

با نام خدا

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



سرشناسه	ندا، شفیع، ۶۸/۶/۲۵
عنوان و نام پدیدآور	مجموعه کاربردی، جهت مدیریت یانسی تا اختلالات تیروئید: خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بوردا پاسخ تشریحی ویژه آزمون ارتقاء و بوردا تخصصی ۱۴۰۶ / Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility 2026 ترجمه و تلخیص ندا شفیع
مشخصات نشر	تهران: کاردیا، ۱۴۰۵.
مشخصات ظاهری	۲۶۶ص: مصور، جدول، نمودار؛ ۲۲ × ۲۹ س.م.
فروست	... مجموعه Pro levels OB/ GYN 2026.
شابک	ریال:
وضعیت فهرست نویسی	فیبا
مدیر تولید و برنامه ریزی	الیه شهدادی
یادداشت	کتاب حاضر برگرفته از کتاب " Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility, 10th. ed, 2026 اثر هیو اس. تیلور، لینی پال، امرا سلی است.
موضوع	زنان -- بیماری‌های هورمونی -- Endocrine gynecology یانسی -- Menopause یانسی -- هورمون درمانی -- Menopause-- Hormone therapy تیروئید -- بیماری‌ها -- Thyroid gland -- Diseases زنان -- بیماری‌های هورمونی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها Endocrine gynecology -- Examinations, questions, etc. یانسی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها -- Menopause -- Examinations, questions, etc. یانسی -- هورمون درمانی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها Menopause -- Hormone therapy -- Examinations, questions, etc. تیروئید -- بیماری‌ها -- آزمون‌ها و تمرین‌ها Thyroid gland -- Diseases -- Examinations, questions, etc.
شناسه افزوده	تیلور، هیو اس Taylor, Hugh S.
شناسه افزوده	پال، لینی Pal, Lubna
شناسه افزوده	سلی، امرا Seli, Emre
شناسه افزوده	اسپراف، لیون، ۱۹۳۵ - Speroff, Leon
رده بندی کنگره	RG159
رده بندی دیویی	۲/۶۱۸
شماره کتابشناسی ملی	۱۰۰۳۰۴۰۶
اطلاعات رکورد کتابشناسی	فیبا

مجموعه کاربردی، جهت مدیریت یانسی تا اختلالات تیروئید: خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون	چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار
ارتقاء و بوردا پاسخ تشریحی ویژه آزمون ارتقاء و بوردا تخصصی ۱۴۰۶	نوبت چاپ: اول ۱۴۰۵
حاضر برگرفته از کتاب " Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 2026 " است.	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۵۳۶-۲
ترجمه و تلخیص: دکتر ندا شفیع	بهاء: ریال
ناشر: انتشارات کاردیا	
صفحه آرا: رزیدنت یار - مهشید چگینی	
طراح و گرافیسیت: رزیدنت یار - مهرداد فیضی	

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

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

www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

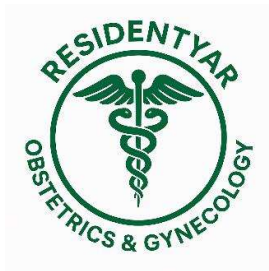


مجموعه کاربردی، جهت مدیریت یائسگی تا اختلالات تیروئید

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 ندا شفیع

متخصص زنان و زایمان

رتبه برتر مورد تخصصی ۱۴۰۲

هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی گیلان



به نام خداوند زیبایی ها

سیاس و ستایش، سزاوار پروردگاری است که کرامتش بی‌کران، رهمت‌ش بی‌پایان و راه دانش را چراغی برای تعالی انسان قرار داد؛ آن‌که به انسان آموخت، اندیشه را در جان‌ش 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. طبیب 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 بازنیستیم، در داوری به فرد تکیه کنیم و آنچه را می‌آموزیم، با امانت، دقت و شایستگی به آیندگان بسپاریم.

رزیدنت‌یار 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 سافتن پزشکی توانمندتر است.

اثر پیش رو حاصل همین نگاه است؛ تلاشی برای گردآوری و سامان‌دهی دانشی گسترده در موزه **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 رزیدنت‌یار و بررسی جمعی از اساتید، موفق به کسب رتبه **A در ارزیابی کیفی رزیدنت‌یار** 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

مرحان پورندیم



مقدمه مؤلف

به نام خداوند درمانگر جان و تن

خداوند متعال را سپاسگزاریم که توفیق همراهی و همدلی جمعی را عطا فرمود تا در همکاری با انتشارات رزیدنت‌یار، کتاب حاضر را تقدیم جامعه علمی نماییم.

این مجموعه با هدف مرور مباحث کلیدی، تقویت درک مفهومی و ارتقای آمادگی داوطلبان تدوین شده است و تلاش بر آن بوده تا نکات علمی و بالینی با دقت و بیانی روان تبیین گردد.

باشد که این گام کوچک، سهمی در اعتلای آموزش، درمان و پژوهش در این میطه تفصیصی ایفا کند. از آنجاکه هر تألیفی خالی از اشکال نمی‌باشد گروه مؤلفین بسیار مفتخر است که دریافت‌کننده انتقادات و پیشنهادات شما باشد.

