با پیام‌های سایر انتقال دهنده‌های عصبی مانند گلوتامات و GABA و نوروپپتیدهایی مانند NPY یکپارچه می‌کند.

* یکی از تنظیم کننده‌های کیس پپتین پروتئین MKRN3 است که اثر مهاری در آن دارد و به طور غیرمستقیم ترشح GnRH را تنظیم می‌کند (پیش از شروع بلوغ کاهش می‌یابد و در طول دوران بلوغ نیز به طور مداوم پایین‌تر می‌رود).
نورون‌های کیس پپتین همچنان هدایتگر اثرات فیدبک منفی هورمون‌های استروئیدی روی هیپوتالاموس می‌باشند.

پیام‌رسانی محیطی

با شیوع چاقی سن بلوغ در حال کاهش است. در مقابل اثر مهاری روزه‌داری و سوء تغذیه مزمن در کنترل عصبی تولیدمثل به خوبی شناخته شده است.

لپتین

توسط سلول‌های چربی تولید می‌شود و غلظت آن با چربی بدن و تغییر در محتوای چربی مرتبط است. موش‌های فاقد leptin وارد مرحله بلوغ نمی‌شود و درمان با لپتین موجب شروع بلوغ در آن‌ها می‌شود. غلظت لپتین در پسرها و دخترها در بلوغ با یکدیگر تفاوت دارد. در مردها سطح لپتین ابتدا بالا می‌رود و سپس به سطح پیش از بلوغ خود کاهش می‌یابد در حالی که در زن‌ها غلظت leptin در کل بلوغ بالا می‌رود.

در یک مطالعه مشاهده شد غلظت سرمی leptin ارتباط مستقیمی با چربی زیرپوستی و ارتباط معکوسی با میزان آندروژن دارد. افزایش leptin است با کاهش سن منارک همراه است و افزایش غلظت leptin سرم به میزان 1 ng/ml سن منارک را یک ماه کاهش می‌دهد. در کودکان بیمار و در سن بلوغ درمان با لپتین نو ترکیب با تغییرات اندوکرین مطابق با شروع بلوغ همراه است در حالی که تمام بزرگسالان با کمبود مادرزادی لپتین یا گیرنده آن دچار هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک هستند. با این حال درمان مشابه در کودکان جوان‌تر باعث بلوغ زودرس نشده است. لپتین نقش مهم ولی غیرقطعی در شروع بلوغ دارد.

سایر عوامل مطرح در پیام‌های متابولیک

به عنوان ایفای نقش در تنظیم تغذیه‌ای تولیدمثل مثل انسولین - گرلین - پپتد مشابه گالانین و اسیدهای چرب آزاد مطرح شده‌اند.

فیزیولوژی بلوغ طبیعی

وقایع کلیدی بلوغ عموماً از یک الگوی قابل پیش‌بینی تبعیت می‌کنند. **آدرناک** عبارتند از: شروع ترشح آندروژن آدرنال (از قبل بلوغ آغاز می‌شود)، **پوبارک** یعنی ظاهر شدن موی زهار (توسط آندروژن آدرنال تحریک می‌شود)، **گنادارک** یعنی فعال



شدن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد که موجب تسهیل رشدی بلوغ می‌شوند و تلارک یعنی پدیدار شدن بافت پستان و نهایتاً منارک یعنی شروع قاعدگی.

آدرناک

افزایش تولید آندروژن آدرناک نامیده می‌شود و تقریباً در سن ۶ سالگی در پسران و دختران آغاز می‌شود. اگرچه مستقل از بلوغ محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - غده جنسی است این دو اغلب به طور گذرا به یکدیگر مرتبط هستند. افزایش تولید آدرناک ناشی از تغییر در پاسخ آدرناک به تحریک ACTH است که با تغییر به سمت افزایش تولید واسطه‌های Δ^5 -3B هیدروکسی استروئید (۱۷ آلفا هیدروکسی پرگنولون - دهیدرو اپی آندروسترون) و کاهش تولید Δ^4 کتواستروئید (۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون و آندروستندیون) (یعنی مسیر عمودی در الگوریتم آنزیمی!) (در الگوریتم آنزیمی که در فصل ۱۰ آمده است، الگوریتم آنزیمی تولید آندروژن و ... را مطالعه کنید) بدون تغییر در ترشح کورتیزول مشخص می‌شود. افزایش در DHEA سولفات سرم (DHEA-S) نشانگر آغاز آدرناک است. بهترین شاخص آدرناک DHEA-S بالای ۴۰ میکروگرم در لیتر است. آندروژن‌های آدرناک از زونا رتیکولاریس لایه درونی قشر آدرنال که تقریباً در ۳ سالگی شکل می‌گیرد و همزمان با افزایش تولید DHEA-S در آدرناک به خوبی مشخص می‌شود، تولید می‌شود. پروفایل آنزیمی زونا رتیکولاریس به نفع تشکیل DHEA و DHEA-S است. زورتیکولاریس پروفایل آنزیمی خاص خود را دارد. فعالیت 3B هیدروکسی استروئید دهیدروژناز کم است در مقابل فعالیت P450C17 بسیار بالا است.

