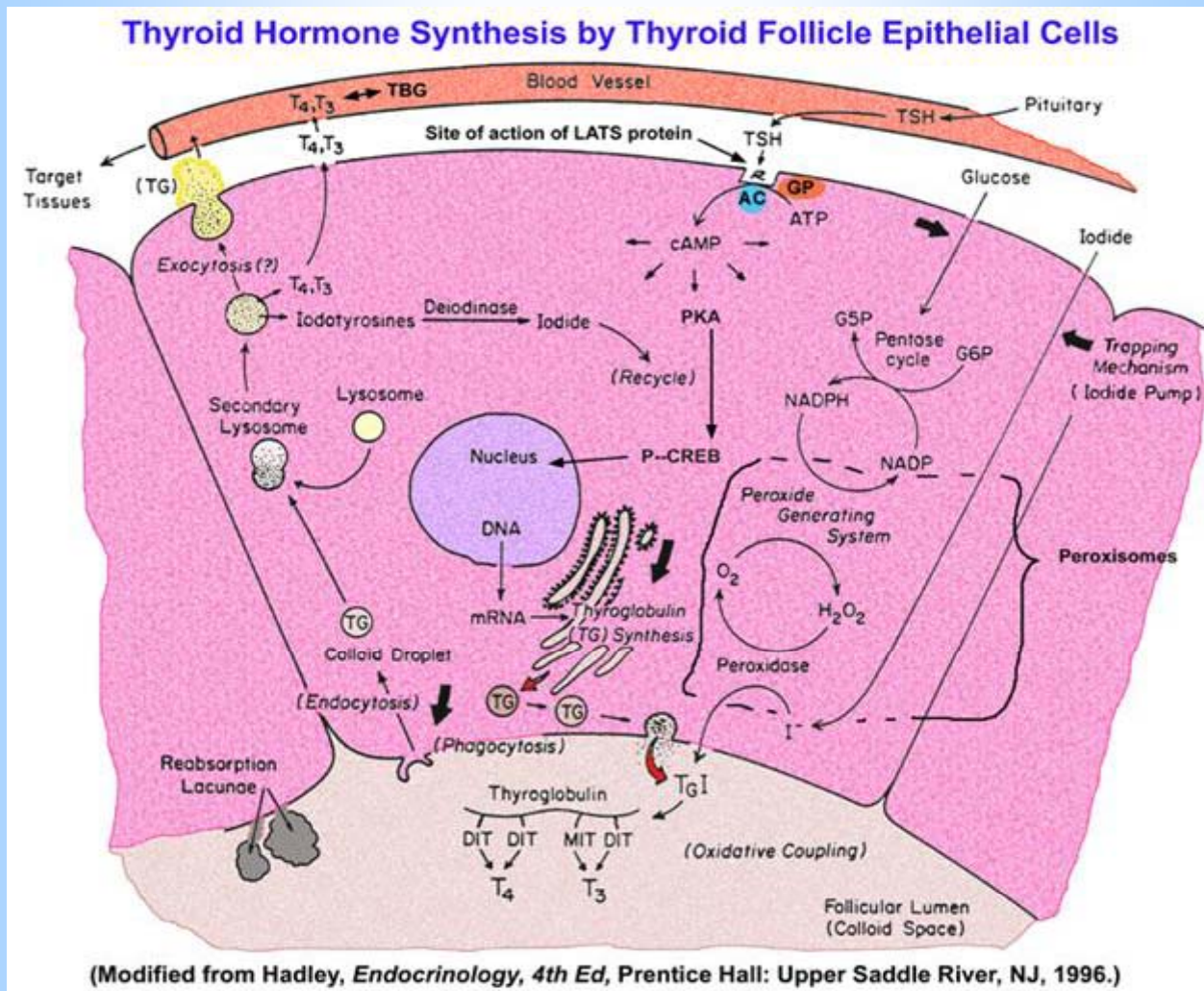




دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی  
دانشکده پزشکی

**Reform**

# درسنامه دستگاه غدد



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# در سنامه دستگاه خداد

# فهرست مطالب

## درسنامه دستگاه غدد

صفحه	عنوان
۱.....	کلیات
۳۲.....	هیپوتالاموس و هیپوفیز
۹۴.....	تیروئید
۱۳۵.....	لوزالمعده و مفاهیم جدید بیوشیمی انسولین
۱۶۳.....	غدد فوق کلیوی
۲۲۲.....	پاراتیروئید
۲۳۳.....	ایمونولوژی
۲۳۸.....	معاینه تیروئید

## اسامی اعضاء گروه تألیف درسنامه عدد

دکتر شاداب صالح پور..... نماینده دانشکده و EDO

دکتر رضا ماستری فراهانی..... آناتومی

دکتر فرهاد گرجی..... جنین شناسی

دکتر داود ساعدی..... بافت شناسی

دکتر نوشابه پڑهان-دکتر عبدالحسین باستانی-دکتر فریده اسفندی-دکتر خلیل زارعیان..... بیوشیمی

دکتر نریمان مصفا..... ایمونولوژی

دکتر همشاردی مناہجی..... فیزیولوژی

دکتر شاداب صالح پور..... معاینه فیزیکی

دکتر شاداب صالح پور..... رشد

دکتر عباس ارجمند شبستری..... رادیولوژی

دکتر نورمحمد قیاسوند..... ژنتیک

دکتر فرهاد حسین پناه..... نکات بالینی

# فصل اول

## کلیات

علامات اختصاری:

ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	GH	Growth hormone
ANF	Atrial natriuretic factor	IGF-I	Insulin-like growth factor-I
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	LH	Luteotropic hormone
CBG	Corticosteroid-binding globulin	LPH	Lipotropin
CG	Chorionic gonadotropin	MIT	Monoiodotyrosine
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	MSH	Melanocyte-stimulating hormone
CLIP	Corticotropin-like intermediate lobe peptide	OHSD	Hydroxysteroid dehydrogenase
DBH	Dopamine $\beta$ -hydroxylase	PNMT	Phenylethanolamine-N-methyltransferase
DHEA	Dehydroepiandrosterone	POMC	Pro-opiomelanocortin
DHT	Dihydrotestosterone	SHBG	Sex hormone-binding globulin
DIT	Diiodotyrosine	StAR	Steroidogenic acute regulatory (protein)
DOC	Deoxycorticosterone	TBG	Thyroxine-binding globulin
EGF	Epidermal growth factor	TEBG	Testosterone-estrogen-binding globulin
FSH	Follicle-stimulating hormone	TRH	Thyrotropin-releasing hormone
		TSH	Thyrotropin-stimulating hormone

**کلیات**

سیستم اندوکرین: اعصاب و سیستم عصبی وسیله عمده ای است که بدن اطلاعات را بین سلول های مختلف و بافتها منتقل می نماید. بیان اندوکرین دلالت بر ترشح داخلی مواد های فعال بیولوژیک دارد در مقابل اگزوکرین که ترشح خارج بدن است (برای مثال از طریق غده عرق یا مجاری که منتهی می شوند به مجاری دستگاه گوارش. سیستم های اندوکرین هورمونها را جهت انتقال اطلاعات بکار می برند. یک هورمون بطور نمونه تعریف می شود بعنوان یک ماده ای که توسط غده اندوکرین آزاد می شود و از طریق خون به دیگر بافتها انتقال می یابد، محلی که اعمال بافت های هدف را تنظیم می نماید. این اعمال توسط اتصال هورمون به ملکول گیرنده میانجی می شود. گیرنده ها باید (۱) هورمون را از میلیونها ملکول دیگر که در معرض با آن قرار دارند تشخیص دهد و (۲) منتقل نماید اطلاعات اتصالی را به حوادث پس از گیرنده (Post Receptor). هورمونها، افکتورهای آلوستریک هستند که در اثر اتصال به پروتئین های گیرنده موجب تغییر شکل در آن می شوند. سیستم اندوکرین متنوع و پیچیده می باشد، با مکانیسم های پیچیده و متنوع که کنترل می نماید سنتز هورمون، آزاد شدن، فعال شدن، انتقال در گردش خون، متابولیسم و انتقال آن به سطح و یا داخل سلول که بر روی آن عمل می شود. اضافه بر اعمال سنتی هورمونها یک دید گسترده تر از اعمال هورمون ها را باید در نظر گرفت. تعداد زیادی از اعمال هورمونها از طریق پاراکرین (Paracrine) و یا اتوکرین (Autocrine) صورت می گیرد و هورمونها وارد گردش خون نمی شوند. شکل (۱) موقعیت آناتومیک غدد اندوکرین

انسان را نشان می دهد و شکل ۲ سیستم های ارتباطی شیمیائی را نشان می دهد . سیستم های بافت هائی مانند کلیه ، کبد و قلب که معمولاً بعنوان غدد اندوکرین مورد توجه قرار نمی گیرند ، هورمونها را تولید و آزاد می نمایند. هنگامیکه هورمون ها بطور محلی عمل می نمایند بر روی سلول های مجاورى که هورمونها توسط آنها ایجاد شده است. عمل آنها پاراکرین خوانده می شود. مثال آن آزاد شدن سوماتواستاتین توسط سلول های دلتای ( $\Delta$ ) جزایر این پانکراس است که منع می نماید ترشح انسولین را از سلول های  $\beta$  و گلوکاگون را از سلول های آلفا ( $\alpha$ ) .

هورمون ها نیز می توانند بر روی سلول هائی عمل نمایند که خود تولید کننده آن هورمون ها هستند و این روند اتوکرین خوانده می شود. برای مثال انسولین آزاد شده توسط سلول های  $\beta$  جزایر لانکراس می تواند آزاد شدن انسولین را توسط همان سلول منع نماید، و سوماتواستاتین می تواند آزاد شدنش را از سلول های D پانکراس منع نماید ، اعمال اتوکرین ظاهراً بویژه مهم هستند در سلول های سرطانی که محصولات انکوژنی متنوع را سنتز می نمایند و عمل می نمایند بر روی همان سلول ها برای تحریک تقسیم سلول و افزایش رشد عمومی سرطان .

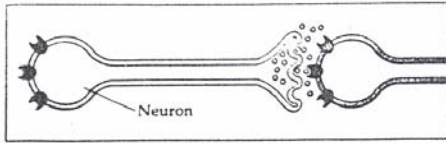
یک پدیده در مورد هورمون ها اینست که یک غده منفرد می تواند چندین هورمون را ترشح نماید . طرح معمول در چنین مواردی اینست که هر نمونه سلول منفرد فقط یک هورمون را ترشح می نماید و ترشح چندین هورمون انعکاس از اینست که سلول های اندوکرین مختلفی در یک غده حضور دارد . مطلب جالب دیگر اینست که یک هورمون ویژه ممکن است توسط بیش از یک نوع اندوکرین تولید شود. برای مثال سوماتواستاتین توسط سلول های اندوکرین هر دو پانکراس و مجاری دستگاه گوارش ترشح می شود.

در آغاز سیستم عصبی بصورت سیستمی که ارتباط ثابت را فراهم می نماید در نظر گرفته شد ، در حالی که سیستم اندوکرین ، هورمونها یا پیام های متحرک را تامین می کند . در واقع همگرایی قابل توجهی بین این سیستم های تنظیم کننده وجود دارد . مثلاً تنظیم عصبی دستگاه درون ریز نقش مهمی در تولید و ترشح برخی از هورمونها دارد . سنتز ، انتقال و مکانیسم اثر بسیاری از ناقلین عصبی مشابه هورمونهاست و بسیاری از هورمونها در دستگاه عصبی ساخته می شوند.

**مفهوم سلول هدف** : قبلاً فکر می شد که هورمان ها بر روی یک نوع و تنها چند سلول اثر می نمایند، اما اکنون دانسته شده است که هر هورمون می تواند بر چندین سلول متفاوت اثر کند ، هر سلول معین می تواند تحت تاثیر بیش از یک هورمون باشد ، و هورمونها می توانند اثرات مختلفی را در یک سلول یا سلولهای مختلف اعمال نمایند . با کشف گیرنده ها اختصاصی سطح سلول و داخل سلول ، تعریف هدف اکنون در برگیرنده هر نوع سلولی است که هورمون (لیگانه) به گیرنده اش اتصال می یابد، حتی اگر پاسخ بیوشیمیایی یا فیزیولوژیک آن هنوز پیدا نشده باشد . چندین عامل تعیین کننده پاسخ سلول هدف به هورمون است . این را می توان به دوشبوه کلی در نظر گرفت . (۱) عواملی که بر روی غلظت هورمون در سلول هدف اثر می گزارند (جدول ۱) و (۲) عواملی که موثر هستند بر روی پاسخ واقعی سلول هدف به هورمون (جدول ۲).

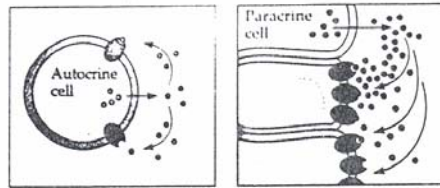
گیرنده ها به دقت قادر به افتراق هستند ، غلظت هورمونها در مایع خارج سلولی بسیار کم و در محدوده  $10^{-15}$  -  $10^{-9}$  mol/L است.



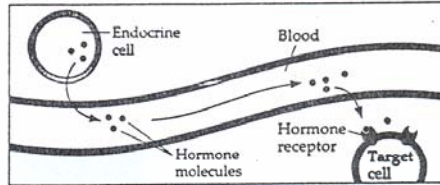


**5.4 Chemical Communication Systems**

(a) In synaptic transmitter (neurocrine) communication, a chemical signal is released from the presynaptic terminal of the neuron and binds to receptor molecules on a post-synaptic target cell. (b) Autocrine mechanisms are the feedback effects of a chemical signal on the very cell from which it was released. Some synaptic transmitters are also autocrine signals in that they affect receptors on the presynaptic terminal (autoreceptors). (c) In paracrine communication, chemical signals diffuse through extracellular space to nearby target cells. The strongest effects are produced in the nearest cells. (d) Endocrine glands produce chemical signals and release them into the bloodstream. Effects are produced in the body wherever receptors for the hormone are found. (e) Pheromones carry a message from one individual of the species to other individuals. Often pheromones indicate whether the individual emitting them is ready to mate. (f) Allomones are produced by individuals of one species to communicate with (and affect the behavior of) individuals of other species. Even plants communicate with animals via allomones.



(d) Endocrine function



(e) Pheromone function

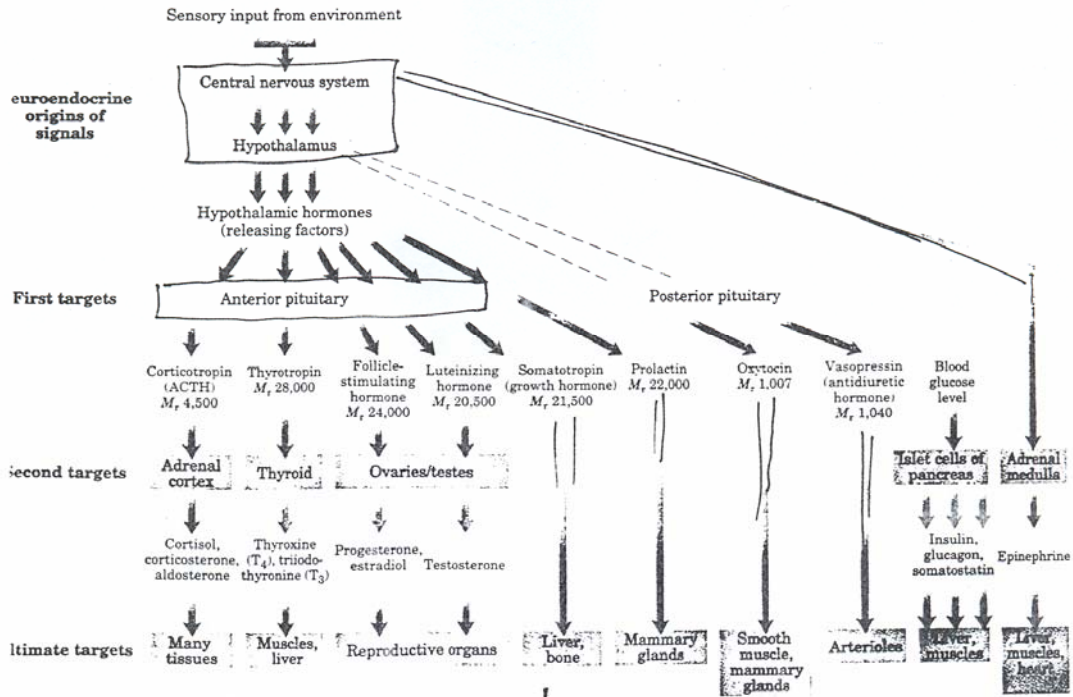


(f) Allomone function



Figure 23-21

Major endocrine systems and their target tissues. Signals originating in the central nervous system (top) are passed via a series of relays to the ultimate target tissues (bottom). In addition to the systems shown, the thymus, adrenal glands, and groups of cells in the gastrointestinal tract also secrete hormones.