با آرزوی توفیق و سربلندی برای همه همکاران گرامی

دکتر ندا شفیعی

فهرست مطالب

فصل ۲۰: محیط زیست و تولید مثل	۱۱
فصل ۲۱: پیری تولیدمثلی، نام گذاری، غدد درون ریز (اندو کرینولوژی)، نشانه شناسی و پیامدها	۴۳
فصل ۲۲: مدیریت علائم یائسگی	۱۱۳
سؤالات و پاسخنامه فصل ۲۲	۱۸۷
فصل ۲۳: پوکی استخوان: شیوع، عوامل خطر، و مدیریت	۲۰۹



مقدمه

توجه عمومی به مشکل آلودگی محیط زیست توسط مواد شیمیایی سمی و اثرات مخرب بالقوه آن‌ها بر حیات وحش، برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۶۰ میلادی در کتابی از راشل کارسون با عنوان «بهار خاموش» جلب شد. این کتاب کاهش تعداد پرندگان و سایر حیوانات را به دلیل نارسایی در تولید مثل ناشی از آفت‌کش‌ها و سایر مواد شیمیایی سمی توصیف کرد. از آن زمان، توجه علمی و عمومی بیشتری به کشف و درک اثرات آلاینده‌های زیست‌محیطی و فعالیت‌های انسانی بر سلامت و حیات وحش اختصاص یافته است.

تعیین چنین ارتباطاتی همواره چالش‌برانگیز بوده است، زیرا بیشتر اثرات نامطلوب مواد سمی یا مزمن و طولانی‌مدت هستند، یا در حالت دیگر بر رشد جنین تأثیر می‌گذارند و تنها در نسل‌های بعدی آشکار می‌شوند. جای تعجب نیست که مستقیم‌ترین شواهد برای اثبات روابط علت و معلولی برخی مواد شیمیایی خاص، در نتیجه چندین فاجعه در مقیاس بزرگ و نشت عظیم مواد شیمیایی به دست آمد؛ حوادثی که منجر به مواجهه با حجم بالایی از مواد شیمیایی سمی همراه با پیامدهای سلامتی فوری و طولانی‌مدت شدند.

نمونه‌هایی از این بلاها عبارتند از: انفجاری در ایتالیا که منجر به مواجهه با دی‌اکسین و مسمومیت شد، مسمومیت دسته‌جمعی با بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه (PCBs) در ژاپن، مواجهه با دی‌بنزوفوران‌های پلی‌کلرینه در تایوان، و آلودگی روغن با آفت‌کش ارگانوفسفره مونوکروتوفوس در هند. تمامی این موارد باعث بروز بیماری‌های شدید و مرگ‌ومیر در میان بسیاری از ساکنانی شد که در معرض این مواد قرار گرفته بودند.

سایر رویدادهای بالینی ویرانگری که مواد شیمیایی سمی را به اثرات مخرب بر سلامت تولید مثل مرتبط کردند، استفاده از تالیدومید و دی‌اتیل‌استیل‌بسترول (DES) در زنان باردار بود که به ترتیب برای کمک به تسکین حالت تهوع و کاهش خطر سقط جنین استفاده می‌شدند. پس از تولد چندین نوزاد با ناهنجاری‌های شدید از زنانی که در معرض تالیدومید قرار گرفته بودند، مشخص شد که برخی مواد شیمیایی می‌توانند از جفت عبور کرده و برای جنین در حال رشد سمی باشند. ارتباط بین DES و ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی در زنانی که در دوران جنینی (درون رحم) در معرض آن قرار گرفته بودند، نقش اختلال در غدد درون‌ریز را بیشتر تأیید کرد؛ اگرچه این ارتباط به دلیل تأخیر طولانی بین زمان مواجهه و بروز اثر، کمتر مشهود بود.

هدف این فصل افزایش آگاهی در مورد شایع‌ترین عوامل محیطی مضر و اثرات آن‌ها بر سیستم‌های تولید مثل زنان و مردان است. ما این عوامل محیطی را در رابطه با تشخیص و مدیریت مسائل مربوط به سلامت باروری، و همچنین راهکارهایی برای جلوگیری از اثرات مخرب آن‌ها بررسی می‌کنیم.

در سال ۱۹۹۶، کمیسیون اروپا مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز (EDs) را این‌گونه تعریف کرد: «یک ماده خارجی که باعث ایجاد اثرات نامطلوب بر سلامتی در یک ارگانیسم سالم، یا فرزندان آن، یا یک جمعیت می‌شود و این اثرات ثانویه ناشی از تغییرات در عملکرد غدد درون‌ریز است.» این مواد شیمیایی ممکن است به شکل‌های گازی، مایع و جامد، و همچنین به شکل



آلاینده‌های رادیواکتیو یا الکترومغناطیسی باشند. مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز را می‌توان به روش‌های مختلفی طبقه‌بندی کرد، از جمله بر اساس ساختار، خواص شیمیایی مشترک، منبع، پایداری محیطی و سرعت تجزیه. برخی از این مواد نیمه‌عمر کوتاهی دارند، اما برخی دیگر در محیط زیست باقی می‌مانند، با غلظت‌های بالا در غذا تجمع می‌یابند و می‌توانند از طریق جفت به جنین در حال رشد یا از طریق شیر مادر به نوزاد تازه متولد شده منتقل شوند.