محرك اولیه آدرناک ناشناخته است سطح آندروژن‌های خون بدون تغییر سطح ACTH یا کورتیزول در طول زندگی بلوغ و با افزایش سن تغییر می‌کند. اگرچه مشتقات POML پروایپوملاتوکورتین دخیل اند. اینترلوکین ۶ به عنوان واسطه در این روند مطرح شده است و می‌تواند ترشح DHEA را تحریک کند. لپتین نیز نقش دارد زیرا آدرناک همزمان با افزایش چربی بدن و leptin همراه است. leptin فعالیت ۲۰ و ۱۷ لیاز را تحریک می‌کند. رابطه زمانی بین آدرناک و افزایش چربی بدن ممکن است به دلیل هیپرانسولینمی جبرانی یا فعال شدن محور هورمون رشد / عامل رشد شبه انسولین IGF-1 باشد. افزایش مداوم ترشح آندروژن آدرنال نهایتاً منجر به پوبارک و همچنین تکامل و فعالیت واحد پیلوسباسه که حاوی یک فولیکول مو و غده سباسه است می‌شود. سطح آندروژن آدرناک با تغییرات چگالی استخوان همخوانی دارد و ممکن است این هورمون در رشد استخوان کورتیکال نقش داشته باشد. **آدرناک حدوداً**

۲-۳ سال قبل فعال شدن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز گنادی رخ می‌دهد (نکته مهم) ←

- (۱) آدرناک زودرس لزوماً با تلارک یا منارک همراه نیست.
- (۲) آدرناک در بیماران هیپوگنادیسم هایپرگنادوتروپیک مادرزادی (دیس ژنزی گنادی) یا هیپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک (مانند سندرم کالمن) رخ می‌دهد.
- (۳) گنادارک در کودکان مبتلا به بیماری آدیسون (هایپوآدرنالیزم) که با گلوکوکورتیکوئیدها درمان می‌شود نیز رخ می‌دهد.
- (۴) در کودکان زیر ۶ سال با بلوغ زودرس واقعی گنادارک قبل آدرناک اتفاق می‌افتد.

رشد

درصد قابل توجهی از قد زمان بزرگسالی (۱۸-۱۷٪) در زمان بلوغ به دست می‌آید. رشد اندام زودتر از رشد تنه انجام می‌شود و ابتدا در قسمت‌های دیستال شروع می‌شود. جهش بلوغ رشد در دختران تقریباً ۲ سال زودتر از پسران رخ می‌دهد. **حداکثر سرعت رشد تقریباً ۶ ماه قبل از منارک اتفاق می‌افتد.** تفاوت در قد بزرگسالی مردان و زنان به شروع در زمان جهش رشدی در پسران و دختران بستگی دارد. زمانی که دختران به حداکثر رشد قدی خود می‌رسند؛ پسران تقریباً ۲ سانتی‌متر بلندتر از دختران هستند، پسران قبل از ورود به بلوغ حدود ۱ تا ۲ سال دیگر با سرعت ۳ تا ۴ سانتی‌متر در سال رشد می‌کنند. حداکثر سرعت رشد قدی در پسران حدود ۹/۳ سانتی‌متر و در دختران ۹ سانتی‌متر در سال است.

