

باغچه خندا

طبابت همر است،
همر با مکی قلب و اندیشه



سرشناسه	جهانگرد شونقاری، سمیرا، ۱۳۶۷-
عنوان و نام پدیدآور	فیزیولوژی و اختلالات قاعدگی: خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بوردا تا سال ۱۴۰۴ با پاسخ تشریحی ویژه آزمون ارتقاء و بوردا تخصصی ۱۴۰۵ / Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility ترجمه و تلخیص سمیرا جهانگرد شونقاری؛ پاسخدهی به سوالات سحر حسینی، زهرا حاج محمدحسینی
مشخصات نشر	تهران: کاردیا، ۱۴۰۵.
مشخصات ظاهری	۲۳۸ ص.: مصور، جدول، نمودار؛ ۲۹×۲۲ س.م.
شابک	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۴۴۶-۴
مدیر تولید و برنامه ریزی	الهه شهدادی
وضعیت فهرست نویسی	فیبا
یادداشت	کتاب حاضر برگرفته از کتاب " Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility, 9th. ed, 2020 اثر هیو اس. تیلور، لبنی پال، امرا سلی است.
موضوع	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.
شناسه افزوده	تیلور، هیو اس. Taylor, Hugh S.
شناسه افزوده	پال، لبنی Pal, Lubna
شناسه افزوده	سلی، امرا Seli, Emre
شناسه افزوده	اسیراف، لیون، ۱۹۳۵ - م.
شناسه افزوده	Speroff, Leon
رده بندی کنگره	RG۱۶۱
رده بندی دیویی	۱۷۲/۶۱۸
شماره کتابشناسی ملی	۱۰۰۳۵۲۴۰
اطلاعات رکورد کتابشناسی	فیبا

فیزیولوژی و اختلالات قاعدگی - خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بوردا تا سال ۱۴۰۴ با پاسخ تشریحی	چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار
ویژه آزمون ارتقاء و بوردا تخصصی ۱۴۰۵ Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 2020	نوبت چاپ: اول ۱۴۰۵
ترجمه و تلخیص: سمیرا جهانگرد شونقاری؛ پاسخدهی به سوالات ۱۴۰۴ سحر حسینی، زهرا حاج محمد حسینی	تیراژ: ۱۰۰ نسخه
ناشر: انتشارات کاردیا	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۴۴۶-۴
صفحه آرا: رزیدنت یار - مهشید چگینی	بهاء:
طراح و گرافیسیت: رزیدنت یار - مهرداد فیضی	ریال

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

شماره تماس: ۰۲۱-۶۶۴۱۹۵۲۰، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۰۸، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۱۶، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۱۷، شماره تماس ویژه: ۰۲۱-۹۱۰۹۵۹۶۷

www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

فیزیولوژی و اختلالات قاعدگی

مجموعه
PRO LEVELS
OB/GYN 2025

خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بورده تخصصی تا سال ۱۴۰۴ با پاسخ

تشریحی ویژه آزمون ارتقاء و بورده تخصصی ۱۴۰۵

Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility/2020



ترجمه و تلخیص

دکتر سمیرا جهانگرد شونقاری

رتبه برتر بورده تخصصی ۱۳۹۹ کشور

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

پاسخدهی به سوالات ۱۴۰۴

دکتر سحر حسینی

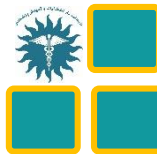
رتبه ۳ بورده تخصصی ۱۴۰۲

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر زهرا حاج محمد حسینی

رتبه برتر بورده تخصصی ۱۴۰۲

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی اراک



سپاس و ستایش شایستهٔ پروردگاری که کرامتش نامحدود و رمتش بی‌پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان رفعت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم خود و رسم خطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