عوامل مؤثر بر غلظت هورمون در سلول هدف.

- سرعت ساخت و ترشح هورمونها
- نزدیکی سلول هدف به منبع هورمونی (اثر رقتی)
- ثابتهای تفکیک هورمون از پروتئینهای ناقل خاص پلاسمایی (در صورت وجود)
- تبدیل اشکال غیرفعال یا نیمهفعال هورمون به شکل کاملاً فعال
- سرعت پاکسازی از پلازما توسط سایر بافتها یا با هضم، متابولیسم یا دفع

عوامل مؤثر بر پاسخ سلول هدف.

- تعداد، فعالیت نسبی، و وضعیت اشغال گیرنده‌های خاص روی غشای پلاسمایی یا سیتوپلاسم یا هسته
- متابولیسم (فعال یا غیرفعال شدن) هورمون در سلول هدف
- وجود سایر عوامل لازم برای پاسخ به هورمون در سلول
- تنظیم مثبت یا منفی گیرنده در پی تعامل با گیرنده
- حساسیت‌زدایی سلول پس از گیرنده، از جمله تنظیم منفی گیرنده

این غلظت بسیار کمتر از غلظت بسیاری از ملکولهای متنوعی که دارای شباهت ساختمانی (استروئیدها، اسیدهای آمینه، پپتیدها، پروتئین‌ها) و سایر ملکولهاست که در محدوده  $10^{-5} - 10^{-3} \text{ mol/L}$  در خون گردش دارند. بنابراین سلولهای هدف باید بین هورمون‌ها مختلف که در مقادیر کم وجود دارند تفاوت قائل شوند. این درجه بالای افتراق بر عمده ملکولهای سلولی شناسنده موسوم به گیرنده است.

**گیرنده های هورمون :** گیرنده های هورمون یا در سطح سلول هستند و یا در داخل سلول . بطور عموم گیرنده های سطح سلولی اعمال هورمون‌ها ی پلی پپتیدی کاتیکول آمین ها و پروستاگلندین ها را میانجی می نمایند . این گیرنده ها ممکن است که از یک زنجیر پلی پپتیدی یا چند زنجیر پلی پپتیدی تا چهار زنجیر پلی پپتیدی تشکیل شده باشد. گروه بزرگی از گیرنده ها دارای هفت ناحیه بین غشائی دارند که عمل کاتیکول آمین ها ، پروستاگلندین ها ، ACTH ، گلوکاگون ، PTH و هورمونهای دیگر را میانجی می نمایند. گیرنده های دیگر دارای یک یا دوناحیه بین غشائی هستند ، همانطور که در فامیلی از گیرنده ها تترامریک دیده می شوند مانند گیرنده انسولین و نیز فامیل بزرگی از گیرنده ها که نشان داده شده اند توسط گیرنده های هورمون رشد و سیتوکین ها . بعضی گیرنده ها دارای یک زنجیر پلی پپتیدی هستند مانند گیرنده های پپتید ناتوریتیک دهلیزی (ANP) و لیپوپروتئین دانسیته پاتین. (LDL) .

**گیرنده های هسته ای (Nuclear Receptor):** هورمون هائی که در داخل سلول عمل می نمایند متصل به گیرنده هائی می شوند که عضوی از گیرنده های ابر فامیل بزرگی از یکصد عضومختلف هستند . این گیرنده ها اعمال هورمونهای استروئیدی ، vitD ، هورمونهای تیروئید ، رتینوئید ها و تعدادی از لیگانه های دیگر را میانجی می نمایند .

لیگانه های جدید برای گیرنده های هسته ای تعیین هويت شده اند ، و این لیگانه ها احتمالاً بطور متنوع عمل می نمایند بصورت هورمون بروش اتوکراین و پاراکراین . گیرنده هائی که فعلاً لیگانه شناخته شده ای ندارند گیرنده های یتیم خوانده می شوند . تمام گیرنده ها حداقل دارای دوحوزه عملکردی هستند . حوزه شناختی به لیگاند هورمونی متصل می شود و ناحیه دوم ایجاد پیامی می کند که شناخت هورمون را به بعضی اعمال داخل سلولی جفت می کند . جفت کردن (هدایت پیام ) از دوسمیر کلی انجام می شود . هورمونهای پلی پپتیدی و پروتئینی و کاتیکول آمین ها به گیرنده های واقع در غشای پلاسمائی متصل می شوند و بدین وسیله پیامی می سازند که اعمال مختلف داخل سلولی را اغلب با تغییر فعالیت یک آنزیم تنظیم می کند . هورمونهای استروئیدی ، رتینوئیدی و تیروئیدی با گیرنده های داخل سلول واکنش می دهند و این کمپلکس لیگانه – گیرنده است که مستقیماً پیام را فراهم می نماید ، به طوری که بر ژنهای خاصی که رونویسی از آنها باید تغییر کند اثر می کند .

نواحی مسئول شناسایی و تولید پیام هورمونی در گیرنده هورمونهای پروتئینی ، پلی پپتیدی و کاتیکول آمینی مشخص شده اند . گیرنده های هورمونهای استروئیدی ، تیروئید و رتینوئید چندین حوزه عملکردی دارند . یکی به هورمون متصل می شود ، دیگری به مناطق خاصی از DNA می چسبد ، سومی در واکنش با پروتئین های کمک تنظیمی دخالت می کند که منجر به فعال شدن (یا مها رفتن ) نسخه برداری از ژن می شود ، و چهارمی ممکن است متصل به یک پروتئین و یا تعداد بیشتری از پروتئین ها شود که در ترابری داخل سلولی گیرنده موثر هستند . شکل ۳ ساختمان یک گیرنده استروئیدی را نشان می دهد .

### **ساختمان شیمیایی هورمون ها :** هورمون ها مشتق شده اند از خانواده هائی از مواد که برای مقصودهای معین در

بدن بکار برده می شوند . در واقع مشتقاتی هستند از تمام انواعی از ملکولهای کوچک که بعنوان لیگانه های تنظیم کننده عمل می نمایند برای اعمال اتوکراین ، پاراکراین و اعمال اندوکراین و یا اعمال هورمون ها را میانجی می نمایند . هورمونهای جدیدی هنوز در حال کشف شدن هستند و مطمئناً تعدادی از هورمونها هنوز تعیین هويت نشده اند . گیرنده های هسته ای انفجاری از اطلاعات را در این زمینه فراهم نموده اند . بیش از یکصد ژن متفاوت برای ملکولهای از این ابر فامیلی کد می شوند که بیش از تعداد هورمونهای ی طبقه بندی شده می باشد . گروه بزرگی از هورمونها از کلسترول ساخته می شوند ، از جمله گلوکوکورتیکوئید ها ، مینرالوکورتیکوئید ها ، استروژنها ، پروژستین ها و  $1,25(OH)_2D_3$  (شکل ۴) اسید آمینه تیروزین نقطه شروع ساخت کاتیکول آمین ها و هورمونهای تیروئیدی تتراید و تیرونین (تیروسلین  $T_4$ ) و تری یدوتیرونین ( $T_3$ ) است . بسیاری از هورمونها دارای ساختمان پلی پپتیدی یا گلیکوپروتئینی هستند . اندازه آنها از هورمون تری پپتید آزاد کننده تیروتروپین (TRH) تا پلی پپتید های تک زنجیره ای مانند هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک ( $139, ACTH$  اسید آمینه) هورمون پاراتیروئید (PTH) : ۸۴ اسید آمینه) و هورمون رشد : ( $GH$  ۱۹۱ اسید آمینه ) متغیر است . انسولین یک هتر و دیمر بازنجیرهای A و B (به ترتیب ۲۱ و ۳۰ اسید آمینه) است . هورمون محرک فولیکول (FSH) ، هورمون مولد جسم زرد (LH) ، هورمون محرک تیروئید (TSH) و گنادوتروپین جفتی (CG) گلیکوپروتئین هائی با ساختمان هترو دیم  $\alpha\beta$  هستند . زنجیر  $\alpha$  در تمام این هورمونها همان است و زنجیر  $\beta$  عامل اثر انحصاری آنهاست .

**تقسیم بندی هورمونها:** رسوماً هورمون ها را تقسیم بندی می نمودند مبتنی بر اثراتی که دارند برای مثال گلوکوکورتیکوتیدها نامی بود که برای فعالیت تنظیمی کربوهیدراتها بکار می رفت ، میزوالوکورتیکوئید برای فعالیت تنظیمی نمک و هورمونهای تروپیک هیپوفیز برای اثرات تروپیک آنها . هورمون های دیگر را نام گذاری نمودند مبتنی بر اثراتی که اولین بار در آنها مشاهده شده بود . تقسیم بندی مبتنی بر اعمال هورمونی می تواند چندین مشکل را ایجاد نماید . اول آنکه اثرات اولیه توضیح داده شده برای هورمون ممکن است که اثرات عمده آن هورمون نباشد . عمل گلوکوکورتیکوئید برای مثال متنوع است و آنها که بر روی متابولیسم کربوهیدرات انجام می شود فقط تشکیل دهنده قسمتی از عمل است . بعلاوه چندین هورمون مختلف ممکن است که اثر مشابه داشته باشند از طریق گیرنده معین که بطور عموم همراه است با یک هورمون . بنابراین هر دو گلوکوکورتیکوئید «کورتیزول» و میزوالوکورتیکوئید "الدوسترون" می توانند متابولیسم مواد معدنی را توسط واکنش بار گیرنده میزوالوکورتیکوئید تنظیم نمایند . اضافه بر واکنش دو هورمون با یک گیرنده ، دو هورمون می توانند یک اثر را داشته باشند از طریق واکنش آنها با گیرنده های مختلف . برای مثال هر دو گلوکوکورتیکوئید و انسولین می توانند تجمع گلیکوژن را از طریق مکانیسم های متفاوت افزایش دهند . از این اغتشاش می توان جلوگیری نمود با بکار بردن گیرنده برای تقسیم بندی عمل هورمون . در جائی که عمل کورتیزول از طریق گیرنده میزوالوکورتیکوئید انجام می گیرد آن عمل باید عمل

ميزالوكورتیکوئیدی كورتیزول خوانده شود. هورمون ها نیز می توانند در بكار گیری گیرنده ها وافکتورهایشان یک سیستم متقاطع را نشان دهند (شکل ۵)

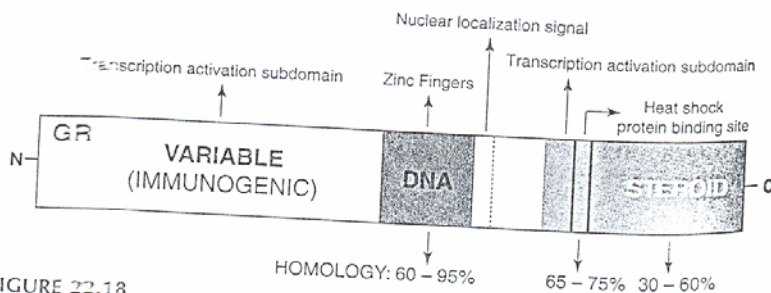
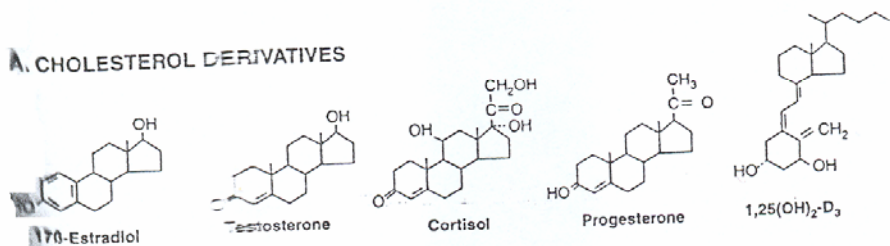
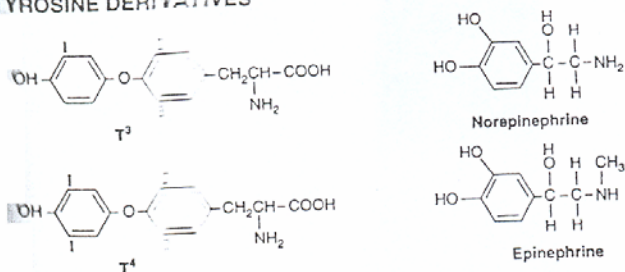


FIGURE 22.18 Model of a typical steroid hormone receptor. The results are derived from studies on cDNA in various laboratories, especially those of Evans and R. Yamamoto.

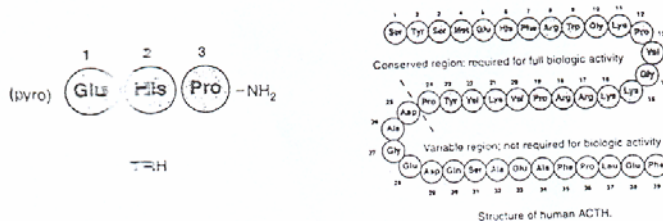
**A. CHOLESTEROL DERIVATIVES**



**TYROSINE DERIVATIVES**



**PEPTIDES OF VARIOUS SIZES**



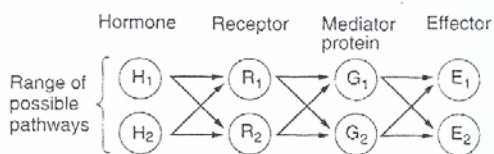
**GLYCOPROTEINS (TSH, FSH, LH)**

common  $\alpha$  subunits  
unique  $\beta$  subunits

تنوع شیمیایی هورمونها. A. مشتقات کلسترول. B. مشتقات تیروزین. C. پپتیدهای با اندازههای مختلف. (ا. گلیکوپروتینها)  
(LH) بازیرواحدهای همسان  $\alpha$  و زیرواحدهای انحصاری  $\beta$

جدول		خصوصیات کلی دسته‌های هورمونی.
انواع	گروه I	گروه II
حلالیت	لیپوفیل	هیدروفیل
پروتئین ناقل	دارد	ندارد
نیمه عمر	طولانی (ساعتها تا روزها)	کوتاه (دقایق)
پلاسمایی		
گیرنده	داخل سلولی	غشای پلاسمایی
واسطه	کمپلکس گیرنده-هورمون	$Ca^{2+}$ , cGMP, cAMP
		متابولیت‌های فسفولیپیدها، فسفولایپوزیتولهای پیچیده، آبشارهای کیناز

8 / CHAPTER 1



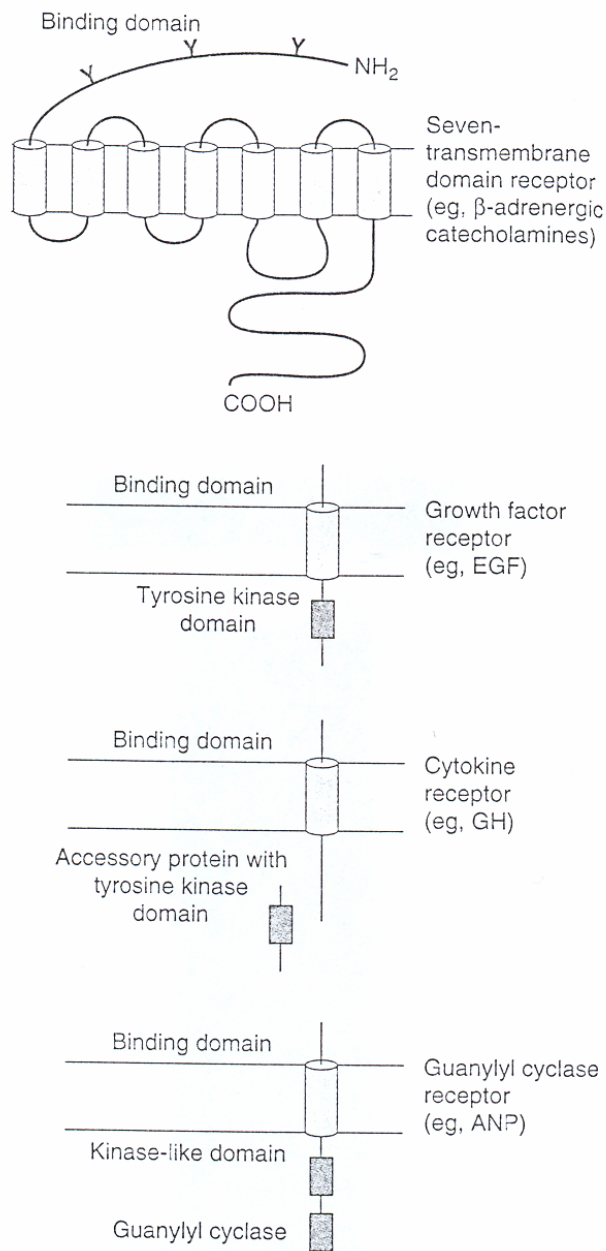
**Figure 1-6.** Possible pathways of transmission of hormonal signals. Each hormone can work through one or more receptors; each hormone-receptor complex can work through one or more mediator proteins (either G proteins or other signaling mechanism), and each mediating protein or enzyme activated by hormone-receptor complexes can affect one or more effector functions.