تجمع توده استخوانی در بلوغ برای به وجود آمدن حداکثر توده استخوانی که تعیین کننده عمده خطر ایجاد استئوپروز در بزرگسالی است، حیاتی است. اگرچه ژنتیک مهم‌ترین نقش را در تعیین میزان حداکثر توده استخوانی دارد اما عوامل دیگری از جمله تغذیه و مواجه شدن با هورمون‌ها در زمان بلوغ نیز نقش دارند. در زن‌ها نیمی از کل کلسیم در زمان بلوغ به دست می‌آید و این میزان در مردها ۰/۵ تا ۲/۳ است. در دختران حداکثر سرعت در تجمع مواد معدنی تقریباً ۹ تا ۱۲ ماه بعد از به دست آمدن حداکثر سرعت رشد قدی در منارک اتفاق می‌افتد. تغییر وزن در دوران بلوغ منعکس کننده تغییر در ترکیب بدن و نسبت شاخص توده بدون چربی و چربی به یکدیگر است. دختران نسبت به پسران چربی بدن بیشتری دارند که بیشتر آن‌ها در بازوها، ران‌ها و پشت قرار می‌گیرند. افزایش BMI قبل ۱۶ سالگی در درجه اول مربوط به تغییرات توده بدون چربی و پس از آن مربوط به افزایش توده چربی است.

هورمون رشد

هورمون رشد توسط سوماتوتروپ‌ها تولید می‌شود و در بالاترین مقادیر تولید می‌شود. خانواده ژن GH در کروموزوم ۱۷ قرار دارند. تنظیم ترشح GH هیپوفیز بسیار پیچیده است. ترشح GH در درجه اول توسط GHRH کنترل می‌شود البته عوامل محیطی هم تأثیر دارند و باعث تحریک (گرلین) یا مهار (سوماتواستاتین) آزادسازی GH می‌شوند. اکثر اقدامات محیطی GH توسط فاکتور رشد شبه انسولین I (IGF-I) که آزاد شدن GH را مهار می‌کند واسطه‌گری می‌شود. عوامل تغذیه‌ای نیز در تنظیم ترشح GH نقش دارند. روزه‌داری و مواد غذایی با پروتئین بالا باعث تحریک ترشح GH و قند خون بالا و لپتین باعث مهار ترشح GH می‌شوند. استروژن رها سازی GH را تحریک و گلوکوکورتیکوئیدهای اضافی مهار می‌کنند. ترشح GH در دوران بلوغ به اوج خود رسیده و با افزایش سن تقریباً در هر ۷ سال ۵۰٪ کاهش می‌یابد. GH هم به صورت ضربانی ترشح می‌شود و در رشد و بلوغ دامنه ضربانی GH به خصوص در هنگام خواب افزایش دارد در نتیجه غلظت GH به تدریج افزایش می‌یابد. میزان افزایش سطح GH خون مهم‌ترین عامل تعیین کننده سرعت رشد بلوغ است.



کودکان با رشد آهسته دارای ضربان‌هایی کمتر با دامنه کمتر GH هستند. GH از طریق تحریک سنتز کبدی و ترشح IGF-I باعث رشد و تمایز می‌شود. جهش گیرنده هورمون رشد باعث عدم حساسیت به این هورمون و عدم رشد (کوتولگی laron) می‌شود. در این افراد سطح GH بالا و سطح IGF-I پایین است. اثرات GH شامل: افزایش لیپولیز - تحریک سنتز پروتئین - اثر ضد انسولین - احتباس آب و سدیم و از طریق فعالیت مستقیم و غیرمستقیم (IGF-I) بر روی اپی فیز استخوان است.

فاکتور رشد شبه انسولین I

IGF-I در پاسخ به GH توسط کبد ترشح می‌شود. در سرم به پروتئین متصل شونده IGF با میل ترکیبی بالا (IGFBP3) متصل می‌شود. ژن رمزگذار IGF-I و IGF-II و انسولین متعلق به یک خانواده‌اند. IGF-I از طریق گیرنده خود که به طور گسترده در انواع بافت‌ها هست، عمل می‌کند و غلظت گیرنده توسط GH - تیروکسین و سایر فاکتورهای رشد کنترل می‌شود. IGF-I تحریک رشد سلول و مهار آپوپتوز را انجام می‌دهد.