فدایا از شاگردان درگاهت و محققان جویان راهت قرارم ده و یاری‌ام کن تا در آموختن نلغزم و آنچه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت‌یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آخرین پیشرفت‌های آموزشی در میطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۸ سال گذشته از منظر متخصصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین خود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به محتوی بسیار غنی در مبحث زنان و زایمان گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان‌سازی توسط مؤلف محترم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت (رزیدنت‌یار با جمعی از اساتید رتبه A را به خود اختصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مباحث پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پورندیم



مقدمه مؤلف

سر ارادت ما و آستان حضرت دوست
که هر چه بر سر ما می‌رود ارادت اوست
نظیر دوست ندیدم اگر چه از مه و مهر
نهادم آینه‌ها در مقابل رخ دوست

حافظ شیرازی

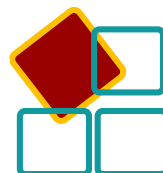
دوستان و همکاران گرامی

کتابی که پیش روی شماست سعی شده است که کاملاً منطبق بر کتاب رفرانس اصلی باشد و بصورت فاصله وار که امکان مرور سریع و جمع بندی شده مطالب را فراهم میکند تهیه شده است. دستیاران عزیز و متخصصین محترم زنان و زایمان همانگونه که مستمضرید کتاب اسپیروف یکی از کتاب هایی هست که مطالعه آن در جهت آمادگی برای آزمونهای ارتقا و مورد پالاش برانگیز و زمانبر هست لذا سعی شده است که نکات مهم و سوال برانگیز بصورت بولد شده مختصرو در عین مال کامل ذکر شود. امیدوارم که با مطالعه کتاب حاضر طعم شیرین مطالعه و درک کتاب اسپیروف را بچشید.

با آرزوی موفقیت برا همه شما عزیزان

سمیرا جهانگرد

فهرست مطالب



فصل ۹ - روند تکامل طبیعی و غیرطبیعی رشد و بلوغ.....	۱۱
سؤالات و پاسخنامه فصل ۹.....	۳۳
فصل ۱۰ - آمنوره.....	۴۳
سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۰.....	۸۷
فصل ۱۴ - بیماری‌های مرتبط با سیکل قاعدگی.....	۱۰۷
سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۴.....	۱۲۹
فصل ۱۵ - خونریزی غصرتبیعی رحم.....	۱۴۱
سؤالات و پاسخنامه فصل ۱۵.....	۱۶۷
سؤالات مورد و ارتقا سال ۱۳۹۶ به قبل.....	۱۸۱

روند تکامل طبیعی و غیرطبیعی رشد و بلوغ

بلوغ فرآیند شکوفایی و بلوغ روانی اجتماعی و بیولوژیکی است در 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 - گنادا حتی قبل تولد هم دارای عملکرد است نورون‌های تولید کننده GnRH از پلاکود بویایی منشأ می‌گیرد و بین هفته ۶-۹ بارداری به هیپوتالاموس مهاجرت می‌کنند در هفته ۱۰ در هیپوتالاموس مقدار قابل توجهی GnRH وجود دارد. سیستم وریدی پورتی 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 ۳-۴ 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.