جدول طبقه‌بندی هورمونها براساس مکانیسم اثر آنها.

- هورمون‌هایی که به گیرنده‌های داخل سلولی متصل می‌شوند
  - آندروژنها
  - کلسیتریول ( $1,25[OH]_2-D_3$ )
  - استروژنها
  - گلوکوکورتیکوئیدها
  - مینرالوکورتیکوئیدها
  - پروژستینها
  - اسید رتینوئیک
  - هورمونهای تیروئید ( $T_4$  و  $T_3$ )
- هورمون‌هایی که به گیرنده‌های سطح سلول متصل می‌شوند (الف) پیک ثانویه cAMP:
  - کانکلامینهای  $\alpha_2$  آدرنرژیک
  - کانکلامینهای  $\beta$  آدرنرژیک
  - هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)
  - هورمون آنتی‌دیورتیک (ADH)
  - کلسیتونین
  - گنادوتروپین جفتی انسان (hCG)
  - هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)
  - هورمون محرک فولیکولها (FSH)
  - گلوکاگن
  - لیپوتروپین (LPH)
  - هورمون مولد جسم زرد (LH)
  - هورمون محرک ملانوسیتها (MSH)
  - هورمون پاراتیروئید (PTH)
  - سوماتواستاتین
  - هورمون محرک تیروئید (TSH)
- پیک ثانویه cGMP:
  - فاکتور ناتریورتیک دهلیزی (ANF)
  - اکسید نیتریک (NO)
- پیک ثانویه کلسیم یا فسفاتیدیل اینوزیتولها (با هر دو):
  - استیل کولین (موسکارینی)
  - کانکلامینهای  $\alpha_1$  آدرنرژیک
  - آزپوتانسین II
  - هورمون آنتی‌دیورتیک (ADH؛ وازوپرسین)
  - کوله‌سیستوکینین
  - گاسترین
  - هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)
  - اکسی‌توسین
  - فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)
  - ماده P
  - هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)
- پیک ثانویه نوعی آبشار کیناز یا فسفاتاز:
  - سوماتوماوتروپین جفتی (CS)
  - فاکتور رشد اپیدرم (EGF)
  - اریتروپوئیتین (EPO)
  - فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF)
  - هورمون رشد (GH)
  - انسولین
  - فاکتورهای رشد شبه‌انسولین (IGF-II, IGF-I)
  - فاکتور رشد اعصاب (NGF)
  - فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)
  - پرولاکتین (PRL)

Table 5 Major subdivisions of the neurotransmitter-peptide hormone receptor families. Receptors have been subdivided based on shared structural and functional similarities. (-) denotes a negative effect on cyclase activity. Abbreviations follow conventional nomenclature.

Receptor Type	Examples
Seven-transmembrane domain	β-Adrenergic TRH PTH ACTH LH MSH TSH Glucagon GRH Dopamine α <sub>2</sub> -Adrenergic (-) Somatostatin (-)
Single-transmembrane domain Growth factor receptors	Insulin IGF EGF PDGF
Cytokine receptors	Growth hormone Prolactin Erythropoietin CSF
Guanylyl cyclase-linked receptors	Natriuretic peptides



هورمونها را می توان بر حسب ترکیب شیمیایی، خواص حالیت، موقعیت گیرنده ها و ماهیت پیام مورد استفاده هورمون برای عمل در داخل سلول طبقه بندی نمود. نوع طبقه بندی انجام شده مبتنی بر دو خصوصیت آخر در جدول ۳ و خصوصیات هر گروه نیز در جدول ۴ آمده است .

هورمونهای گروه I لیپوفیل هستند. این هورمون ها پس از ترشح به پروتئین های ناقل پلاسمائی می پیوندند، بدین ترتیب هم مشکل حالیت آنها حل می شود وهم نیمه عمر پلاسمائی آنها افزایش می یابد . نسبت هورمون آزاد به متصل به میل اتصالی و ظرفیت اتصالی پروتئین ناقل بستگی دارد . هورمون آزاد که شکل فعال بیولوژیکی آن است به راحتی از غشاء پلاسمائی لیپوفیل تمام سلول ها می گذرد وبا گیرنده ها درون سیتوزول یا هسته سلول های هدف مواجه می شود. تصور می رود که کمپلکس لیگاند - گیرنده ، پیک داخل سلولی این گروه باشد.

گروه اصلی دوم شامل هورمون های محلول در آب است که به غشاء پلاسمائی سلول هدف متصل می شوند. هورمونهایی که به سطح سلول های هدف متصل شوند از طریق ملکولهای واسطه موسوم به پیک ثانویه که بر اثر تعامل لیگاند - گیرنده تولید می شوند با فرایند های متابولیک داخل سلولی مرتبط می شوند (خود هورمون پیک اولیه است). نظریه پیک ثانویه حاصل از این مشاهده بود که اپی نفرین به غشای پلاسمائی سلول های خاصی متصل می شود و cAMP داخل سلولی را افزایش می دهد. در پی آن یک رشته آزمایشها انجام شد که نشان داد cAMP واسطه اثرات متابولیک بسیاری از هورمونها است. هورمونهای که از این مکانیسم استفاده می کنند تحت گروه ۲.الف در جدول (۳) آمده اند.

تا به امروز فقط یک هورمون بنام فاکتورناتریوریک دهلیزی (ANF) cGMP (ANF) را بعنوان پیامبر ثانویه بکار می گیرد، ولی هورمونهای دیگر احتمالاً به گروه ۲.ب اضافه خواهند شد.

چندین هورمون که در قدیم تصور می شد بر روی cAMP اثر می گذارند، از کلسیم یونی ( $Ca^{2+}$ ) یا از کمپلکس فسفو اینوزیتید ها (یا هردو) به عنوان پیک داخل سلولی استفاده می کنند. اینها تحت گروه ۲.ج آمده اند. پیک داخل سلولی گروه ۲.د نوعی آبشار پروتئین کینازی فسفاتازی است. چندین هورمون از این گروه شناسایی شده اند و یک هورمون معین ممکن است که بیش از یک آبشار کیناز را مورد استفاده قرار دهد. تعداد کمی از هورمونها در بیش از یک گروه می گنجد. شکل ۶ چهار گروه از گیرنده های بین غشائی را نشان می دهد و نمونه هایی از لیگانه های این چهار گروه نیز در جدول ۵ آمده است.

### کمپلکس لیگاند - گیرنده نقش پیام را در هورمونهای گروه ۱ دارد

هورمونهای لیپوفیل گروه ۱ در غشای پلاسمائی تمام سلولها نفوذ می کنند، ولی فقط با گیرنده اختصاصی خود در سلولهای هدف که میل زیادی برای آن دارد مواجه می شوند. این گیرنده ها را می توان در سیتوپلاسم یا هسته سلولهای هدف پیدا کرد. کمپلکس هورمون - گیرنده ابتدا دستخوش نوعی واکنش «فعال شدن» می شود. گیرنده حداقل با ۲ مکانیسم فعال می شود. مثلاً گلوکوکورتیکوئیدها از خلال غشای پلاسمائی انتشار می یابند و با گیرنده مربوطه شان در سیتوپلاسم سلولهای هدف مواجه می شوند. اتصال لیگاند به گیرنده سبب جدایی گیرنده از پروتئین شوک گرمایی ۹۰ (hsp90) می شود. ظاهراً این مرحله بعداً برای جایابی هسته ای گیرنده گلوکوکورتیکوئید لازم است. این گیرنده دارای توالیهایی برای جایابی هسته ای است که به انتقال آن از سیتوپلاسم به هسته کمک می کنند. گیرنده که اکنون فعال شده است به درون هسته می رود و با میل زیاد به توالی خاصی از DNA به نام عنصر پاسخ به هورمون (HRE) متصل می شود و این توالی در این مورد یک عنصر پاسخ به گلوکوکورتیکوئید یا GRE می باشد. در مقابل، برخی از هورمونها نظیر هورمونهای تیروئید و رتینوئیدها پس از نفوذ از مایع خارج سلولی به درون غشای پلاسمائی، مستقیماً به درون هسته می روند. در این موارد، گیرنده مربوطه قبلاً به HRE خود چسبیده است و رونویسی از ژن را تغییر می دهد. لازم به ذکر است که گیرنده های گلوکوکورتیکوئید (GR)، میزولوکورتیکوئید (MR)، اندروژن (PR) و پرورسترون (PR) در سیتوسول سلول و همراه با پروتئین شوک حرارتی هستند اما گیرنده های هورمون تیروئید (TR) استروژن (ER)، رتینوتیک اسید (RAR) و ویتامین D (VDR) همه در هسته بوده و اتصالی به پروتئین شوک حرارتی ندارند بجز گیرنده استروژن که در اتصال با پروتئین شوک حرارتی است (شکل ۷ و ۸).

### هورمونهای گروه ۲ (پپتید و کاتیکولامین) گیرنده غشایی و پیک داخل سلولی دارند

بسیاری از هورمونها محلول در آبند، پروتئین ناقل ندارند (و لذا نیمه عمر پلاسمائی آنها کوتاه است)، و با اتصال به گیرنده واقع در غشای پلاسمائی، پاسخی را بر می انگیزند. بهترین راه بحث درباره مکانیسم عمل این گروه از هورمونها آن است که آنها را بر حسب پیکهای داخل سلولی که تولید می کنند توضیح دهیم. این پیکها عبارتند از؛ نوکلئوتید cAMP که توسط آنزیم آدنیلیل سیکلاز از ATP ساخته می شود نوکلئوتید cGMP که توسط گوانیلیل سیکلاز ساخته می شود؛  $Ca^{2+}$  و فسفاتیدیل اینوزیتیدها. بسیاری از این پیکهای ثانویه، بر رونویسی از ژنهای دیگر اثر می کنند، و بر انواع فرایندهای دیگر زیستی نیز موثرند.

### گیرنده های جفت با پروتئین G (GPCR)

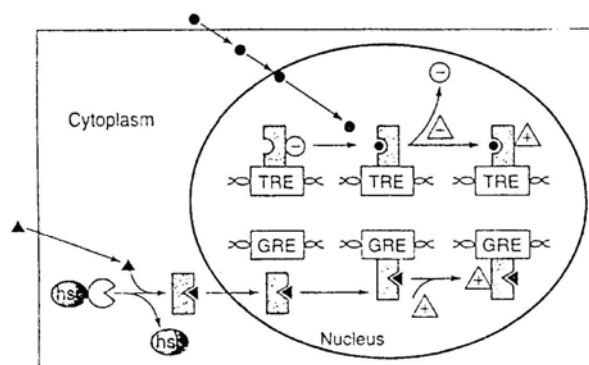
بسیاری از هورمونهای گروه ۲ به گیرنده هایی می چسبند که با واسطه پروتئین متصل شونده به GTP با مجربها جفت می شوند. این گیرنده ها معمولاً ۷ ناحیه هیدروفوب گذرا از غشای پلاسمایی دارند، که در شکل ۹ بصورت ۷ استوانه به هم متصل در پهنای لیپید دو لایه دیده می شود. گیرنده های این دسته با واسطه پروتئینهای متصل شونده به نوکلئوتید گوانین پیامشان را می فرستند و گیرنده های جفت با پروتئین G یا GPCR نام دارند. تاکنون بیش از ۱۳۰ ژن گیرنده جفت با پروتئین G از گونه های مختلف پستانداران کلون شده است. GPCR ها واسطه انواع زیادی از پاسخها هستند.

### cAMP یک ثانویه بسیاری از هورمونها است

cAMP نخستین پیک داخل سلولی بود که در سلولهای پستانداران کشف شد. اجزای متعدد آن عبارتند از سیستمهای تولید، تجزیه و اثر گذاری cAMP.

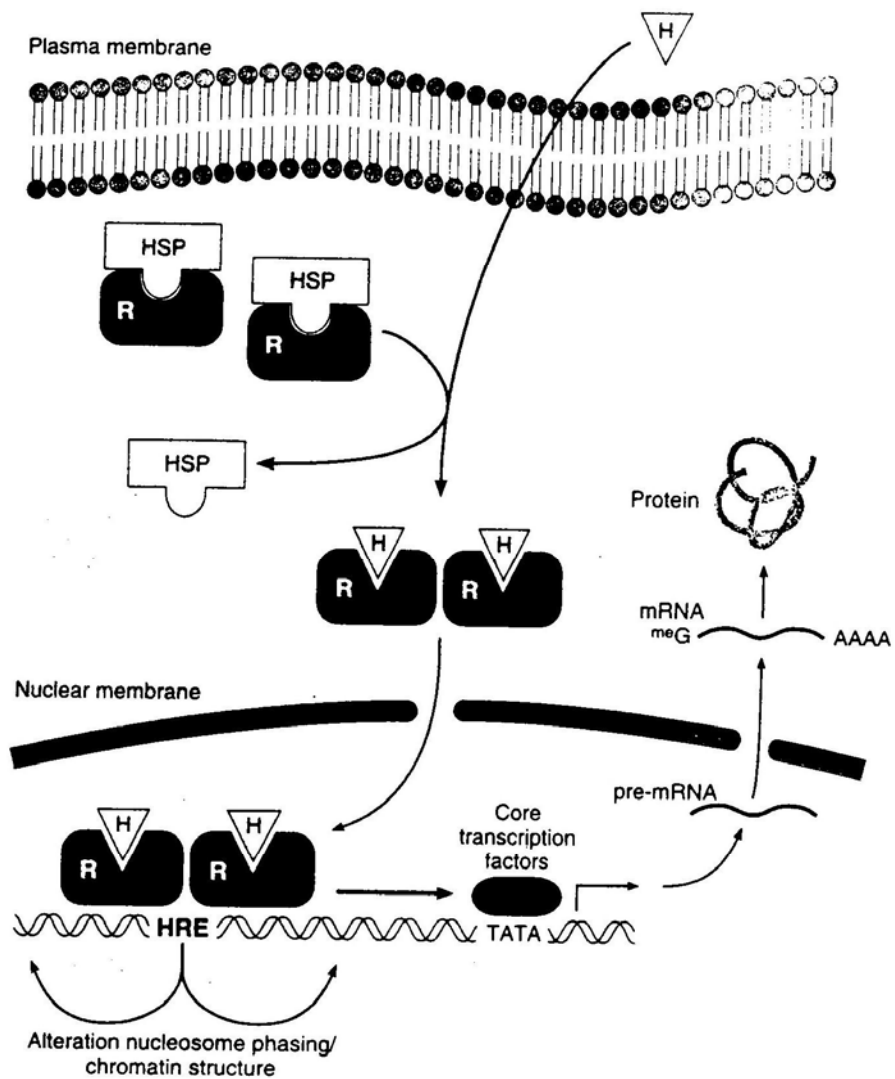
### الف. آدنیلیل سیکلاز

هورمونهای مختلف پپتیدی می توانند تولید cAMP از آدنیلیل سیکلاز را تحریک (S) و یا مهار (i) نمایند، این آنزیم توسط حداقل ۹ ژن بیان می شود. حداقل دو G پروتئین در کمپلکس آدنیلیل سیکلاز وجود دارد: یکی G پروتئین تحریکی  $G_S$  و دیگری G پروتئین مهاری  $G_I$  هر کدام از آنها از سه زیرواحد تشکیل شده اند  $\alpha$ ،  $\beta$  و  $\gamma$  که موجب تحریک و یا مهار واحد کاتالیتیکی آدنیلیل سیکلاز می شوند که در سطح داخلی غشاء سلول قرار دارد. زیرواحدهای  $\beta$  و  $\gamma$  در  $G_S$  یکسان هستند. با زیرواحدهای  $\beta$  و  $\gamma$  موجود در  $G_I$ . زیرواحد  $\alpha$  در  $G_S$  و  $G_I$  با هم فرق دارند. پروتئین ها را که محصول ژن های متفاوت هستند با  $\alpha_S$  و  $\alpha_I$  نشان می دهند. دو نوع گیرنده تحریکی  $R_S$  و مهاری  $R_I$  بطور اختصاصی به هورمونهای معین و یا آگونیست ها متصل می شوند. زیرواحدهای  $\beta$  و  $\gamma$  همیشه همراه هم هستند ( $\beta\gamma$ ) و ظاهراً به عنوان یک هترودایمر عمل می کنند. اتصال هورمون به  $R_I$  یا  $R_S$  موجب فعال شدن  $G_I$  و یا  $G_S$  می شود که نتیجه آن جابجایی GDP با GTP روی  $\alpha$  و جدایی همزمان  $\alpha$  از  $\beta\gamma$  می باشد.