خانواده IGFBP شامل ۶ پروتئین است که میل آن‌ها به IGF-I بیشتر از گیرنده اش است. IGFBP3 در تمام مایعات خارج سلولی وجود دارند. IGFBP3 در سرم فراوان‌تر است و بیشترین تمایل را به IGF-I دارد اما به طور کلی حالت اشباع دارد. IGFBP1 در غلظت‌های پایین‌تر وجود دارد اما غیراشباع هست پس تأثیر بیشتری در تنظیم میزان IGF-I دارد و غلظت آن توسط انسولین کنترل می‌شود. در زمان ناستایی که انسولین کم است میزانش زیاد می‌شود و بعد تغذیه کم می‌شود. سطح IGF-I در بیماری‌های مرتبط با سوء تغذیه مثل IBD و هایپوتیروئیدی کاهش می‌یابد و اثرات FSH و LH در تخمدان ACTH بر آدرنال و TSH بر تیروئید را تقویت می‌کند. سطح آن از غلظت بسیار کم هنگام تولد آغاز می‌شود. در هنگام بلوغ ۷ برابر می‌شود. در ۲۰ سالگی حدود ۵۰٪ کاهش می‌یابد با پیشرفت سن به آهستگی کاهش می‌یابد.

استروئیدهای گنادی

جهش رشدی زمان بلوغ عمدتاً توسط افزایش GH و IGF-I تحریک می‌شود ولی شواهد نشان می‌دهند که استروئیدهای جنسی هم نقش مهمی دارند. مشاهدات نشان می‌دهند که جهش رشدی زمان بلوغ حداقل تا حدی به دلیل افزایش ترشح GH ثانویه به اثر استروئیدهای جنسی است و بلوغ زودرس می‌تواند حتی در غیاب افزایش طبیعی GH یا IGF-I موجود در گردش خون در زمان بلوغ موجب القای جهش رشدی قابل ملاحظه‌ای شود. رشد طبیعی بلوغ نیازمند اثرات استروئیدهای جنسی و نیز GH است در نهایت استروئیدهای جنسی قد بزرگسالی را با تحریک جوش خوردن اپی فیزها محدود می‌کنند.

زمان بلوغ

آنچه باعث بلوغ می‌شود یکی از پرسش‌های بدون پاسخ است سن شروع بلوغ و منارک تحت تأثیر ژنتیک، سلامت کلی، محیط اجتماعی و قرار گرفتن در معرض آلاینده‌های محیط زیست است.

ارتباط بین قد و سن منارک اساس ژنتیکی دارد. یکی دیگر از فاکتورها چاقی است. کودکان با سابقه خانوادگی بلوغ زودرس به احتمال زیاد بلوغ زودرس خواهند داشت. بین مادران و دختران و بین خواهران در مورد سن منارک هماهنگی خوبی وجود دارد.

نزدیک بودن به خط استوا، ارتفاع پایین تر و مناطق شهری و چاقی خفیف از عوامل تأثیرگذار زودتر اتفاق افتادن بلوغ هستند. ساکنین نیمکره شمالی بلوغ را دیرتر تجربه می کنند. برخی از عوامل محیطی (فتالات ها، علف کش ها، بیسفنول A، تریکلوزان) به عنوان مختل کننده نورواندوکرین عمل می کنند و زمان بلوغ را تحت تأثیر قرار می دهند. سن شروع بلوغ به طور تدریجی در قرن گذشته در ایالات متحده کاهش یافته است.

به طور متوسط دختران سیاه پوست بلوغ را بین ۸ تا ۹ سالگی و سفید پوست در سن ۹ سالگی شروع می کنند. با این حال تلارک و یا پوبارک می تواند به صورت نرمال در دختران سیاه پوست در اوایل ۶ سالگی و در دختران سفید پوست از ۷ سالگی رخ بدهد. بلوغ زودرس با کاهش مختصر قد در بزرگسالی و افزایش خطر چاقی نسبت به تأخیر در منارک همراهی دارد.

مراحل تکامل بلوغ

اولین علامت بلوغ تسریع رشد است به دنبال آن تلارک - پوبارک و سپس منارک رخ می دهد. سیستم مرحله بندی که بیشتر برای توصیف تغییرات فیزیکی بلوغ مورد استفاده قرار می گیرد برای اولین بار توسط مارشال و تانر توصیف شد. مراحل تانر صفات ثانویه جنسی را شامل رشد پستان در دخترها، رشد موی پوبیس در هر دو جنس و تکامل دستگاه تناسلی در پسران توصیف می کند. ۵ مرحله تانر وجود دارد:

تلارک

- I ← نشانگر قبل بلوغ و مرحله ۵ نشانگر تکامل بزرگسالی است.
- II ← جوانه زدن برست و بزرگ شدن و پهن شدن آرئول
- III ← برست بزرگتر می شود و سطح آن بالاتر از آرئول می شود.
- IV ← آرئول و نوک برست (نیپل) برجستگی اضافی می سازند.
- V ← شکل و قوام بزرگسالی را دارد.