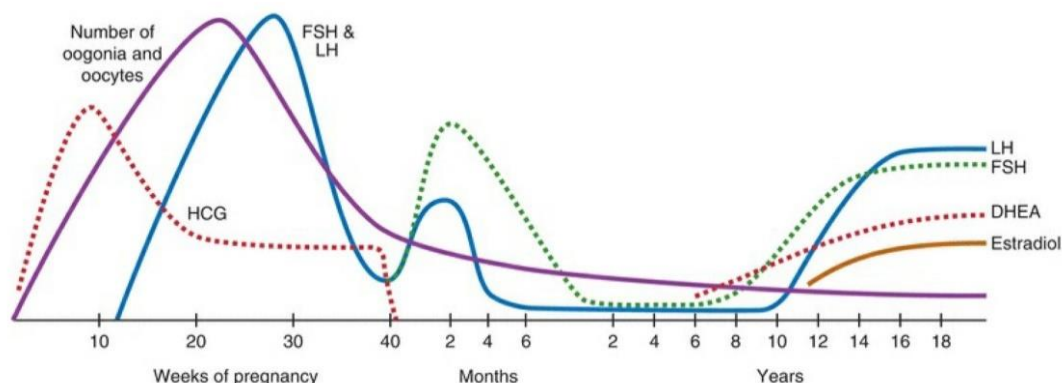


FIGURE 9.1

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 می‌شود در نتیجه در نسبت $\frac{FSH}{LH}$ تغییر قابل توجهی رخ می‌دهد. این تغییر نشانه افزایش پاسخگویی هیپوفیز به GnRH است و باعث تنظیم افزایش گیرنده GnRH روی گنادوتروپ‌ها می‌شود.

ترشح گنادوتروپین‌ها افزایش می‌یابد فرکانس ضربان‌ها نیز افزایش می‌یابد اما کمتر. ضربان‌های گنادوتروپین از شب به روز انتقال می‌یابد و مدت افزایش سطح استرادیول طولانی‌تر می‌شود. با پیشرفت بلوغ دامنه ترشح ضربانی LH بیشتر افزایش می‌یابد (تا سطوح ۲۰-۴۰ برابر). این مسیله بازتاب تأثیر افزایش سطح استرادیول در هر دو سطح هیپوتالاموس و هیپوفیز است اگرچه دامنه ضربان‌های شبانه هنوز



بیشتر از ضربان‌های روزانه است ضربان‌های روزانه نیز افزایش قابل ملاحظه‌ای دارند تا سطح LH پایه به حد قابل تشخیص برسد. فعالیت زیستی LH نیز افزایش می‌یابد.

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

گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA):

انتقال دهنده عصبی مهاری است که توسط سلول‌های عصبی تخصص یافته در هیپوتالاموس تولید می‌شود 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 می‌کند. پیام‌های مرکزی GABA یکی از عواملی است که فعالیت عصبی GnRH را در دوران کودکی مهار می‌کند.

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 می‌شود مثل گابا یک ترمز نورویبولوژیکی است که باعث ایجاد اثر مهاری روی ژنراتور ضربان GnRH در پریمات‌ها قبل از بلوغ می‌شود. 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 گیرنده‌های NMDA در بدن و در آزمایشگاه می‌شود و درمان با یک آنتاگونیست اختصاصی گیرنده گلوتمات اثر آن را در نخستی‌های غیر انسان مهار می‌کند. **تحریک طولانی مدت (۱۶-۳۰ هفته) و متناوب (۱ دقیقه هر ۳ ساعت) NMDA محور را فعال می‌کند.**

کیس پپتین‌ها

نوروپپتیدهایی هستند که توسط ژن KISS1 رمزگذاری می‌شوند که از طریق اتصال به گیرنده‌ی پروتئین پیام‌رسانی می‌کنند و اثر تحریکی روی ترشح ضربانی GnRH دارد.

کیس پپتین تنها می‌تواند فعالیت ژنراتور ضربانی GnRH را مستقیماً تقویت نماید و قادر به تحریک آن نمی‌باشد. پیام‌رسانی کیس پپتین هیپوتالاموس بخش کلیدی از مکانیسم نورویبولوژیکی است که موجب شروع بلوغ می‌شود و ممکن است نورون‌های کیس پپتین سوخت ژنراتور ضربانی GnRH هیپوتالاموس را تأمین می‌کنند.

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 پسران 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 زنان 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 تا حد $12/2 \text{ ng/ml}$ که به معنای سهم $29/7$ درصدی چربی از کل بدن و BMI برابر با $22/3$ 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 نوترکیب با تغییرات اندوکراین 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 - پپتید 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 آدرنال 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 آدرنال ناشی از تغییر در پاسخ آدرنال به تحریک ACTH است که با تغییر به سمت افزایش تولید واسطه‌های $3B-\Delta^5$ هیدروکسی استروئید (۱۷ آلفا هیدروکسی پرگنولون - دهیدرواپی 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 آدرنال 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 پروایپومالونوکورتین دخیل‌اند. 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 آدرنال 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 (۱۷-۱۸٪) 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.