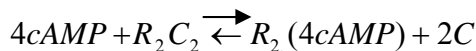
شکل ۷ تنظیم بیان ژنها با هورمونهای دسته ۱. هورمونهای استروئیدی به آسانی به بخش سیتوپلاسمی سلولهای هدف دسترسی می یابند. هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدی (مثلشهای سیاه) در سیتوپلاسم به گیرنده مربوطه که به صورت کمپلکسی با پروتئین شوک گرمایی ۹۰ (hsp90) است برمی خورند. اتصال لیگاند باعث جدایی hsp و تغییر شکل فضایی گیرنده می شود. آنگاه کمپلکس گیرنده-لیگاند از غشای هسته می گذرد و در محل عنصر پاسخ به گلوکوکورتیکوئید (GRE) با میل و ویژگی زیاد به DNA می چسبند. این واقعه باعث تشکیل تعدادی کمک فعالگر رونویسی (مثلت دارای +) می شود و رونویسی را تقویت می کند. در مقابل، هورمونهای تیروئیدی و اسیدرتیوییک (دایره سیاه) مستقیماً وارد هسته می شوند که گیرنده آنها قبلاً به همراه کمپلکس سرکوبگر رونویسی (دایره دارای -) به عناصر مناسب پاسخ دهنده چسبیده است. این کمپلکس که متشکل از ملکولهای N-COR یا SMRT (جدول ۴۳-۶) است در غیاب لیگاند، رونویسی را فعالانه مهار می کند. اتصال لیگاند باعث جدایی کمپلکس سرکوبگر از گیرنده می شود و امکان تشکیل کمپلکس فعالگر را فراهم می سازد. سپس از روی ژن فعالانه رونویسی می شود.



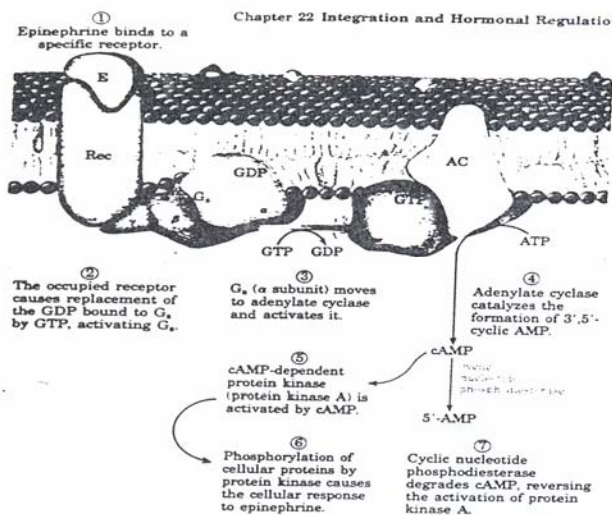


**Figure 8** Signaling through the steroid receptor complex. Similar mechanisms are employed by members of the TR gene family, though most of the latter are concentrated in the nucleus compartment and are not found in the plasma membrane.

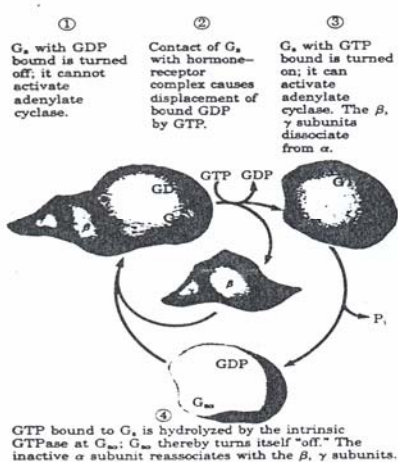




کمپلکس  $R_2C_2$  فعالیت آنزیمی ندارد ، ولی اتصال cAMP به R باعث جدائی R از C می شود و بدین ترتیب C را فعال می کند (شکل ۱۱) . زیر واحد فعال C ، فسفات گامای ATP را در انواع پروتئینها به اجزای سرین و ترئونین انتقال می دهد . معتقدند که همه اثرات cAMP در سلولهای یوکاریوتی با واسطه فسفریلاسیون - دی فسفریلاسیون پروتئینهاست ، به خصوص بر روی اجزای سرین و ترئونین . کنترل هر کدام از اثرات cAMP از جمله فرایندهای گوناگونی همچون استروئیدسازی ، ترشح ، انتقال یونها ، متابولیسم کربوهیدراتها و چربی ، القای آنزیمی ، تنظیم ژنی ، و رشد سلول و همانند سازی می تواند به وسیله یک پروتئین کیناز خاص ، فسفاتاز خاص یا سوبستراهای خاص فسفریلاسیون صورت پذیرد . این سوبستراها می توانند به تعین بافت هدف کمک کنند و در تعیین میزان پاسخ معینی در هر سلول مشخص دخالت دارند . مثلا اثرات cAMP بر رونویسی از ژنها با واسطه پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ به cAMP (CREB) صورت می گیرد . شکل غیر فسفریله CREB به عنصر پاسخ به cAMP (CRE) متصل می شود و فعال کننده ضعیف رونویسی است . وقتی CREB با PKA فسفریله شود ، به کمک فعالگر CREB-binding CBP/p300 می چسبد و در نتیجه ، رونویسی از ژنها را قویتر فعال می کند . (شکل ۱۲)

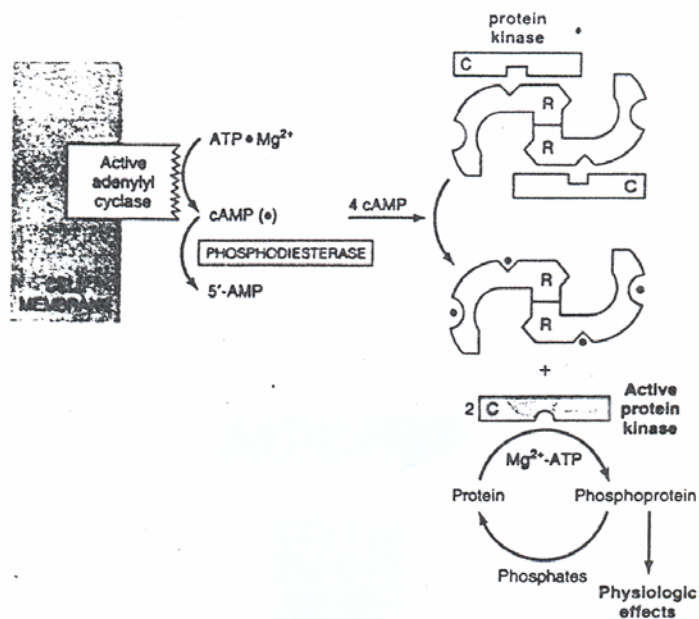


The mechanism that couples binding of epinephrine (E) to its receptor (Rec) with the activation of adenylate cyclase (AC). The seven steps are further discussed in the text. The same adenylate cyclase molecule in the plasma membrane may be regulated by a stimulatory G protein,  $G_s$ , as shown or an inhibitory G protein,  $G_i$  (not shown).  $G_s$  and  $G_i$  are under the influence of different hormones. Hormones that induce GTP binding to  $G_i$  cause inhibition of adenylate cyclase, resulting in lower cellular levels of cAMP.



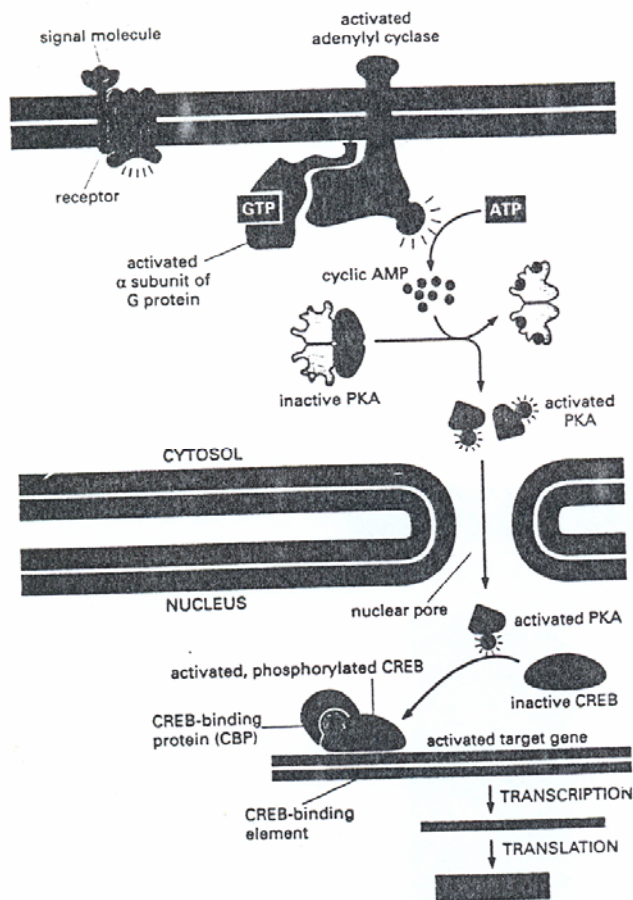
Earl W. Sutherland, Jr. 1915-1974

شکل ۱۰



Hormonal regulation of cellular processes through cAMP-dependent protein kinases. The cAMP (c) generated by the action of adenylyl cyclase (activated as shown in Figure 44-7) binds to the regulatory (R) subunit of cAMP-dependent protein kinase. This results in the release and activation of the catalytic (C) subunit. (Courtesy of J Corbin.)

شکل ۱۱



How gene transcription is activated by a rise in cyclic AMP concentration. The binding of an extracellular signal molecule to its G-protein-linked receptor leads to the activation of adenylyl cyclase and a rise in cyclic AMP concentration. The increase in cyclic AMP concentration activates PKA in the cytosol, and the released catalytic subunits then move into the nucleus, where they phosphorylate the CREB gene regulatory protein. Once phosphorylated, CREB recruits the coactivator CBP, which stimulates gene transcription. This signaling pathway controls many processes in cells, ranging from hormone synthesis in endocrine cells to the production of proteins required for long-term memory in the brain. We shall see later that some kinases that are activated by a rise in intracellular  $Ca^{2+}$  can also phosphorylate and thereby activate CREB.

شکل ۱۲

### cGMP نیز از پیکهای داخل سلولی است

GMP حلقوی (cGMP) توسط آنزیم گوانیل سیکلاز از GTP ساخته می شود؛ هر دو شکل محلول و متصل به غشای آنزیم فوق وجود دارد. هر کدام از این ایزوایزیمها خواص فیزیولوژیک منحصر بفردی دارد. اتریوپیتینها<sup>(۱)</sup> خانواده ای از پیتیدها هستند که در بافت دهلیزی قلب تولید می شوند و باعث ناتریورز (دفع سدیم از ادار)، دیورز (دفع آب از ادار)، اتساع عروق، و مهار ترشح آلدوسترون می گردند. این پیتیدها (مانند فاکتور ناتریوریک دهلیزی با ANF) به گوانیل سیکلاز غشائی اتصال می یابد و آن را فعال می کنند. بدین ترتیب cGMP در برخی موارد تا ۵۰ برابر زیاد می شود که معتقدند واسطه اثرات مزبور است. شواهد دیگری حاکی از رابطه cGMP با اتساع عروق وجود دارد. گروهی از ترکیبات از جمله نیتروپروساید، نیتروگلیسرین، اکسید نیتریک نیتريت سدیم و آزید سدیم باعث انبساط عضلات صاف می شوند و متسع کننده قوی عروق هستند این عوامل با فعال ساختن شکل گوانیل سیکلاز محلول cGMP را افزایش می دهند؛ (شکل ۱۳)

باز دارنده های cGMP فسفودی استراز هم این پاسخها را تقویت و طولانی می کنند (مثل داروی سیلد نافیل [ویاگرا]).

cGMP زیاد با فعال کردن پروتئین کیناز وابسته به cGMP (PKG) باعث فسفریلاسیون شماری از پروتئین های عضله صاف می شود. این اثر احتمالا در انبساط عضلات صاف و اتساع عروق نقش دارد.

### د. متابولیسم فسفاتیدیل اینوزیتیدها بر عمل هورمونهای وابسته به $Ca^{2+}$ تاثیر دارد

برخی از پیامها ارتباط بین گیرنده هورمون موجود در غشاء پلاسمایی و مخازن  $Ca^{2+}$  داخل سلولی را فراهم می نماید. این توسط محصولات متابولیسم فسفوتیدیل اینوزیتول انجام می شود. گیرنده های سطحی سلول نظیر گیرنده های استیل کولین، هورمون آنتی دیورتیک و کاتکلامینهای نوع  $\alpha_1$  در صورت اشغال با لیگاندهای خود، فسفولیپاز C را قویا فعال می کنند. اتصال به گیرنده و فعال شدن فسفولیپاز C با ایزوفرهای  $G_q$  جفت شده است (شکل ۱۴). فسفولیپاز C مسئول هیدرولیز فسفاتیدیل اینوزیتول ۵،۴- بیس فسفات به اینوزیتول تری فسفات ( $IP_3$ ) و ۱،۲- دی اسیل گلیسرول است (شکل ۱۵). دی اسیل گلیسرول خود قادر است پروتئین کیناز C (PKC) را فعال کند. فعالیت PKC به  $Ca^{2+}$  هم بستگی دارد.  $IP_3$  با تعامل با نوعی گیرنده خاص داخل سلولی، کلسیم را از ذخایر داخل سلول خود همچون شبکه سارکوپلاسمی به خوبی آزاد می کند. لذا هیدرولیز فسفاتیدیل اینوزیتول ۵،۴- بیس فسفات باعث فعال شدن PKC و ازدیاد  $Ca^{2+}$  سیتو پلاسمی می شود.

### برخی از هورمونها از طریق نوعی آبشار پروتئین کیناز عمل می کنند

پروتئین کینازهای منفرد مانند PKA، PKC و  $Ca^{2+}$  - کالمولین (CaM) - کینازها که موجب فسفوریله شدن سرین و ترئونین پروتئینهای هدف می شوند، نقش بسیار مهمی در اثر گذاری هورمونها دارند. کشف این که گیرنده EGF دارای فعالیت ذاتی تیروزین کینازی است که با اتصال لیگاند EGF فعال می شود تحول بزرگی بود. گیرنده های انسولین و IGF-I نیز فعالیت ذاتی تیروزین کیناز دارند که با لیگاند مربوطه فعال می شود. چند تا از گیرنده ها یا ذاتا فعالیت تیروزین کیناز دارند، یا همراه پروتئینهایی هستند که تیروزین کیناز می باشند. این گیرنده ها عموما مسئول اتصال به لیگاندهای دخیل در کنترل رشد، تمایز و پاسخ التهابی هستند. دیگر خصیصه متمایز این نوع تاثیر هورمونی آن است که کینازهای مزبور ترجیحا اجزای تیروزین را فسفریله می کنند که این اتفاق در سلولهای پستانداران نادر است (کمتر از ۳٪ درصد از کل فسفریلاسیونهای اسیدهای آمینه). سومین ویژگی متمایز آن است که تعامل لیگاند با گیرنده که باعث فسفریلاسیون تیروزین می شود آبشاری را راه می اندازد که می تواند شامل چند پروتئین کیناز، فسفاتاز، و دیگر پروتئینهای تنظیمی باشد.