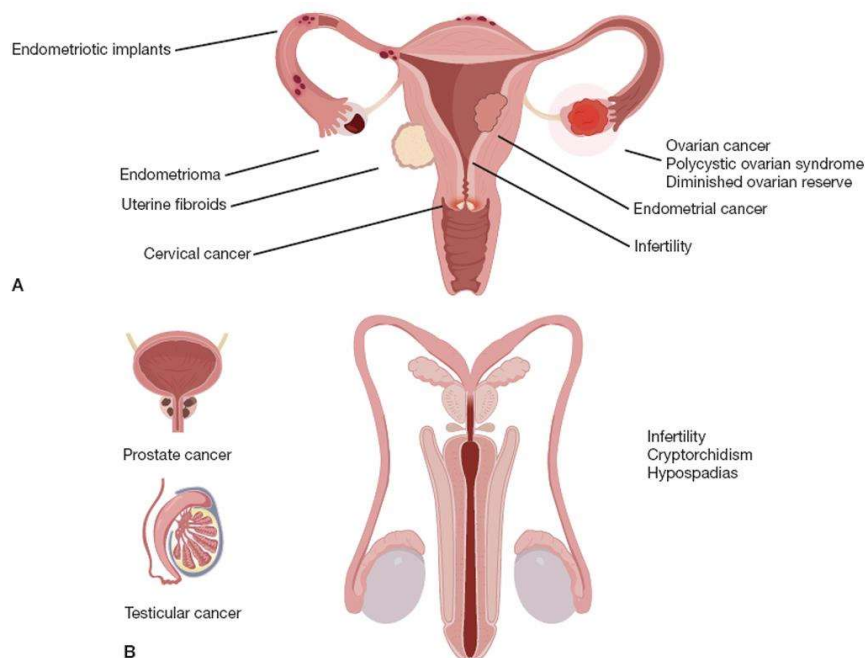
افراد ممکن است از طریق چندین مسیر با مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز یا مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز (EDCs) در تماس قرار گیرند؛ از جمله مصرف آب و غذا، جذب از طریق پوست، استنشاق، یا انتقال از مادر به جنین از طریق جفت یا از مادر به نوزاد از طریق شیر مادر. این مواد ممکن است اثرات خود را در سطوح مختلفی اعمال کنند، از جمله تداخل در سنتز (ساخت) هورمون‌ها، انتقال به بافت‌های هدف، مسدود کردن اتصال هورمون به گیرنده، تقلید از عملکرد هورمونی، یا تغییر در متابولیسم هورمون. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک، از جمله متیلاسیون DNA، تغییرات هیستون و بیان میکرو RNA، ممکن است مسیرهایی باشند که از طریق آن‌ها عوامل مختل‌کننده غدد درون‌ریز اثرات ماندگاری بسیار فراتر از زمان مواجهه اولیه بر جای می‌گذارند.

مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز به طور روزمره در پیرامون ما وجود دارند و می‌توانند از منابع طبیعی و همچنین فعالیت‌های انسانی منشأ بگیرند. سیستم غدد درون‌ریز به گونه‌ای تکامل یافته است که تعاملات هورمون-گیرنده بسیار اختصاصی داشته باشد؛ این ویژگی برای جلوگیری از تداخل عوامل محیطی شکل گرفته است. طی ۱۰۰ سال گذشته، ما هزاران ماده شیمیایی را به محیط زیست اضافه کرده‌ایم؛ زمان بسیار کوتاهی که برای سازگاری تکاملی اصلاً کافی نیست. بنابراین جای تعجب نیست که برخی از این مواد، تنها بر حسب تصادف، ممکن است عملکرد هورمون‌ها را مختل کنند. بیش از ۸۰۰ ماده شیمیایی شناخته شده‌اند یا مشکوک هستند که با عملکرد طبیعی هورمون‌ها تداخل دارند. بسیاری از این مواد شیمیایی با بیماری‌های خاص غدد درون‌ریز یا اختلالات مرتبط با آن پیوند خورده‌اند. با این حال، علی‌رغم تحقیقات گسترده، هنوز شکاف‌های قابل توجهی در درک کامل اثرات فوری و طولانی‌مدت مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز (ED) وجود دارد.

اثرات مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز ممکن است بسته به زمان و میزان مواجهه (قرار گرفتن در معرض آن‌ها) متفاوت باشد. کاملاً به اثبات رسیده است که قرار گرفتن در معرض برخی مواد محیطی در طول دوره‌های بحرانی رشد و تکامل، به‌ویژه مواجهه درون رحمی (دوران جنینی) و اوایل پس از تولد، می‌تواند به افزایش خطر بروز مشکلات سلامتی در آینده منجر شود. بسیاری از این مواد شیمیایی در محصولات مراقبت شخصی پرکاربرد، پوشش‌های درون ظروف نگهداری غذا، آفت‌کش‌ها، اسباب‌بازی‌ها، زباله‌های الکترونیکی دور ریخته شده، مواد بهسازی منسوجات (پارچه‌ها)، هوا و خاک یافت می‌شوند.

عوامل محیطی همچنین شامل آب و هوا، دما، تغییرات فصلی، تشعشعات (پرتوها)، آلاینده‌ها، شرایط محیط کار، تغذیه و مواد سمی نظیر الکل، تنباکو و داروها می‌شوند. این آلاینده‌ها از طریق تجارت، غذا، باد و آب از مرزها عبور می‌کنند. مواجهه با این آلاینده‌ها در طول مراحل بحرانی - از جمله دوران جنینی، نوزادی، نوجوانی، یا حتی در مرحله بزرگسالی - می‌تواند به بروز اثراتی بر تولید مثل و سایر جنبه‌های سلامتی منجر شود که به طور بالقوه نسل‌های آینده را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد.