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 ۵/۰ 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 (سوماتوستاتین) 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 ناشتایی 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 پایین‌تر و مناطق شهری و چاقی خفیف از عوامل تأثیرگذار زودتر اتفاق افتادن بلوغ هستند. ساکنین نیمکره شمالی بلوغ را دیرتر تجربه می‌کنند. برخی از عوامل محیطی به عنوان مختل کننده نورواندوکراین عمل می‌کنند و زمان بلوغ را تحت تأثیر قرار می‌دهند. 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 می‌کنند. با این حال تلارک و یا پوبارک می‌تواند 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 میدهد. سیستم مرحله‌بندی که بیشتر برای توصیف تغییرات فیزیکی بلوغ مورد استفاده قرار می‌گیرد 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 می‌کند. 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 می‌شود و سطح آن بالاتر از آرئول می‌شود.
- IV ← آرئول و نوک برست (نیپل) برجستگی اضافی می‌سازند.
- V ← شکل و قوام بزرگسالی را دارد.

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

پوبارک

- II ← پیدایش مقدار کمی از موهای طویل و نسبتاً صاف روی لبها مازور
- III ← پیچ‌خوردگی مو و گسترش به خارج و ضخیم‌تر 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.

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 مهاری 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 تارک 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 تارک 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.

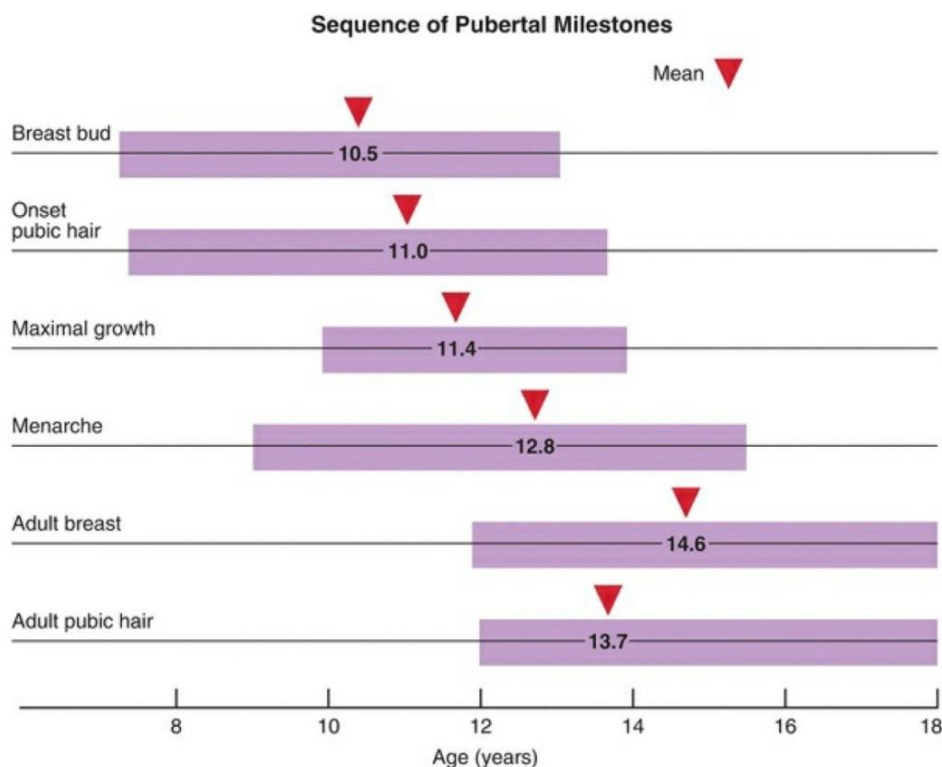


FIGURE 9.2



مشکلات شایع همراه با بلوغ

بعضی تظاهرات فیزیکی شایع بلوغ ممکن است از نظر بیماران یا والدین آن‌ها غیرطبیعی تلقی شوند مثل کم خونی - آکنه (با غلظت‌های بالاتر DHEA-S همراه است) - مشکلات روانی - اجتماعی - میوپی - خونریزی دیس فانکشنال رحم. همچنان نوجوانان در معرض خطر بالای عفونت‌های منتقله از راه جنسی هستند.