### گیرنده ها با فعالیت ذاتی تیروزین کینازی :

گروهی از گیرنده ها دارای ناحیه تیروزین کینازی بوده و بنابر این حاوی فعالیت تیروزین کینازی ذاتی هستند. از هورمون های متصل به این گیرنده ها می توان از انسولین، فاکتور رشد اپی درم (EGF)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت ها (PDGF) و فاکتور رشد شبیه انسولین (IGF) نام برد. پس از اتصال هورمونها به گیرنده و اتو فسفوریله شدن اسید آمینه تیروزین در

گیرنده، پروتئین هائی از قبیل Grb2 ، PKC- $\gamma$  ، Src و Pi kinase که حاوی حوزه SH2 (Src homology domin-) هستند به تیروزین فسفوریله شده متصل شده و فعال می گردند . فعال شدن آنها به ترتیب منجر به فعال شدن پروتئین ها دیگر Ras, SOS, Raf, MEK و MAPK می شود. پروتئین کیناز فعال شونده با میتوژن (MAPK) بنوبت منجر به فسفوریله شدن فاکتور های رونویسی شده و روند رونویسی را تغییر می دهند (شکل ۱۶).

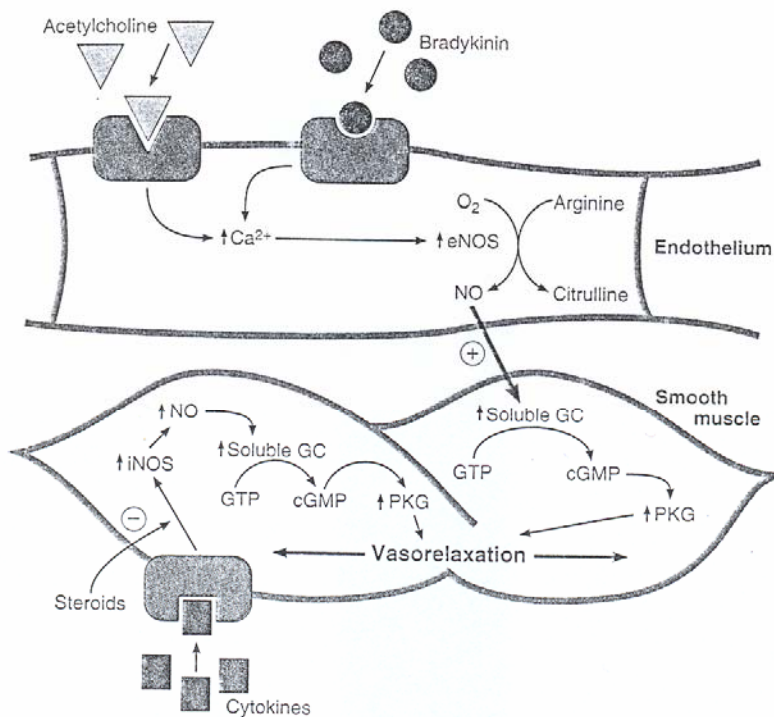
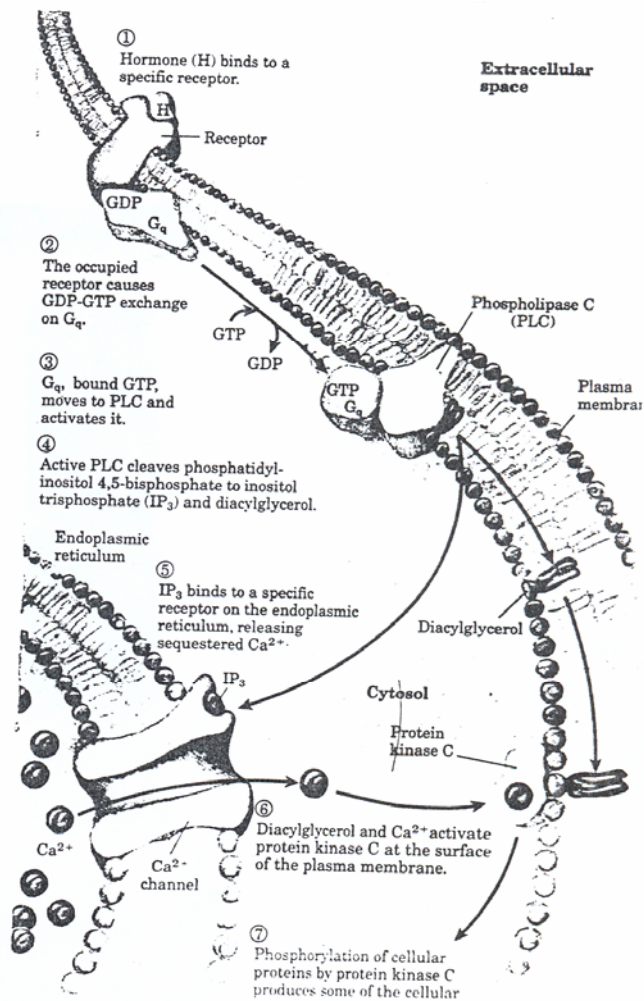


Figure 3-11. Signaling through the endothelial (e) and inducible (i) nitric oxide synthases (NOS) in the vascular wall. Activation of eNOS in the endothelial cell or iNOS in the vascular smooth muscle cell leads to an increase in NO and stimulation of soluble guanylyl cyclase (GC) activity. Subsequent elevations in cGMP activate cGMP-dependent protein kinase (PKG) and promote vasorelaxation.

table

Some Signals That Act through Phospholipase C and IP <sub>3</sub>
Acetylcholine [muscarinic M <sub>1</sub> ]
α <sub>1</sub> -Adrenergic agonists
Angiotensin
Angiotensin II
ATP (P <sub>2a</sub> and P <sub>2b</sub> )*
Auxin
Gastrin-releasing peptide
Glutamate
Gonadotropin-releasing hormone (GRH)
Histamine [H <sub>1</sub> ]*
Light ( <i>Drosophila</i> )
Oxytocin
Platelet-derived growth factor (PDGF)
Serotonin [5-HT-1c]*
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
Vasopressin

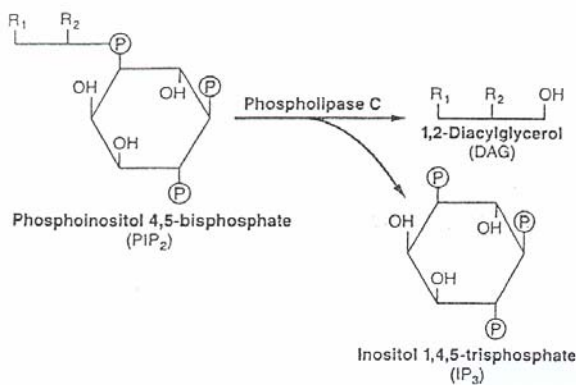
\*Receptor subtypes are in square brackets; see footnote to Table 13-4.



figure

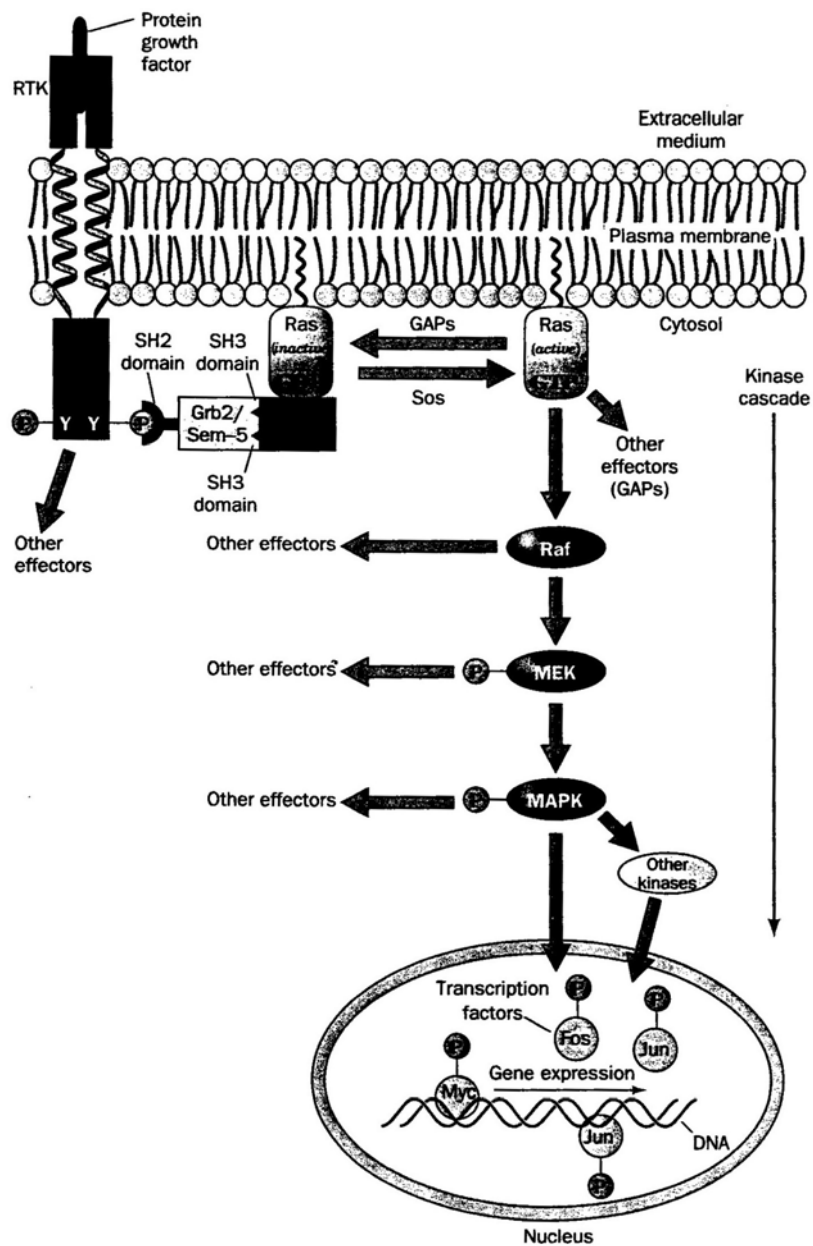
**Hormone-activated phospholipase C and IP<sub>3</sub>.** Two intracellular second messengers are produced in the hormone-sensitive phosphatidylinositol system: inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>) and diacylglycerol. Both contribute to the activation of protein kinase C. By raising intracellular [Ca<sup>2+</sup>], IP<sub>3</sub> also activates other Ca<sup>2+</sup>-dependent

شکل ۱۴



فسفولیپاز C، PIP<sub>2</sub> را به دی‌اسیل گلیسرول و اینوزیتول تری فسفات می‌شکند. R<sub>1</sub> عموماً استنارات است و R<sub>2</sub> معمولاً آراشیدونات. IP<sub>3</sub> می‌تواند دفسفریله شود (به شکل غیر فعال 1-1,4-P<sub>2</sub>) یا فسفریله گردد (به شکل بالقوه فعال 1-1,3,4,5-P<sub>4</sub>).