برخلاف داروها، بیشتر مواد شیمیایی تحت ارزیابی‌های دقیق و سخت‌گیرانه برای تعیین میزان مضراتشان قرار نمی‌گیرند و به ندرت به عنوان خطرات جدی برای سلامتی شناخته شده یا با آن‌ها به این شکل برخورد می‌شود. بسیاری از موادی که هرگز به عنوان مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز (EDCs) دسته‌بندی نشده‌اند، اکنون گمان می‌رود رفتار مشابهی داشته باشند. این مواد با تداخل در مسیرهای پیام‌رسانی هورمونی، فعالیت مخرب خود را خواه به صورت فردی و خواه به عنوان بخشی از یک ترکیب شیمیایی نشان می‌دهند. آن‌ها اثرات خود را با اتصال به گیرنده‌های سلولی اعمال می‌کنند و به عنوان آنتاگونیست یا آگونیست (به ترتیب با مهار کردن یا تحریک کردن گیرنده‌ها) عمل می‌کنند. علاوه بر این، آن‌ها مسیرهای آنزیمی را مختل کرده، اثرات پرو-اکسیداتیو (محرک استرس اکسیداتیو) القا می‌کنند و باعث تغییرات اپی‌ژنتیک و حتی تغییرات بین‌نسلی (منتقل‌شونده به نسل‌های بعد) می‌شوند. مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباطات کمی منفی بین سطوح شناسایی‌شده EDCs (مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز) و تولید مثل انسان را هم برای زنان و هم برای مردان نشان داده‌اند (شکل ۲۰،۱).



شکل ۲۰،۱:

A. پیامدهای بالقوه مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز بر سلامت باروری زنان :

- ایمپلنت‌های آندومتریوز
- آندومتریوما (کیست شکلاتی تخمدان)
- فیبروم‌های رحمی
- سرطان دهانه رحم

- سرطان تخمدان
- سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)
- کاهش ذخیره تخمدان
- سرطان آندومتر (رحم)
- ناباروری

B. پیامدهای بالقوه مواد شیمیایی مختل کننده غدد درون ریز بر سلامت باروری مردان :

- سرطان پروستات
- سرطان بیضه
- ناباروری
- کریپتورکیدیسم (نهان بیضگی یا پایین نیامدن بیضه‌ها)
- هیپوسپادیاس (نقص مادرزادی در مجرای ادرار)

عوامل محیطی مؤثر بر باروری

آلودگی در سراسر جهان گسترده و شدید است. منابع آب، مناطق ساحلی و اقیانوس‌ها توسط رواناب‌های کشاورزی، فاضلاب و زباله‌های صنعتی آلوده شده‌اند. به طور مشابه، تجمع عظیم زباله‌های پلاستیکی در حال آسیب رساندن به حیات دریایی است. در خشکی، فلزات سنگین و مواد شیمیایی آلی اکوسیستم‌ها را آلوده می‌کنند و در نهایت در محصولات کشاورزی انباشته می‌شوند، در حالی که سرفه‌های آب زیرزمینی (سرفه‌های آبدار) به طور قابل توجهی توسط تخلیه تصفیه نشده پساب‌های صنعتی آلوده می‌شوند.

آلودگی هوا به یک معضل جهانی تبدیل شده است، زیرا ذرات معلق مضر فواصل بسیار زیادی را طی می‌کنند و منجر به کیفیت پایین هوا حتی در مناطقی بسیار دورتر از شهرهای صنعتی می‌شوند. در میان اثرات متعدد، نشان داده شده است که آلودگی محیط زیست باروری را مختل می‌کند. آلاینده‌هایی که به سیستم تولید مثل آسیب می‌رسانند یا تعادل هورمونی را به هم می‌زنند، به طور اجتناب‌ناپذیری ظرفیت تولید مثل را دچار آسیب می‌کنند.

هنگامی که اصطلاح «مختل کننده غدد درون ریز» برای اولین بار در سال ۱۹۹۱ معرفی شد، تمرکز اصلی بر اثرات استروژنی مواد شیمیایی آلوده کننده محیط زیست بود. مواد شیمیایی مختل کننده غدد درون ریز (EDCs) در ابتدا با عنوان زنو-استروژن‌ها (xenoestrogens) شناخته می‌شدند. مشخص شد که ترکیبات متعددی - از جمله پلاستیک‌سازها (بیسفنول‌ها، فتالات‌ها)، آفت کش‌ها، پارابن‌ها، مواد شیمیایی صنعتی و محصولات جانبی آن‌ها) مانند بازدارنده‌های شعله بروم، PCBs، دی اکسین‌ها (عوامل ضدباکتری (تری کلوزان)، مواد پرفلوروشیمیایی، فلزات سنگین (کادمیوم، سرب، جیوه، آرسنیک) و داروها - (DES) دارای اثرات استروژنی، ضد استروژنی و ضد آندروژنی هستند. این مواد از طریق اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (غدد جنسی) و بروز پاتولوژی‌های سیستم تولید مثل، از جمله (اما نه محدود به) سندرم تخمدان پلی کیستیک

(PCOS)، کاهش ذخیره تخمدان (DOR)، آندومتریوز و فیبروم‌های رحمی، منجر به مسمومیت سیستم تولید مثل و کاهش باروری در زنان و مردان می‌شوند.