در اکثر نوجوانان پوبارک کمی بعد تلارک اتفاق می افتد ولی در عده کمی این اتفاق برعکس است. در هر دو حالت ارتباط نزدیکی با هم دارند و به طور موازی با یکدیگر پیشرفت می کنند.

پوبارک

- II ← پیدایش مقدار کمی از موهای طویل و نسبتاً صاف روی لبیا ماژور
- III ← پیچ خوردگی مو و گسترش به خارج و ضخیم تر شدن



IV ← پوشاندن لبیا و گسترش بیشتر

V ← گسترش به قسمت داخلی ران

منارک به طور متوسط ۲/۶ سال بعد از جهش رشد اتفاق می‌افتد و توالی بلوغ به یک دوره ۴/۵ ساله (۱ تا ۶ سال) نیاز دارد. بعد منارک رشد کند می‌شود و بیش از ۶ cm (۲/۴ اینچ) افزایش نمی‌یابد. قاعدگی که بلافاصله بعد منارک اتفاق می‌افتد. معمولاً فاقد تخمک‌گذاری نامنظم و گاه سنگین است. چرخه فاقد تخمک‌گذاری غالباً ۱۲ تا ۱۸ ماه ادامه داشته و حتی در ۴ سال بعد منارک نیز ناشایع نیستند. تکامل فیدبک مثبت استروژن باعث تحریک ترشح ناگهانی LH در میانه سیکل و تخمک‌گذاری می‌شود (ایجاد منارک). زمان لازم برای ایجاد چرخه قاعدگی همراه با تخمک‌گذاری به سن منارک ارتباط دارد هنگامی که منارک بعد از سن ۱۳ سالگی اتفاق می‌افتد فقط نیمی از قاعدگی‌ها طی ۴/۵ سال همراه با تخمک‌گذاری می‌باشند. در بلوغ پسران، حجم بیضه‌ها در سراسر دوران بلوغ افزایش پیدا می‌کند.

در stage 1 تاثر حجم هر بیضه کمتر از ۱/۵ میلی‌لیتر است و پس از آن ← بزرگ شدن اسکروتوم و بیضه‌ها، افزایش حجم نهایی بیضه‌ها به بیش از ۲۰ میلی‌لیتر، طولانی شدن آلت تناسلی، تکامل glans و گسترش موهای ناحیه تناسلی با الگو بالغ به سمت سطح داخلی ران‌ها و شکم.

محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد در زندگی جنینی متمایز شده، رشد و نمو داشته و قبل تولد دارای عملکرد است. از اواخر شیرخوارگی تا کودکی غیرفعال است. به دلیل سرکوب شدن ترشح ضربانی GnRH هیپوتالاموس که به دلیل مکانیسم‌های مهارتی مرکزی و تا اندازه‌ای کمتر به دلیل حساسیت بالا به اثرات پس‌خوراند مقادیر کم استروئید گنادی است. آدرناک در اواخر کودکی به علتی ناشناخته اتفاق می‌افتد و نهایتاً باعث پوبارک می‌شود. پس از یک دهه خاموشی؛ ترشح ضربانی GnRH افزایش می‌یابد و محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد دوباره فعال می‌شود (گنادارک) که احتمالاً در پاسخ به پیام‌های متابولیک با منشأ طبیعی است. غلظت استرادیول افزایش و منجر به تلارک می‌شود. افزایش ترشح ضربانی گنادوتروپین ابتدا در شب و هنگام خواب رخ می‌دهد ولی به تدریج به سراسر روز گسترش می‌یابد. جهش رشدی استخوانی که قبل پوبارک و تلارک اتفاق می‌افتد عمدتاً ناشی از ترشح GH (که توسط استروئید جنسی القا می‌شود) و به دنبال آن افزایش IGF-I است با افزایش استروژن نهایتاً منارک اتفاق می‌افتد.