بلوغ زودرس

بلوغی که از بیش از $\frac{2}{5}$ انحراف معیار زودتر از سن متوسط رخ بدهد. اگر به طور سنتی ۱۰ سالگی را به عنوان سن میانگین بلوغ در نظر بگیریم قبل ۸ سالگی بلوغ زودرس تلقی می‌شود اما این تعریف سنتی بلوغ زودرس منجر به درخواست تعداد زیادی آزمایش گسترده پرهزینه و غیرضروری خواهد شد در نتیجه دستورالعمل‌های جدید ارائه شده است که سن ارزیابی بلوغ زودرس را به سن ۷ سالگی در دختران سفید پوست و سن ۶ سالگی در دختران سیاه پوست کاهش داده است و بحث‌های جدی را برانگیخته است.

اندیکاسیون‌های ارزیابی: کلیه دختران زیر ۶ سال دارای رشد برست یا موی عانه

کلیه دختران زیر ۸ سال که دارای هر دو علامت رشد برست و موی عانه هستند.

- در دختران زیر ۸ سال که فقط تلارک زودرس یا رشد موهای عانه (آدرناک یا پوبارک زودرس) شرح حال دقیق /

معاینه‌ی کامل و ارزیابی سن استخوانی ضروری است و پیگیری با فواصل کم برای تعیین سرعت رشد خطی باید انجام شود

تا آن‌هایی که در معرض کاهش رشد هستند، شناسایی شوند.

- بین سن ۶ تا ۸ سال پزشکان باید بر اساس نتایج ارزیابی اولیه و میزان اضطراب بیمار و والدین و به صورت فردی

ارزیابی کنند.

- عوامل مرتبط با افزایش خطر احتمال ابتلا به پاتولوژی داخل جمجمه‌ای نیازمند ارزیابی کامل و تصویربرداری هستند. این عوامل عبارتند

از: شروع بلوغ قبل ۶ سالگی - پیشرفت سریع بلوغ و علائم همراه شامل سردرد - تشنج یا نقایص نورولوژیک موضعی.

۱- وابسته به گنادوتروپین (مرکزی یا زودرس - حقیقی) ← فعال شدن زودرس

محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد و مشخصه آن رشد و نمو پستان و موی زهار در

دخترها و رشد موی زهار و بزرگ شدن تستیس (حجم بیش از 4 mL یا قطر 2/5 cm)

در پسرها است. پیدایش خصوصیات ثانویه جنسی ایزوسکسوال است (صفات منطبق

بر جنسیت کودک است).

بلوغ زودرس:

۲- غیروابسته به گنادوتروپین (محیطی یا زودرس کاذب) ← رشد و نمو زودرس

جنسی که مستقل از GnRH و گنادوتروپین‌ها و عموماً ناشی از مواجهه با هورمون‌های

استروئید جنسی است که از گندها، آدرنال‌ها یا محیط منشأ می‌گیرد و می‌تواند

ایزوسکسوال (مطابق با جنس فرد) و هتروسکسوال (صفات غیر مطابق با جنسیت فرد)

باشد یعنی ویلیزاسیون در دختران و فمینیزاسیون در پسران.



بلوغ زودرس ناکامل ← تلارک یا آدرناک ایزوله دارند. هر دو معمولاً واریانتهی از رشد طبیعی هستند اما بعضی به علت بلوغ زودرس کامل که ممکن است وابسته به گنادوتروپین یا مستقل باشد پیشرفت می‌کنند.