این مواد (EDCs) بسیار متنوع هستند و می‌توانند به عنوان مواد طبیعی یا مصنوعی دسته‌بندی شوند، یا بر اساس منشأ خود طبقه‌بندی گردند. مکانیسم اثر آن‌ها بسته به غلظت و همچنین مرحله رشد بافت تحت تأثیر، متفاوت است. این مواد می‌توانند با اختلال در سنتز طبیعی، ترشح، انتقال و تجزیه هورمون‌ها، بر هموستاز (تعادل درونی بدن)، عملکردهای تولید مثلی و فرآیندهای رشد و تکامل تأثیر بگذارند. با پیشرفت صنعتی شدن، مواجهه انسان با مواد شیمیایی محیطی مختلف افزایش یافته است (جدول ۲۰، ۱).

جدول ۲۰، ۱: خلاصه‌ای از عوامل محیطی و اثرات آن‌ها بر سلامت تولید مثل زنان و مردان

عامل محیطی	مثال‌ها	مکانیسم اثر	اثرات بر تولید مثل
مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز (EDCs)	BPA، فتالات‌ها، PCBs، دی‌اکسین‌ها، آفت‌کش‌ها و پارابن‌ها	تداخل در سنتز هورمون‌ها، اتصال به گیرنده‌ها و متابولیسم؛ تغییرات اپی‌ژنتیک	اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد، ناباروری، اختلالات زنان (مانند PCOS)، آندومتریوز، فیبروم‌های رحمی، کاهش کیفیت اسپرم
فلزات سنگین	سرب، جیوه و کادمیوم	استرس اکسیداتیو، اختلال آنزیمی، و تداخل هورمونی	کاهش کیفیت اسپرم، اختلال در عملکرد تخمدان، نارسایی زودرس تخمدان (POI)، و سمیت تکاملی در دوران جنینی
آلودگی هوا	ذرات معلق PM _{2.5} ، PM ₁₀ ، دی‌اکسید گوگرد (SO ₂)، ازن و هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای (PAHs)	التهاب سیستمیک، استرس اکسیداتیو، و اختلال غدد درون‌ریز	کاهش ذخیره تخمدان، کاهش نرخ موفقیت IVF، افزایش نرخ سقط جنین و مرده‌زایی، و همچنین پیامدهای نامطلوب بارداری
عوامل تغذیه‌ای	چاقی، کمبود ویتامین D، و عادات غذایی نامناسب	عدم تعادل هورمونی و تغییرات اپی‌ژنتیک	ناباروری، پیامدهای ضعیف بارداری، افزایش خطر عوارض بارداری
تشعشعات (پرتوها)	یونیزه‌کننده (اشعه ایکس، اشعه گاما) و غیر یونیزه‌کننده (تلفن همراه، وای‌فای)	آسیب به DNA و استرس اکسیداتیو	سقط جنین، ناهنجاری‌های جنینی، اختلال در گامتوژنز (تولید سلول‌های جنسی)، افزایش خطر سقط، و همچنین اثرات رفتاری و رشد عصبی
تغییرات اقلیمی و آتش‌سوزی‌های جنگلی	گرمايش زمین و دود ناشی از آتش‌سوزی‌های جنگلی	اختلال هورمونی، آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده) سلول‌های زایا، و تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)	کاهش کیفیت اسپرم و تخمک، از دست دادن بارداری (سقط)، و ناهنجاری‌های تکاملی در فرزندان
دود تنباکو	نیکوتین، بنزن، و فلزات سنگین	آسیب به DNA، استرس اکسیداتیو، و اختلال هورمونی	پیری تسریع‌شده تخمدان، کاهش تعداد و تحرک اسپرم، و همچنین یائسگی زودرس

اختصارات جدول:

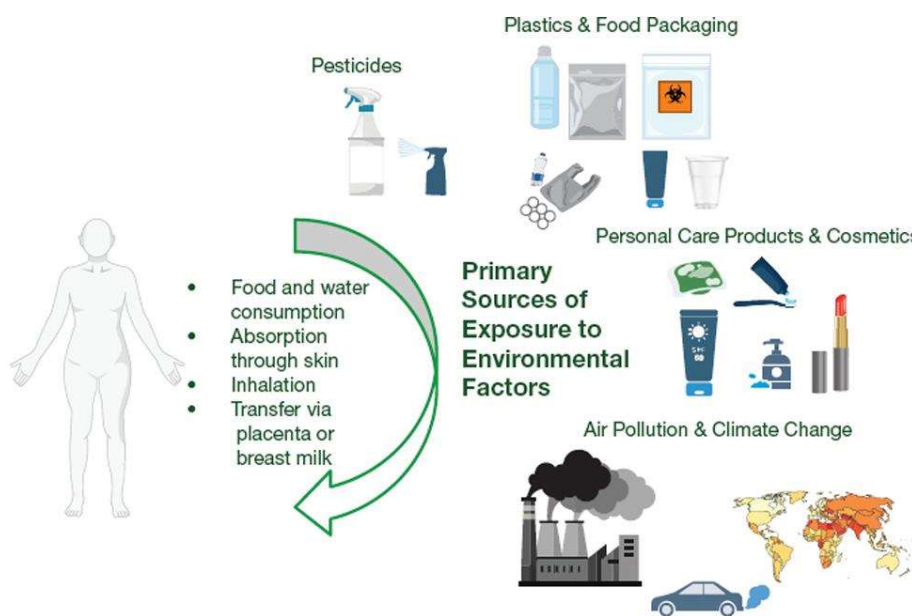
BPA: بیسفنول A
IVF: لقاح آزمایشگاهی
PAH: هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای
PCB: بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه
PCOS: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک
PM: ذرات معلق
POI: نارسایی زودرس تخمدان
ROS: گونه‌های فعال اکسیژن
SO₂: دی‌اکسید گوگرد

مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز (EDCs)

EDCها و تولید مثل

از آنجایی که رشد و عملکرد دستگاه تولید مثل انسان عمدتاً توسط مکانیسم‌های هورمونی کنترل می‌شود، جای تعجب نیست که این سیستم یکی از آسیب‌پذیرترین بخش‌های بدن در برابر اثرات EDها (مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز) باشد. بسیاری از EDهای رایج، از طریق تغییر در عملکرد طبیعی هورمون‌های جنسی و تأثیر بر فرآیندهای مهمی نظیر رشد اندام‌های جنسی داخلی و خارجی، بلوغ، تعیین هویت جنسی، بارداری و یائسگی، سیستم‌های تولید مثل مردان و زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

استفاده از بسیاری از EDها دهه‌ها پیش ممنوع شده است؛ با این حال، به دلیل ماهیت پایدار و پتانسیل تجمع زیستی آنها در محیط زیست و چربی بدن، این مواد همچنان تهدیدی جدی برای سلامت انسان و حیات وحش محسوب می‌شوند (شکل ۲۰،۲).



شکل ۲۰،۲: منابع اصلی مواجهه با عوامل محیطی و راه‌های انتقال آن‌ها در زنان.

- منابع اصلی تماس با عوامل محیطی: پلاستیک‌ها و بسته‌بندی مواد غذایی، آفت‌کش‌ها، محصولات مراقبت شخصی و لوازم آرایشی، آلودگی هوا و تغییرات اقلیمی.
- راه‌های انتقال: مصرف آب و غذا، جذب از طریق پوست، استنشاق، و انتقال از طریق جفت یا شیر مادر.

اثرات برخی از EDC های منتخب بر سیستم تولید مثل

دی‌اتیل‌استیل‌بسترول (DES)

دی‌اتیل‌استیل‌بسترول (DES) یک استروژن مصنوعی قوی است که در دهه‌های ۱۹۴۰ تا ۱۹۷۰ میلادی به طور گسترده برای جلوگیری از سقط جنین و عوارض بارداری استفاده می‌شد؛ تخمین زده می‌شود که حدود ۱۰ میلیون زن باردار و فرزندان‌شان در معرض این دارو قرار گرفته‌اند. یک مطالعه در سال ۱۹۵۳ ثابت کرد که DES بی‌اثر است؛ با این حال، استفاده از آن تا اوایل دهه ۱۹۷۰ همچنان ادامه یافت.

علاوه بر این، قرار گرفتن در معرض این دارو در دوران جنینی (داخل رحم)، بعدها با شکل نادری از سرطان واژن (آدنوکارسینوم سلول شفاف) در زنانی که به عنوان جنین با آن مواجهه داشتند، مرتبط دانسته شد. همچنین ارتباط آن با ناهنجاری‌ها و اختلالات دستگاه تناسلی از جمله سقط جنین، زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد و بارداری خارج رحمی به اثبات رسید. اگرچه DES در ابتدا به عنوان یک استروژن قوی خوراکی تولید شد، اما به وضوح پتانسیل مخرب هورمون‌های خارجی (آگزوژن) را نشان می‌دهد؛ این هورمون‌ها همیشه طبق پیش‌بینی‌ها عمل نمی‌کنند و ممکن است اثرات تکاملی پنهانی داشته

باشند که تنها در مراحل بعدی زندگی خود را نشان می‌دهند. داروی DES اثرات مخرب متعددی بر سلامت باروری زنان و مردان دارد :

- مکانیسم اثر DES: از طریق فعال‌سازی گیرنده هسته‌ای آلفا استروژن (ER) دارای خواص استروژنی است. این ماده همچنین قادر است مسیرهای غیرژنومی با واسطه استروژن را از طریق فعال کردن پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن (MAPK) و مسیر PI3K فعال کند و باعث فسفوریلاسیون ERK می‌شود.
 - اثرات اپی‌ژنتیک DES: اثرات اپی‌ژنتیک قابل‌توجهی از طریق هایپرمتیلاسیون (متیلاسیون بیش از حد) ژن HOXA10 و سایر ژن‌هایی دارد که نقش کلیدی در رشد دستگاه تناسلی ایفا می‌کنند. تغییر در برنامه‌ریزی ژن‌های تکاملی، در بروز هیپرپلازی (رشد بیش از حد سلول‌ها) و نئوپلازی (تشکیل تومور) رحم در مراحل بعدی زندگی موش‌هایی که پیش از تولد در معرض این ماده بوده‌اند، نقش داشته است.
 - اثرات در زنان: مواجهه پیش از تولد با DES با ایجاد فیبروم‌های رحمی و آندومتریوز در زنان بزرگسال مرتبط است. دخترانی که در معرض DES قرار گرفته‌اند اکنون در حال عبور از سنین میان‌سالی هستند و اخیراً مشخص شده است که در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان سینه قرار دارند.
 - اثرات بین‌نسلی: قرار گرفتن در معرض اختلالات غدد درون‌ریز پیش از تولد، می‌تواند بروز بیماری‌ها را در تمام مراحل زندگی افزایش دهد. حتی اثرات نسل دوم و سوم، مانند بی‌نظمی‌های قاعدگی و سرطان تخمدان، در نوه‌های دختر مواجهه‌یافته با DES نیز گزارش شده است.
 - اثرات در مردان: تنها فرزندان دختر نیستند که تحت تأثیر قرار می‌گیرند؛ پسرانی که در معرض DES بوده‌اند نیز از طیف گسترده‌ای از اختلالات دستگاه تناسلی رنج می‌برند. نشان داده شده است که DES در مردان اثرات مخرب گسترده‌ای اعمال می‌کند، از جمله عقیمی، کریپتورکیدیسم (نهان‌بیضگی یا پایین نیامدن بیضه‌ها)، کاهش وزن بیضه، اتساع و رشد بیش از حد شبکه بیضه (Rete testis)، ناهنجاری‌های کیسه منی (وزیکول سمینال)، پروستات، مجرای اپیدیدیم و مجرای دفران، و ناهنجاری‌هایی در عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز.
- استفاده از داروی DES اکنون در دوران بارداری ممنوع است؛ با این حال، اثرات بین‌نسلی و طولانی‌مدت آن همچنان در حال آشکار شدن است.