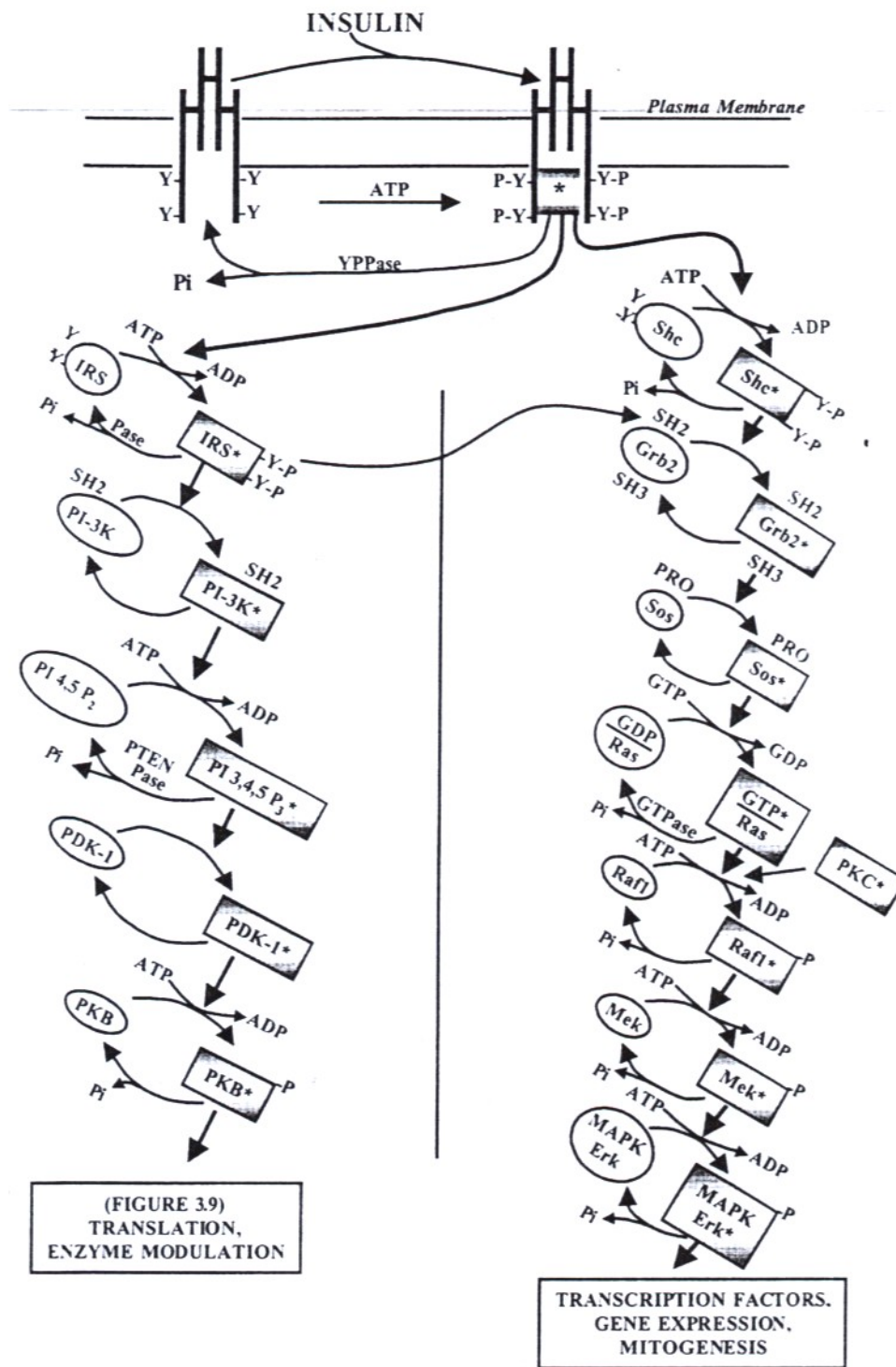
شکل ۱۵



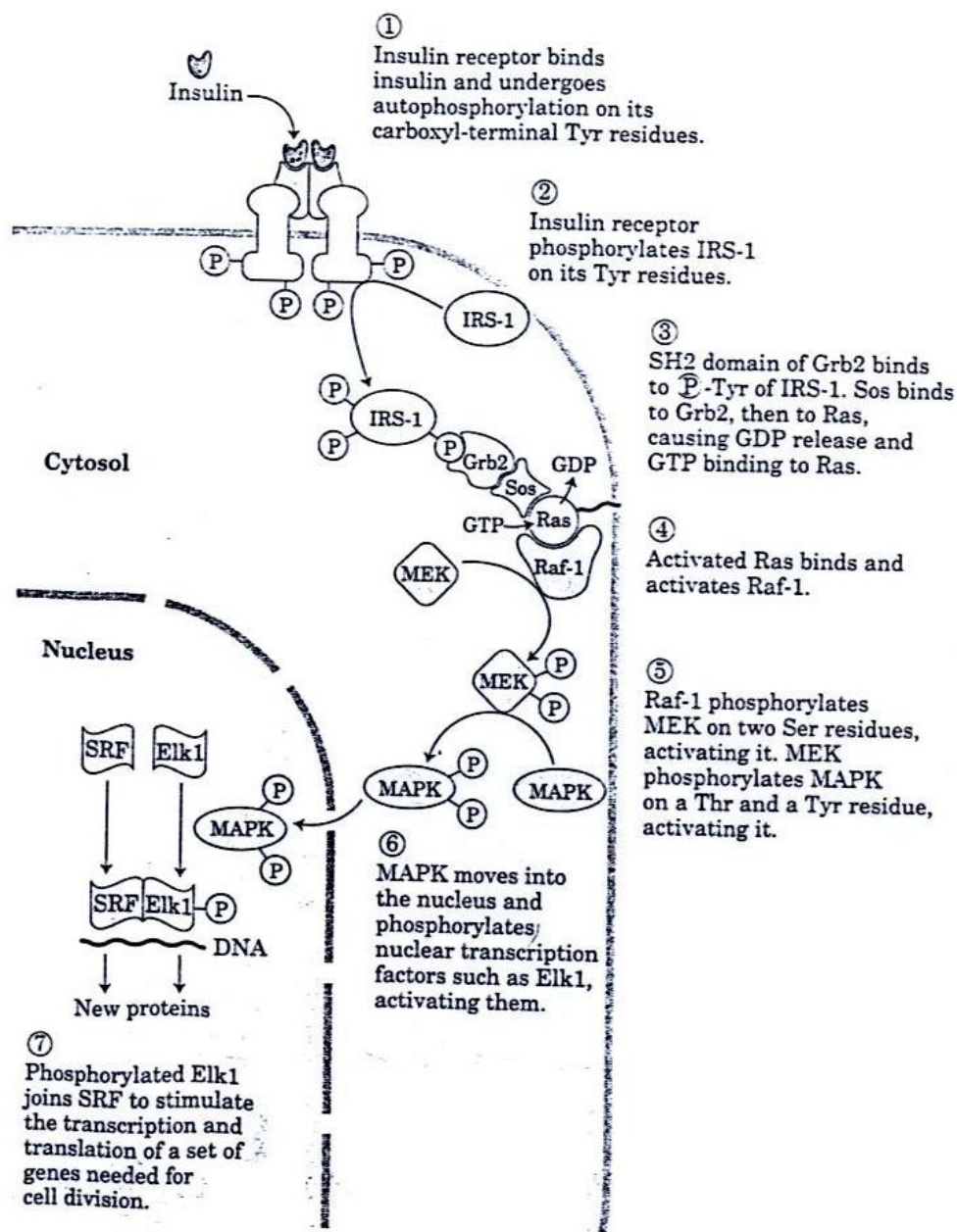
شکل ۱۶

گیرنده انسولین نیز دارای فعالیت تیروزین کینازی ذاتی است که پس از اتصال هورمون به گیرنده فعالیت تیروزین کینازی گیرنده افزایش و روند اتوفسفریله شدن انجام می گیرد. انتقال پیام سپس از دو راه صورت می گیرد یکی راه MARK و یکی راه فسفو تیدیل اینوزیتول -۳- کیناز (PI-3K) است که با اتصال سوبسترای گیرنده انسولین (حداقل ۴ تا از این ملکولها به نام IRS-1 تا IRS-4 هست) شروع شده و منجر به فعال شدن پروتئین کیناز B (PKB) و انتقال پیام می شود (شکل ۱۷ و ۱۸) بسته به نوع سلول نقاطی وجود دارد که ارتباط تقاطع بین دو راه وجود دارد.





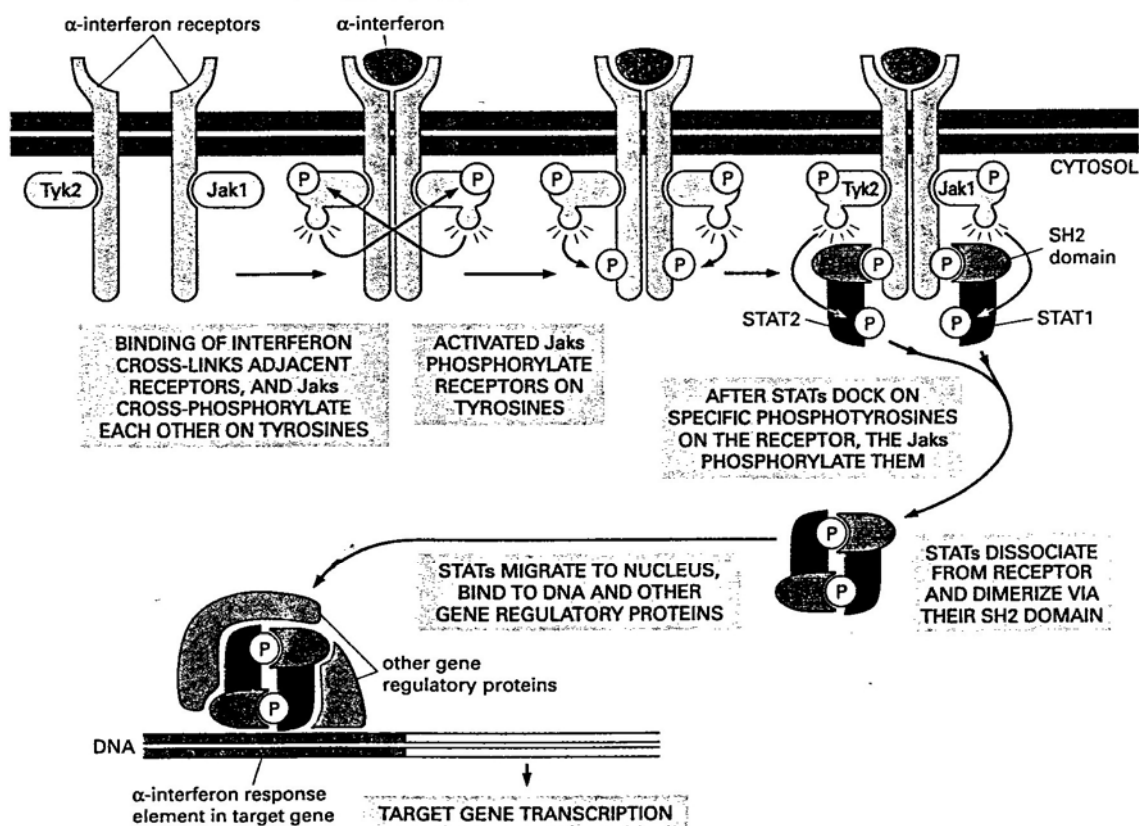
شکل ۱۷



شکل ۱۸

گیرنده های ملحق شده با تیروزین کیناز (Tyrosine Kinase associated Receptor): تعدادی از گیرنده ها خود دارای فعالیت ذاتی تیروزین کینازی نیستند ، اما پس از اتصال لیگانه به آنها قادرند که پروتئین های سیتوسولی که دارای فعالیت تیروزین کینازی هستند (non-receptor Tyrosine Kinase) را فعال می نمایند. بعضی از هورمونها مانند هورمون پرولاکتین ، اریتروپوئین تاثیر خود را با فعال کردن یک پروتئین کیناز آغاز می کنند ، ولی این فعالیت بخش لاینفکی از گیرنده هورمون نیست . انترکنش هورمون - گیرنده باعث اتصال و فعال شدن پروتئین تیروزین کینازهای سیتوپلاسمی نظیر JAK 1 , JAK 2 می شود . این کینازها یک یا چند پروتئین سیتوپلاسمی را فسفریله می کنند و سپس آنها از طریق اتصال به نواحی SH<sub>2</sub> ، به سایر پروتئین های الحاقی می پیوندند . یکی از این نوع تعاملها باعث فعال شدن خانواده ای از پروتئین های سیتوسولی به نام مبدلهای پیام و فعالگرهای رونویسی (STAT) می شود . پروتئین فسفریله STST دایمر می شود و به

هسته انتقال می یابد تا به یکی از عناصر خاص DNA همچون عنصر پاسخ دهنده به اینترفرون یا عنصر پاسخ سرمی متصل شود و رونویسی را فعال نماید (شکل ۱۹).



شکل ۱۹

### سنتر ، ذخیره و ترشح هورمون :

سلولهایی که پپتیدها و هورمون های آمین دار را سنتر می نمایند آنها را در گرانول ها ذخیره می نمایند و سرمایه قابل آزاد شدن ساده ای از هورمون را دارند و بنابراین آنها را براحتی آزاد می نمایند . تحت محرک معین ذخایر گرانول ها به سطح سلول منتقل شده ، با پلازما ادغام و محتویاتشان را تخلیه می نمایند . در بعضی از سلول ها روند آگرو سیتوز وابسته به ریزش کلسیم بداخل سلول است . محرک آزاد شدن هورمون همچنین موجب القاء سنتر هورمون جدید شده ومنجر به طرح ترشحي دو فازی می شود. آزاد شدن هورمون از قبل تشکیل شده ، بدنبال دارد آزاد شدن هورمون های سنتر شده جدید را . سلول های تولید کننده استروئید ، مقدار کمی از محصول نهائی تولید شده را ذخیره می نمایند . هورمون تیروئید در فولیکول تیروئید ذخیره می شود همراه با پروتئین پیشگام تیروگلوبولین . تحریک سلول فولیکول تیروئید توسط TSH منجر به پروتئولیز تیروگلوبولین و آزاد شدن هورمون بداخل جریان خون می شود . با این حال علی رغم مقدار بالای هورمون ذخیره ای از قبیل تشکیل شده در غده تیروئید ، ترشح هورمون به تندی پاسخ به محرک نمی دهد که در مقابل متفاوت است از هورمون های پپتیدی و آمین دار . بطور عموم مقدار کمی از هورمون در بدن ذخیره می شوند. میزان آزاد شدن هورمون نهایتا توسط میزان سنتر آن تعیین می شود و قانون عمومی سنتر مداوم و شکسته شدن هورمونها است . دو استثناء در مورد هورمون تیروئید و VitD است . هر دو هورمون بمقدار زیاد ذخیره می شوند و محافظتی را بترتیب فراهم می نمایند در دوره طولانی کمبود ید و فقدان نور خورشید . ترشح هورمونها به سرعت یک نواخت نیست . بیشتر هورمونها پپتیدی بطور انفجارهای حادثه ای ترشح می شود در فواصل نامنظم . آزاد شدن مربوط به خواب با خیلی از هورمونها صورت می گیرد ، منجمله هورمون رشد و پرولاکتین از هیپوفیز قدامی . هنوز دیگر هورمونها تحت تاثیر تغییرات ۲۴ ساعته قرار می گیرند . هورمونهای گلیکوپروتئینی TSH , LH , FSH , CG همه حاوی دو زنجیر پروتئین است که بطور محکمی بهم متصل شده اند یک زنجیر در هر چهار هورمون یکسان است و زنجیر دوم

یگانه است . در تعداد زیادی از موارد هورمون آزاد شده توسط غده اندوکراین شکلی از هورمون نیست که بطور فعال در بافت هدف وجود دارد . برای هورمون تیروئید دی یدودیناسیون صورت می گیرد و  $T_4$  تبدیل به شکل فعال تر آن  $T_3$  می شود هم در بافت محیطی و هم در تیروئید . تستسترون احیاء می شود به دی هیدروتستسترون در بافت هدف ، شکل فعال عمده VitD نتیجه هیدروکسیله شدن است که در کبد و کلیه صورت می گیرد.

### متابولیسم و حذف هورمونها :

متابولیسم هورمونها و پیشگام های آن بکار گرفته می شوند برای تولید شکل بیشتر فعال از پیشگام یا هورمون کمتر فعال و شکستن آن بشکل غیر فعال . بیشتر حذف هورمونها از طریق شکستن است ، اگر چه حذف بعضی از هورمونها در موارد کم بصورت دست نخورده صورت می گیرد . بطور عموم هورمونهای پپتیدی نیمه عمر کمی دارند ( چند دقیقه) همانطور که وجود دارد برای ACTH ، انسولین ، گلوکاگون ، PTH و هورمونهای آزاد کننده . هورمونهای گلیکوپروتئین گلیکولیزه شده پایدارتر هستند ، و CG نیمه عمرش چند ساعت است . اگر چه ممکن است مقداری از شکستن هورمونها توسط پروتئنازها در گردش صورت می گیرد ، مکانیسم عمده برای شکستن هورمونها اتصال توسط گیرنده های سطح سلولی است با برداشت بعدی بدخل سلول و شکسته شدن آن توسط آنزیم های غشاء سلول و یا داخل سلول . هورمونهای استروئیدی هیدروفوب و Vit D توسط کلیه فیلتره شده و بطور عموم باز جذب می شوند . برای مثال حدود ۱٪ کورتیزول تولید شده روزانه در ادرار یافت می شود . این مواد عمدتاً متابولیزه می شوند به گونه ها غیر فعال و شکل بیشتر محلول در آب که بتواند بطور موثرتری حذف شوند . متابولیسم هورمونهای استروئیدی عمدتاً در کبد انجام می شود توسط احیاء ، کنژوگه شدن ، اکسیده شدن و هیدروکسیله شدن که بکار گرفته می شوند برای غیر فعال نمودن و تسهیل دفع آنها در ادرار یا صفرا . نیمه عمر گردش  $T_4$  (۷ روز) و  $T_3$  (حدود ۱ روز) است که طولانی تر از بیشتر هورمون ها است . این اختلاف بعلت میل ترکیبی بیشتر  $T_4$  و  $T_3$  است برای TBG . این هورمون ها شکسته می شوند به شکل غیر فعال توسط دی ایدو (deiodase) میکروزومال . دی آمینه شدن و دی کربوکسیله شدن آلانین زنجیر جانبی و همچنین کنژوگه شدن با اسید گلوکورونیک و گروه سولفات نیز دخیل هستند در شکسته شدن هورمون تیروئید . کاتیکول آمین ها بطور سریع شکسته می شوند ، با نیمه عمر ۲-۱ دقیقه . تصفیه آن عمدتاً توسط برداشت سلولی و متابولیسم آن است ، فقط ۲-۳٪ نوراپی نفرین وارد شده در گردش خون در ادرار دفع می شود . مقدار اعظم متابولیت های کاتیکول آمین ها که در گردش وجود دارند انعکاس کاتیکول آمین هائی است که شکستن آنها در انتهای نرونهای آدرنژیک صورت می گیرد.

### برخی از هورمونها پروتئین ناقل پلاسمائی دارند :

هورمونهای دسته I ماهیت شیمیائی هیدروفوب دارند و لذا خیلی در پلازما محلول نیستند . این هورمونها (عمدتاً استروئیدها و هورمونهای تیروئیدی) پروتئینهای ناقل خاص پلاسمائی دارند که برای چند منظور بکار می روند . اولاً این پروتئینها مشکل حلایت را دور می زنند و بدین وسیله هورمون را به سلول هدف تحویل می دهند . آنها همچنین اندوخته ای در گردش از هورمون می سازند که همچون هورمونهای تیروئیدی می تواند چشمگیر باشد . هورمونهای متصل به پروتئینهای ناقل نمی توانند متابولیزه شوند و لذا نیمه عمر پلاسمائی ( $t_{1/2}$ ) آنها بالا می رود . میل اتصال هر هورمون معین به ناقلش ، نسبت هورمون آزاد به متصل را تعیین می کند . این نسبت از آنجا مهم است که تنها شکل آزاد هورمون دارای فعالیت زیستی است . بطور کلی غلظت هورمون آزاد در خون بسیار کم است ، یعنی در محدوده  $10^{-15} - 10^{-9}$  mol/L . لازم است بین این پروتئینهای ناقل پلاسمائی و گیرنده های هورمونی فرق گذاشته شود ؛ هر دوی آنها به هورمون وصل می شوند ، ولی با خصوصیات متفاوت (جدول ۶) . هورمونهای هیدروفیل (عموماً دسته II و با ساختمان پپتیدی) به خوبی در پلازما محلولند و نیازی به پروتئینهای ناقل ندارند . هورمونهایی مانند انسولین ، هورمون رشد ، ACTH ، و TSH به شکل آزاد و فعال خود در گردش خون هستند و نیمه عمر پلاسمائی کوتاهی دارند . IGF-I از استثناهای شایان ذکر است که متصل به اعضای خانواده پروتئینهای متصل شونده انتقال می یابد .

جدول ۶ مقایسه گیرنده‌ها با پروتئینهای ناقل.