بلوغ زودرس وابسته به گنادوتروپین

در دختران شایع‌تر از پسران است اگرچه بلوغ زودتر از حد طبیعی شروع می‌شود اما ادامه وقایع، طبیعی خواهد بود. ۹۰٪ موارد علت ایدیوپاتیک است و تشخیص از طریق رد سایر علل است اما می‌تواند با انواع ضایعات سیستم عصبی مرکزی از جمله تومور - تماس با اشعه - هیدروسفالی - کیست - تروما - بیماری التهابی و نقایص رشدی خطی وسط مثل دیسپلازی سپتوپاتیک همراه باشد. در نتیجه MRI سر حتی در غیاب نشانه‌ها یا علائم نورولوژیک اندیکاسیون دارد.

تومورهای مرتبط عبارتند از: هامارتوم - آستروسیتوم - اپاندیموما - تومور پینه آل - گلیومای اپتیک و هیپوتالاموس است. هامارتوم‌های توده‌ها، عصبی ناهمگن حاوی نورون های GnRH هستند که به کف بطن سوم چسبیده‌اند و به عنوان تولید کننده ضربان نابه‌جای هیپوتالاموس عمل می‌کند. هامارتوم‌ها شایع‌ترین تومورهای مرتبط با بلوغ زودرس هستند که می‌توانند با تشنج‌های ژلاستیک (خندیدن / کرکر کردن) همراه باشند. بلوغ زودرس در نوروفیبروماتوز مربوط به گلیوم اپتیک است همچنان می‌توانند TGF α تولید کنند و موجب رهاسازی GnRH شوند. غلظت‌های بالای آندروژن یا استروژن هم می‌تواند باعث رشد زودرس محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد شوند و منجر به بلوغ وابسته به گنادوتروپین شوند (مثل CAH / سندرم مک کون آلبرایت). هاپیوتیروئیدیسم اولیه شدید می‌تواند با بلوغ زودرس همراه باشد (رشد و نمو برست / گاکتوره / خونریزی قاعدگی)، به نظر می‌رسد به دلیل شباهت ساختاری TSH با FSH، گیرنده FSH را فعال می‌کند.

بلوغ زودرس مستقل از گنادوتروپین

بلوغ زودرس مستقل می‌تواند ناشی از ترشح بیش از حد استروئید جنسی از گنادها - آدرنال یا استروژن بیرونی باشد. کیست‌های عملکردی فولیکول تخمدانی ← شایع‌ترین علت بلوغ زودرس مستقل از گنادوتروپین است. شایع‌ترین علامت ← رشد گذرای برست و خونریزی واژینال که می‌تواند یک رویداد مجزا باشد یا در فواصل غیر قابل پیش‌بینی تکرار گردد. سطح استروژن سرم به دلیل کیست بالا می‌رود (اما نه همیشه و به دلیل پرفرت کیست) غلظت گنادوتروپین پایه و GnRH تحریک شده پایین است. سن استخوانی در بیشتر موارد پیشرفت نمی‌کند.

سونوگرافی ← یک یا چند کیست تخمدان یک طرفه یا دوطرفه با قطر بیش از 15 mm.

- در بیشتر موارد خود محدود شونده است و نیازی به درمان ندارد.

- کیست‌های مکرر که منجر به قرار گرفتن در معرض طولانی مدت یا مکرر استروژن می‌شوند می‌توانند باعث بلوغ محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد شوند در نتیجه منجر به بلوغ وابسته به گنادوتروپین شوند.
- کیست تخمدان اتونوم می‌تواند تجلی اولیه سندرم مک کون آلبرایت باشد.
- بنابراین بیماران مبتلا نیاز به پیگیری و بررسی طولانی مدت دارند.

سندرم مک کون آلبرایت ← نوعی اختلال نادر که به طور کلاسیک با بلوغ زودرس، لکه‌های پوستی شیر قهوه، فیبرودیسپلازی چند استخوانی که همگی ناشی از یک جهش سوماتیک در زیر واحد آلفای پروتئین G (رمزگردانی شده توسط GNAS1) است. این جهش موجب توزیع موزاییکی سلول‌های حاوی آدنیلات سیکلاز (که به طور سرشتی فعال است) می‌شود. این جهش باعث تحریک مداوم