بیسفنول آ (BPA)

بیسفنول آ (BPA) برای اولین بار در سال ۱۸۹۱ سنتز شد و از آن زمان تاکنون به طور گسترده در طیف وسیعی از صنایع تولید پلاستیک، از جمله بسته‌بندی مواد غذایی و اسباب‌بازی‌ها، استفاده شده است. پلیمرهای BPA به محصولات پلاستیکی

استحکام می‌بخشند و اغلب در ظروف و دستگاه‌های پلاستیکی سخت مورد استفاده قرار می‌گیرند. سال‌ها پس از کشف آن، خواص استروژنی این ماده شناسایی شد که باعث شد از اوایل دهه ۱۹۸۰، BPA توسط برخی آژانس‌های ایالات متحده و سایر کشورها به عنوان یک ماده شیمیایی نگران‌کننده بالقوه معرفی شود. BPA تقریباً در تمام غذاهای کنسرو شده و بسته‌بندی شده یافت می‌شود که همین امر مواجهه با آن را فراگیر و همه‌جا حاضر کرده است.

ماده BPA نیمه‌عمر کوتاهی دارد (۴ تا ۵ ساعت)، اما با دستکاری بیش از حد، فرسودگی یا اعمال حرارت، به راحتی به داخل غذا یا نوشیدنی نشت می‌کند. آژانس حفاظت از محیط زیست ایالات متحده (EPA) گزارش می‌دهد که انتشار سالانه فعلی BPA در محیط زیست از یک میلیون پوند فراتر می‌رود. در حال حاضر، سطح ایمنی BPA از نظر آژانس حفاظت محیط زیست آمریکا ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم در روز تعیین شده است، در حالی که میزان دریافت روزانه موقت قابل تحمل از نظر سازمان ایمنی غذای اروپا اخیراً به ۴ میکروگرم بر کیلوگرم در روز کاهش یافته است.

بیسفنول آ (BPA) به طور گسترده در تولید پلاستیک‌های پلی‌کربنات، رزین‌های فنولیک و رزین‌های اپوکسی استفاده می‌شود. این ماده شیمیایی در ساخت اقلام مصرفی متعددی از جمله لوازم الکترونیکی خانگی، تجهیزات پزشکی و دندانپزشکی، ظروف نوشیدنی، ابزار آشپزخانه، محصولات نگهداری آب و غذا، مواد کاغذی و پوشش داخلی بیشتر غذاهای کنسرو شده نقش اساسی دارد. تولید و دفع گسترده این کالاها منجر به آلودگی قابل توجه محیط زیست با BPA شده است. انسان‌ها هم از طریق رژیم غذایی و هم از طریق مسیرهای غیرغذایی مانند جذب پوستی و استنشاق با BPA مواجه می‌شوند.

این ماده در سرم خون انسان، ادرار، خون بند ناف، مایع آمنیوتیک و بافت جفت یافت شده است. مقداری از BPA که توسط انسان جذب می‌شود، از طریق گلوکوکورونیداسیون کبدی (نوعی فرآیند پاکسازی در کبد) با نیمه‌عمری در حدود ۶ ساعت پردازش شده و در عرض ۲۴ ساعت از طریق ادرار دفع می‌گردد. با وجود متابولیسم سریع، BPA می‌تواند برای مدت طولانی در بافت‌ها باقی بماند و چرخه‌ای از اتصال و جداسازی (Conjugation and deconjugation) را طی کند. در نتیجه، دفع بخشی از BPA از بدن به تعویق می‌افتد. با این حال، مواجهه تقریباً مداوم با BPA در زندگی روزمره ما، مکانیسم و دلیل اصلی پایداری ماندن سطوح این ماده در بافت‌ها و مایعات بدن انسان است.

بیسفنول آ (BPA) اثرات خود را در سطوح مختلف و از طریق طیف وسیعی از مکانیسم‌ها اعمال می‌کند. این ماده به عنوان یک زنو-استروژن عمل کرده و خواص هورمون‌مانندی را نشان می‌دهد که رفتار استروژن را تقلید می‌کند. این امر به دلیل شباهت گروه‌های فنول در هر دو ماده BPA و استرادیول (E2) است که به این ترکیب مصنوعی اجازه می‌دهد مسیرهای استروژنی را فعال کند.