ویژگی	گیرنده‌ها	پروتئینهای ناقل
غلظت	بسیار کم (هزاران در سلول)	بسیار زیاد (میلیاردها در $\mu\text{L}$ )
میل اتصال	زیاد (محدوده $\text{pmol/L}$ تا $\text{nmol/L}$ )	کم ( $\mu\text{mol/L}$ )
ویژگی اتصال	بسیار زیاد	کم
اشباع پذیری	دارد	ندارد
برگشت پذیری	دارد	دارد
هدایت پیام	دارد	ندارد

## کلیات فیزیولوژی غدد

### مفاهیم کلیدی Key Concepts

- ۱- هورمون‌ها مواد شیمیایی هستند که در ارتباط سلول به سلول نقش دارند و به حفظ Homeostasis کمک می‌کنند.
- ۲- هورمون‌ها به سه دسته استروئیدی، پروتئینی و مشتق از اسید آمینه تیروزین تقسیم می‌شوند.
- ۳- بیشتر هورمون‌های پروتئینی از Preprohormone ساخته می‌شوند.
- ۴- هورمون‌های استروئیدی و تیروئیدی در خون به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌شوند در حالیکه هورمون‌های پپتیدی و پروتئینی بصورت آزاد در خون حمل می‌شوند.
- ۵- هورمون‌ها به رسپتورهای اختصاصی متصل می‌شوند.
- ۶- رسپتورها در غشاء سیتوپلاسم و یا هسته سلول قرار می‌گیرند.
- ۷- هورمون‌ها بصورت فیدبک منفی کنترل می‌شوند.

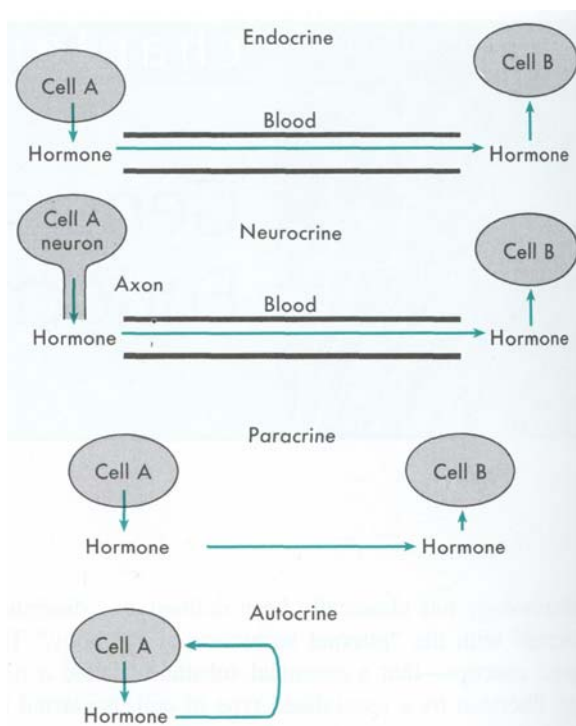
### فیزیولوژی اندوکراین

در دیدگاه کلی سیستم اعصاب و اندوکراین اعمال مهم و مشابه یکدیگر دارند. هر کدام سیستمی جهت ارسال سیگنال می‌باشند. هر یک به صورت تحریک - پاسخ فعالیت می‌کنند. هر یک پیام‌هایی را انتقال می‌دهند که در بعضی موارد خیلی لوکالیزه، محدود و منحصر بفرد می‌باشد و در مواقع دیگر بسیار گسترده و وسیع و چندمنظوره می‌باشد. هر سیستم جهت هماهنگی اعمال فیزیولوژیک اورگان سیستم‌های انسان نقش برجسته‌ای دارد. بنابراین سیستم اعصاب و اندوکراین با یکدیگر به تحریکات رسیده پاسخ می‌دهند که از نظر یکپارچگی پاسخهای اورگانسیم به تغییرات داخل و خارج حائز اهمیت است. چند مشخصه ارتباط نزدیک سیستم اعصاب را با سیستم اندوکراین مشخص می‌کند:

- سلولهای نورونی و اندوکرینی هر دو موادی را به جریان خون آزاد می‌کنند.
- بعضی از سلولهای اندوکرینی و نورونها با ایجاد پتانسیل الکتریکی دپولاریزه می‌شوند.
- پپتیدها در ابتدا به عنوان محصولات اندوکرینی شناخته شدند ولی بعدها اعمال نوروترانسمیتری آنها نیز شناخته شد. لذا مولکولهای نوروترانسمیتری می‌توانند مانند یک هورمون نیز عمل کنند.
- یک سلول واحد می‌تواند هم آمین‌های بیوژن را به عنوان نوروترانسمیتر ترشح کند و هم هورمون‌های پپتیدی را بسازد و ترشح کند.
- یک ژن می‌تواند به یک نوروترانسمیتر پپتیدی، یک هورمون پپتیدی و یا هر دو ترانس کریپت و ترانس لیت شود.
- مولکولهایی مانند فاکتور رشد عصبی NGF و Neurogenin هم در رشد و توسعه سیستم اعصاب و هم در رشد توسعه سلولهای اندوکراین نقش دارند.
- رسپتورهای هورمونی و نوروترانسمیتر از نظر ساختمانی شبیه یکدیگر می‌باشند.

ارتباط نزدیکی نیز بین سیستم اندوکراین و ایمنی وجود دارد. سلولهای ایمنی Cytokines ترشح می‌کنند که این مولکولها از طریق مکانیسم‌هایی مشابه هورمون‌های سلولهای هدف عمل می‌کنند. سلولهای اندوکرینی خود ممکن است هدف این سیتوکینها باشند. بطوریکه پاسخهای ایمنی و پاسخهای هورمونی در برابر یک استرس با یکدیگر هماهنگ می‌باشند. حتی تعدادی از هورمون‌های کلاسیک در سلولهای ایمنی ساخته می‌شوند. سیگنال‌های هورمونی شامل اندوکراین، نوروکراین، پاراکراین و اتوکراین می‌باشد (شکل ۱). سیگنال اندوکراین یعنی انتقال مولکول از سلولهای اندوکرینی به خون و رسیدن به سلول

هدف در ناحیه دورتر می‌باشد. عمل نوروکرینی یعنی انتقال مولکول از نورون در طول آکسون و سپس ورود به خون و رسیدن به سلول هدف در ناحیه‌ای دورتر می‌باشد. عمل پاراکرین شامل انتقال مولکول از یک تیپ سلول به سلولهای متفاوت همسایه و رسیدن به آنها از راههای مختلف (بین سلولی و **gap junction**) می‌باشد و عمل اتوکرین نیز عبارت است از انتقال مولکول از طریق مایع بین سلولی و یا **gap junction** به سلولهای همسایه و یا اثر روی خود سلول ترشح کننده. بر مبنای راه انتقال مولکولهای پیام‌رسان یک مولکول می‌تواند به عنوان یک هورمون اندوکرینی یک نوروهورمون، یک نوروترانسمیتر و یا یک هورمون پاراکرین و یا اتوکرین معرفی شود. اثر تولید شده توسط مولکول بستگی به سلول هدف و مکانیسمهای داخل سلولی دارد. به عنوان مثال سلولهای هیپوتالاموس نوروهورمون سوماتوستاتین را آزاد می‌نمایند که از طریق ورید پورت به هیپوفیز می‌رسد و موجب مهار هورمون رشد می‌شود. سلولهای مغز ممکن است سوماتوستاتین را به سلول دیگری (**Second Cell**) در مغز نیز انتقال دهند که روی تغییرات رفتاری اثر بگذارد. سلولهای دلتا در پانکراس نیز سوماتوستاتین آزاد می‌سازند که روی سلولهای مجاور اثر گذاشته و ریلیز انسولین را مهار می‌کند. هورمون انسولین خود توسط سلولهای بتا در پانکراس آزاد می‌شود، پس از ورود به جریان خون با اثر روی بافت چربی، عضله، کبد و مغز موجب تنظیم متابولیسم قند، چربی، پروتئین و ذخایر انرژی می‌شود. انسولین همچنین می‌تواند به صورت پاراکرین روی سلولهای مجاورش یعنی سلولهای آلفا اثر گذاشته و ترشح گلوکاگن را مهار کند. از آنجائیکه سلولهای بتا برای انسولین گیرنده دارند انسولین مایع بین سلولی می‌تواند رشد و عمل سلولهای بتا را به صورت اتوکرین کنترل نماید. بنابراین سیستم اندوکرین مواد خاصی را به نام هورمون ترشح می‌کند. هورمون یک کلمه یونانی است و به معنی «من برمی‌انگیزم» می‌باشد. هورمونها مواد شیمیایی هستند که دارای مشخصه خاصی می‌باشند از آن جمله: در پاسخ به یک محرک خاص **Specific Stimulus** سنتز و ترشح می‌شوند. اگر وارد جریان خون عمومی شوند پیام را در سرتاسر بدن حمل می‌کنند و آنرا به تمام سلولها می‌رسانند. هورمونها با رسپتورهای اختصاصی خود که روی سلولهای هدف **target cells** قرار دارد متصل می‌شوند. اتصال هورمون به رسپتور موجب بروز پدیده‌های مختلف بیوفیزیکی و بیوشیمیایی در داخل سلول می‌شود.



شکل ۱: شکل شماتیک مکانیسم‌های سیگنالینگ بین سلولها

## انواع هورمونها

هورمونها به چند گروه شیمیایی تقسیم می‌شوند: هورمونهای استروئیدی، هورمونهای پروتئینی یا پپتیدی، هورمونهای آمینی و هورمونهای پروستانوئیدی.

**هورمونهای استروئیدی** - شامل هورمونهای قشر آدرنال، هورمونهای غدد تولیدمثل، و متابولیت‌های فعال ویتامین D می‌باشد. کلسترول پیش‌ساز تمام این هورمونها بوده و تحت تأثیر تغییرات آنزیمی موجب ساخت هورمون می‌گردد.

**هورمونهای پپتیدی** - هورمونهایی که بین سه تا ۱۹۹ اسید آمینه دارند در این گروه قرار می‌گیرند. این هورمونها شامل نوروهورمونهای هیپوتالاموس، هورمونهای هیپوفیز خلفی و قدامی، هورمونهای غدد پانکراس و پاراتیروئید می‌باشد. در بعضی موارد هورمونهای پروتئینی پایه ساختمانی مشابهی دارند ولی عمل متفاوت انجام می‌دهند. این مسئله مشترک بودن ژن اجدادی آنها را مطرح می‌کند که یک پروتئین پروژنیتور موجب تولید چندین هورمون با اندازه‌های مختلف و با اعمال مختلف و یا مشابه می‌شود.

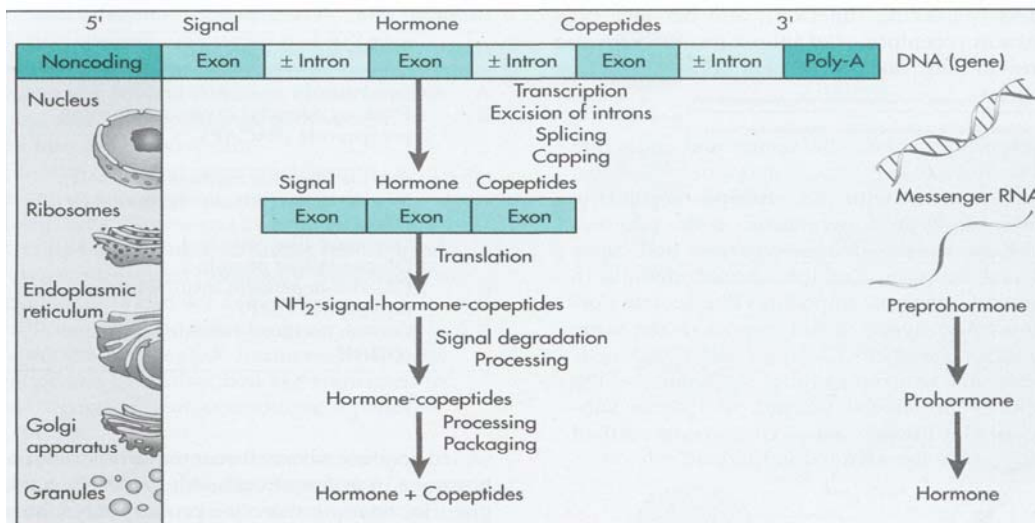
**هورمونهای آمینی** - شامل هورمونهای تیروئیدی و کاته‌کولامینی است. هر دو از اسید آمینه تیروزین مشتق می‌شوند که تحت تأثیر تغییرات هیدروکسیلاسیون به کاته‌کولامینها و در اثر یددار شدن به هورمونهای تیروئیدی تبدیل می‌شوند. ملاتونین نیز از اسید آمینه تریپتوفان منشاء می‌گیرد.

**هورمونهای پروستانوئیدی** - این گروه از اسیدهای چرب غیراشباع از اسید آراشیدونیک ساخته می‌شوند که تحت عنوان پروستاگلاندینها (PGs) شناخته می‌شوند.

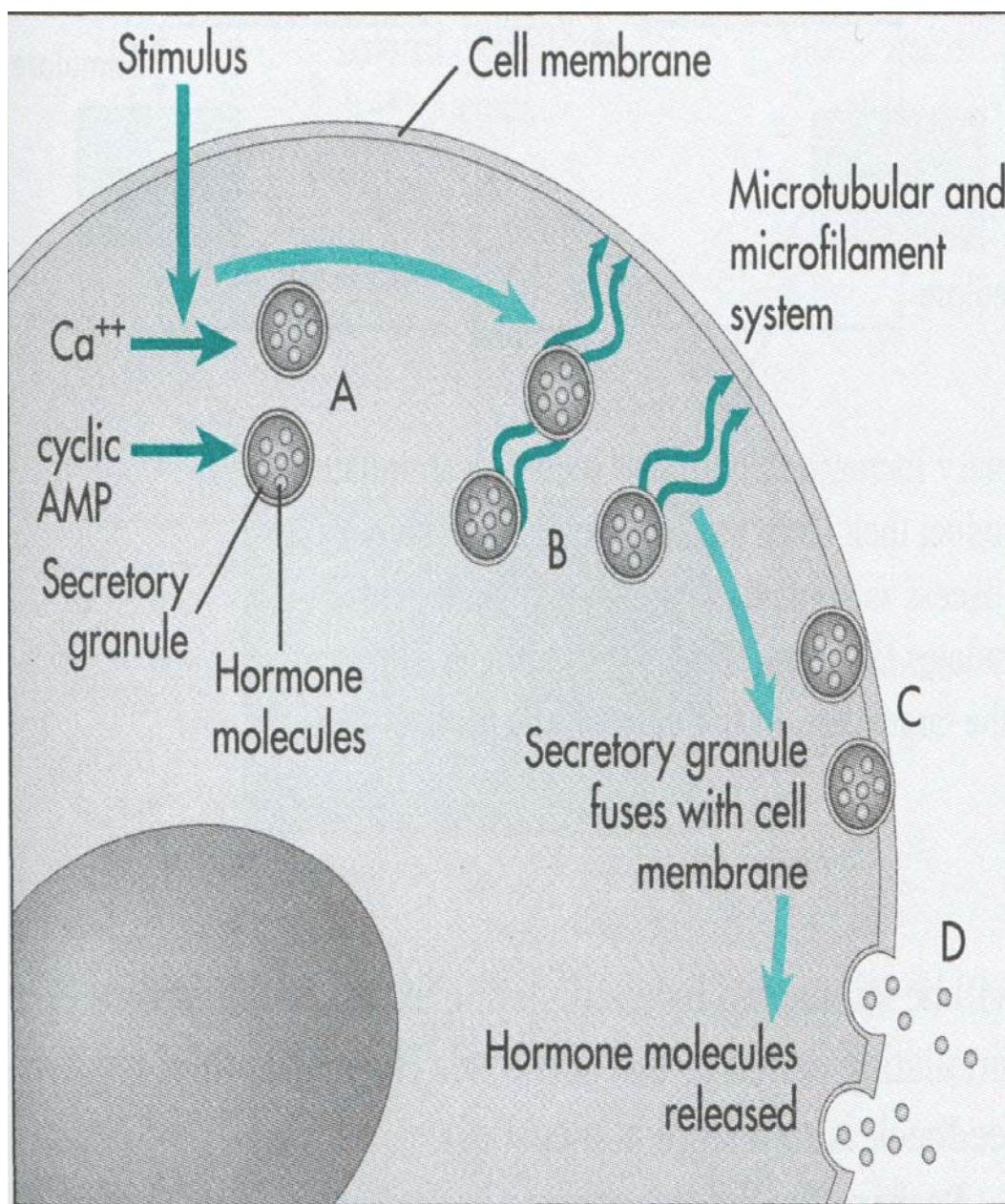
**ساخت هورمونها** - هورمونهای پروتئینی از طریق اندوپلاسمیک رتیкулوم دانه‌دار به همان طریق ساخت سایر پروتئینها ساخته می‌شود. این هورمونها ابتدا به صورت یک مولکول بزرگ غیرفعال به نام Preprohormone ساخته می‌شوند سپس با جدا شدن یک پپتید از آن تبدیل به Prohormone شده سپس به گلژی آمده و تبدیل به Hormone می‌شوند (شکل ۲). بیشتر مولکولهای هورمون و پروهورمون در وزیکولها تجمع می‌یابند و سپس در گرانولهای ترشحی ذخیره می‌شوند. در گرانولهای ترشحی آنزیمهای پروتئولیتیکی مانند کربوکسی پپتیدازها حضور دارند که در مواقع لزوم پروهورمون را به هورمون تبدیل می‌کنند. پروسه تبدیل پروهورمون به هورمون در گلژی با درگیر شدن پروسه‌های گلیکوزیلاسیون، فسفوریلاسیون انجام می‌شود. نتیجه آنکه بسیاری از گرانولهای ترشحی هورمونهای پپتیدی حاوی پروتئینی به نام Chromogranin هستند که عمل آن تاکنون مشخص نشده است. جهت ساخت هورمونهای آمینی و استروئیدی نیاز به یک سری واکنشهای آنزیمی می‌باشد. تغییراتی نیز بعداً جهت مدیفیه کردن فعالیت بیولوژیک آنها در خارج از غده روی می‌دهد.