بیسفنول آ نه تنها به عنوان یک تعدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن (SERM) عمل می‌کند، بلکه به عنوان یک آگونیست نسبی (جزئی) برای گیرنده استروژن (ER) نیز عمل کرده و به هر دو گیرنده هسته‌ای ER α - ER β متصل می‌شود. در سطوح بالا، این ماده می‌تواند به گیرنده آندروژن (AR) متصل شده و به عنوان یک آنتاگونیست (مهارکننده) عمل کند. در واقع، BPA به عنوان یک آگونیست ضعیف ER عمل کرده و دارای خواص ضدآندروژنی است. همچنین نشان داده شده است که بیان گیرنده پروژسترون را نیز تغییر می‌دهد.

ماده BPA با فعال کردن آبشارهای پیام‌رسانی $ER\alpha$ و $ER\beta$ مرتبط با غشاء (از طریق مسیرهای $PI3K-pAkt$ ، $MAPK-pErk$ و $GPER-pErk$)، در مسیرهای غیرژنومی با واسطه ER تداخل ایجاد می‌کند. این ماده همچنین عملکرد هورمون تیروئید را از طریق مهار (آنتاگونیسم) گیرنده آن تغییر داده و در پیام‌رسانی کلسیم اختلال ایجاد می‌کند. نشان داده شده است که این ماده باعث القای سایتوکین‌ها و کموکین‌های پیش‌التهابی و همچنین ایجاد ضایعات نئوپلاستیک (توموری) اولیه در بافت‌های سینه (پستان) می‌شود. علاوه بر این، بیسفنول آ می‌تواند پروفایل بیان میکروRNAها را در سلول‌ها تغییر دهد. در نهایت، شاید نگران‌کننده‌ترین پیامد مواجهه با BPA در دوران بارداری باشد؛ زمانی که این ماده اثر اپی‌ژنتیک قدرتمندی اعمال می‌کند. مشخص شده است که BPA از طریق تغییر در متیلاسیون DNA دارای اثرات اپی‌ژنتیک بین‌نسلی است که منجر به برنامه‌ریزی تکاملی (رشد و نمو) نامناسب در جنین می‌شود.

اثرات اپی‌ژنتیک BPA یک پارادوکس (تناقض) مهم در مورد زنو-استروژن‌ها را توضیح می‌دهد. بیشتر زنو-استروژن‌ها به عنوان استروژن‌های ضعیف در نظر گرفته می‌شوند، زیرا تنها در غلظت‌های بسیار بالا اثرات $E2$ (استرادیول) را تقلید می‌کنند. اما چگونه این مواد می‌توانند در غلظت‌های بسیار پایینی که معمولاً پس از مواجهه انسان (به‌ویژه در دوران بارداری) دیده می‌شود، تا این حد مخرب باشند؟

پاسخ در توانایی آن‌ها برای تعامل با گیرنده استروژن (ER) در ظرفیتی متفاوت از $E2$ نهفته است. آن‌ها استروژن‌های جنینی را تقلید کرده یا عملکرد آن‌ها را مسدود می‌کنند. استروژن‌های جنینی نقش فیزیولوژیکی بسیار مهمی در برنامه‌ریزی تکاملی ایفا می‌کنند. به عنوان مثال، استریول ($E3$) قابلیت‌های برنامه‌ریزی اپی‌ژنتیک فوق‌العاده‌ای دارد؛ به طوری که به طور انتخابی ژن‌های متعددی را در دستگاه تناسلی و سایر اندام‌ها متیله می‌کند.

ماده $E3$ یک استروژن ضعیف است و مشابه BPA و سایر زنو-استروژن‌ها، اثرات استروژن‌مانند کلاسیکی در بزرگسالان یا روی بافت رحم ایجاد نمی‌کند، مگر در دوزهای بسیار بالا. با این حال، $E3$ با وجود اینکه یک استروژن ضعیف در نظر گرفته می‌شود، تغییرات اپی‌ژنتیک را به خوبی القا می‌کند. مکانیسم مولکولی این اثر، پارادوکس مذکور را به روشنی توضیح می‌دهد. ماده $E3$ و چندین زنو-استروژن به گیرنده استروژن (ER) متصل می‌شوند و یک تغییر شکل فضایی (کانفورماسیون) منحصربه‌فرد در آن القا می‌کنند. این تغییر شکل (که متفاوت از ساختاری است که توسط اتصال $E2$ ایجاد می‌شود) به مولکول‌های برنامه‌ریزی اپی‌ژنتیک - یعنی همان مولکول‌هایی که DNA را متیله کرده و هیستون‌ها را تغییر می‌دهند - اجازه اتصال و فعالیت می‌دهد.

استریول ($E3$) و زنو-استروژن‌ها این تغییر شکل را روی گیرنده استروژن (ER) حتی در دوزهای پایین نیز القا می‌کنند؛ در حالی که وقتی محققان به دنبال اثرات کلاسیک مشابه با استرادیول ($E2$) بودند، تأثیر بسیار کمی از $E3$ یا زنو-استروژن‌ها مشاهده شد. بسیاری از زنو-استروژن‌ها اثرات طولانی‌مدت خود را بر برنامه‌ریزی تکاملی (رشد و نمو) در دوران بارداری، بیشتر از طریق تداخل در عملکرد $E3$ نشان می‌دهند تا اینکه بخواهند مانند $E2$ عمل کنند.