شکل ۲: پروسه ساخت هورمون های پپتیدی



**آزاد شدن هورمونها** = هورمونهای پروتئینی و کاته کولامینها در گرانولهای ترشخی ذخیره می شوند. این هورمونها بوسیله پروسه اگزوسیتوز آزاد می شوند (شکل ۳). هورمونهای تیروئیدی و استروئیدی در گرانولهای مجزایی ذخیره نمی شوند بلکه ممکن است به صورت قسمتهای مجزایی در سلول قرار گیرند. زمانیکه هورمونها به شکل آزاد در سیتوپلاسم ظاهر شوند سلول را از طریق غشاء پلاسمایی ترک می کنند. این مدل ساخت و آزاد شدن هورمونی اساساً در چند سلولیها انجام می شود، گرچه الگوهای پیچیده تری نیز جهت تولید هورمون وجود دارد. از قبیل: دو سلول مجاور در یک غده می توانند روی ترشحات یکدیگر تأثیر بگذارند مثلاً هورمون A از سلول A می تواند سلول B را مدیفیه کرده و روی هورمون B اثر بگذارد. استروژن از آندروژنها در تخمدان تولید می شود. همین عمل در محیط در بافت چربی هم انجام می شود. از اینرو یک پیش ساز ضعیف می تواند به یک هورمون قوی تبدیل شود. یا یک استرول ساخته شده در پوست نیاز به عملکرد کبد و کلیه دارد تا ویتامین D فعال و پر قدرت را تولید کند. سخن آخر آنکه بعضی از هورمونهای پپتیدی می توانند در گردش خون تولید شوند مانند آنژیوتانسین II.



شکل ۳: چگونگی آزاد شدن هورمونهای پپتیدی به روش اگزوسیتوز

**انتقال هورمونها -** هورمونها پس از آزاد شدن می توانند بصورت آزاد و یا اتصال با پروتئینهای خاصی در گردش خون باشند. کاته کولامینها و بیشتر هورمونهای پروتئینی بصورت آزاد در گردش خون هستند ولی هورمونهای استروئیدی، تیروئیدی و ویتامین D به گلوبولین های خاصی که توسط کبد ساخته می شود متصل می شوند. میزان اتصال هورمون به رسپتور روی میزان خروج هورمون از پلاسما و ورود به فضای بینابینی اثر می گذارد. نیمه عمر هورمون در خون مستقیماً با میزان اتصال به پروتئین ارتباط دارد. به عنوان مثال هورمون تیروکسین با اتصال ۹۹/۹۵ درصد، نیمه عمری برابر ۶ روز دارد در حالیکه آلدوسترون با ۱۵ درصد اتصال به پروتئین نیمه عمری برابر ۲۵ دقیقه دارد. هورمونهای پروتئینی بزرگ نسبت به هورمونهای پروتئینی کوچکتر نیمه عمر

طولانی‌تری دارند. خروج هورمون از پلازما کاملاً غیرقابل برگشت نیست بلکه در بعضی موارد مولکولهای هورمون از بعضی قسمت‌ها می‌تواند دوباره به پلازما برگردد مانند مواقعی که از رسپتورهای غشایی جدا می‌شود.

**عملکرد هورمون‌ها -** هورمون‌ها باید توسط یک رسپتور شناخته شده و به آن متصل شوند. کمپلکس هورمون رسپتور سپس با یک مکانیسم تولید سیگنال کوپیل می‌شود و یا خود به عنوان یک signal-generator عمل می‌کند. سیگنال‌های تولید شده یا پیامبرهای ثانویه (Second Messenger) سپس باعث تغییرات پروسه‌های داخل سلولی مثل تغییر فعالیت و یا غلظت آنزیم‌ها، عملکرد پروتئین‌ها و پروتئین‌های ساختمانی می‌شوند. جهت انجام این پدیده‌ها دو راه وجود دارد. یکی حضور رسپتورهای غشایی و تولید سیگنال در غشاء پلاسمایی می‌باشد. هورمون‌های پروتئینی و کاته‌کولامین‌ها از این طریق عمل می‌نمایند. در این مسیر اطلاعات جهت تریگر کردن پاسخ در گرو مولکول رسپتور است. اشغال رسپتور با هورمون شکل فضایی رسپتور را تغییر می‌دهد و اجازه انتقال اطلاعات را فراهم می‌کند در اینجا هورمون فقط یک سیگنال خارج سلولی بوده و پاسخ حاصله در عرض چند ثانیه تا چند دقیقه تولید می‌شود. در راه دوم که توسط هورمون‌های تیروئیدی و استروئیدی صورت می‌گیرد هورمون باید داخل سلول شود سپس رسپتور را اشغال کند و در تقابل با DNA قرار گیرد تا موجب تغییر در بیان ژن شود. در اینجا DNA به عنوان یک پیامبر ثانویه عمل می‌کند و اطلاعات اساسی برای تریگر نمودن پاسخ‌ها در کمپلکس هورمون - رسپتور قرار دارد. هورمون یک سیگنال داخل سلولی می‌باشد. این دسته از هورمون‌ها به دقایقی چند و حتی ساعت‌ها وقت نیاز دارند تا بتوانند عمل خود را انجام دهند.

**انواع رسپتورهای هورمونی -** هورمون‌ها از طریق مولکولهای رسپتوری متفاوت در سلول‌های هدف متفاوت اعمال مختلفی انجام می‌دهند. فراوانی تعداد رسپتورها در هر سلول رسپتورهای در دسترس را بدون محدودیت برای هورمون تضمین می‌کند. اتصال رسپتور به هورمون یک واکنش برگشت پذیر است:

$$H+R=HR$$

$$K = \frac{HR}{[H][R]}$$

$$\frac{[HR]}{[H]} = K \times [R]$$

H= هورمون آزاد

R= رسپتور اشغال نشده

HR= هورمون باند شده، رسپتور اشغال شده

K= ضریب ثابت میل ترکیبی

اگر affinity (k) رسپتور افزایش یابد [HR] نیز و حساسیت سلول به هورمون افزایش می‌یابد. affinity رسپتور در صورت فسفریلاسیون رسپتور، PH، اسمولالیتی، غلظت یونها و میزان سوبسترا تغییر می‌کند.

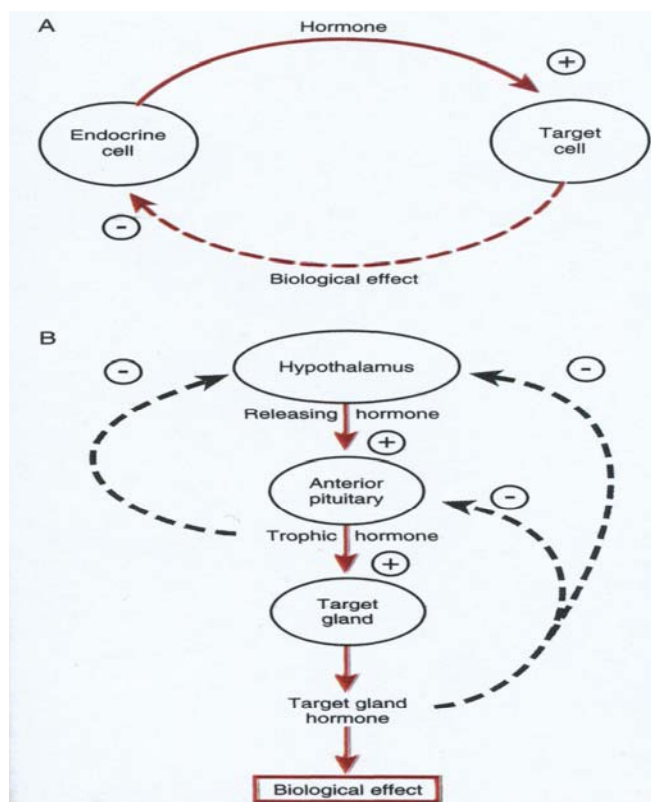
**رسپتورهای غشایی -** رسپتورهای غشایی مولکولهای گلیکوپروتئینی بزرگی هستند که در سرتاسر غشاء پلاسمایی گسترده شده‌اند. قسمت خارج سلولی رسپتور به هورمون باند می‌شود و قسمت داخلی آن موجب تقابل با مکانیسم‌های signal-generator واقع در غشاء می‌شود. پس از فعالیت کامل رسپتور، کمپلکس هورمون رسپتور به داخل سلول کشیده می‌شود (endocytosis) سپس در داخل سلول تحت تاثیر آنزیم‌های لیزوزومال دگرده شده و از بین می‌روند. گاهی به داخل آمدن هورمون - رسپتور واسطه‌ای در داخل سلول می‌شود و گاهی رسپتور recycle شده و مجدداً به غشاء برمی‌گردد. برای بسیاری از هورمون‌ها اتصال هورمون به رسپتور آغازکننده واکنش‌هایی در غشاء می‌باشد. این رسپتورها فعالیت هورمونی خود را از طریق پروتئین‌های G و فعال نمودن آدنیل سیکلاز - cAMP و یا از طریق سیستم کلسیم - کالمدولین و یا از طریق سیستم فسفولیپاز - فسفولیپید انجام می‌دهند.

**رسپتورهای داخل سلولی** - برخلاف هورمونهای پپتیدی و کاتهکولامینها این هورمونها یعنی هورمونهای تیروئیدی، آدرنال و گنادی وارد سلول می‌شوند و با رسپتورهای داخل سلولی که اغلب در هسته هستند متصل می‌شوند. بعضی مواقع رسپتورهای این هورمونها در سیتوپلاسم می‌باشند. کمپلکس هورمون رسپتور به هسته رفته و روی DNA باعث ترانس کریپشن و سپس ترانس لیشن می‌شوند و این خود منجر به ساخت پروتئین می‌گردد. پروتئینهایی که بدین ترتیب ساخته می‌شوند آنزیم، پروتئینهای ساختمانی و یا رسپتور هستند.

غلظت هورمونها در خون از یک پیکوگرم تا چند میکروگرم در هر میلی‌لیتر خون می‌باشد و به روشهای رادیوایمونواسی قابل اندازه‌گیری است. روش دیگر اندازه‌گیری هورمونها استفاده از آنتی‌بادیهای مونوکلونال است که با هورمونهای مختلف واکنش می‌دهند.

**کنترل هورمونها** - هورمونها با مکانیسم فیدبک منفی کنترل می‌شوند. در ساده‌ترین شکل جهت بیان این مکانیسم از این مثال استفاده می‌شود. افزایش یا کاهش یک سوبسترا ترشح یک هورمون را تحریک می‌کند سپس هورمون مترشحه موجب توقف تولید و یا تسریع مصرف یک سوبسترای خاص می‌شود که در نتیجه غلظت پلاسمایی سوبسترا پائین آمده و ترشح هورمون کاهش می‌یابد مانند گلوکز و انسولین و یا کلسیم و پاراتورمون (شکل 4-A).

این یک لوپ فیدبکی ساده را نشان می‌دهد. ولی بطور معمول تنظیم فیدبکی سیستم اندوکرین پیچیده است. در تنظیم فیدبک پیچیده جهت کنترل ترشح هورمونها چند غده اندوکرینی درگیر هستند. به عنوان مثال تنظیم هورمونهای تیروئیدی و با آدرنال با تولید هورمونهای آزاد کننده هیپوتالاموس شروع می‌شود. هورمونهای هیپوتالاموسی سپس تولید هورمونهای تروفیک هیپوفیزی را تحریک می‌کنند که این هورمونها به نوبه خود تولید هورمونهای غده هدف را تحریک می‌کنند (شکل 4-B). هورمون غده هدف می‌تواند با مکانیسم فیدبک منفی ترشح هورمون تروفیک هیپوفیزی و هورمون آزاد کننده هیپوتالاموسی را مهار کند. حتی در بعضی موارد هورمون آزاد کننده هیپوتالاموسی ترشح خودش را از هیپوتالاموس مهار می‌کند. مکانیسم کنترل فیدبک هورمونها بسیار مهم است. بسیاری از تشخیص‌ها بر پایه ارزیابی ارتباطات فیدبکی می‌باشد. به عنوان مثال اندازه‌گیری هورمون تروفیک هیپوفیزی و هورمون غده هدف اطلاعات مهمی را از نظر مشخص نمودن محل نقص ترشح هورمون بدست می‌دهد. مکانیسم فیدبک مثبت کمتر رایج است و در جهت تقویت اثرات بیولوژیک یک هورمون است.



شکل ۴: مکانیسم کنترل فیدبک هورمونها

# فصل دوم

هیپوتالاموس و هیپوفیز

## فصل دوم

### نگاهی به مطالب این فصل

آناتومی و تصویربرداری  
 بیافت شناسی  
 جنین شناسی و تکامل  
 عملکرد محور هیپوتالاموس هیپوفیز  
 هورمونهای هیپوفیز قدامی  
 هورمونهای هیپوفیز خلفی  
 رشد

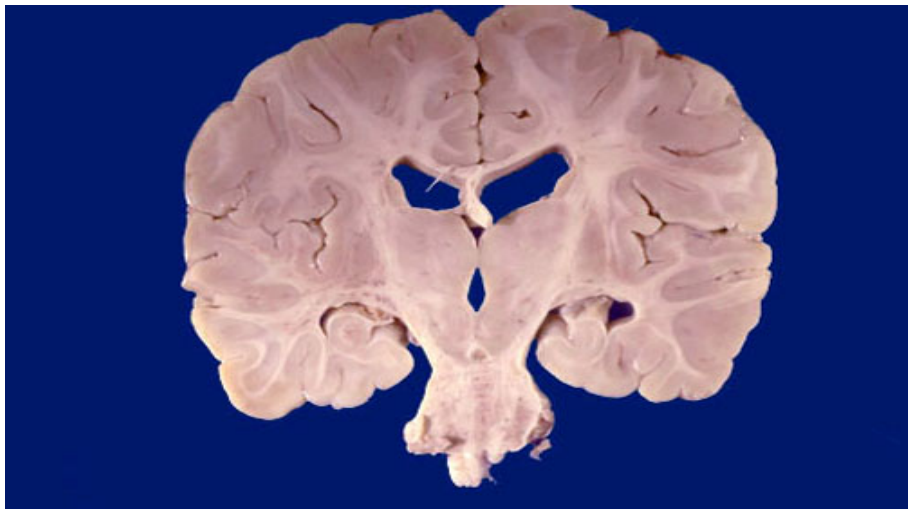
### مفاهیم کلیدی Key Concepts

- ۱- هیپوتالاموس در تنظیم اعمال هیپوفیز نقش کلیدی دارد. غده هیپوفیز علاوه بر ارتباط فیزیولوژیک، پیوستگی آناتومیک با مغز داشته و علاوه بر ترشح هورمونهای خود، دستورات مغز را با واسطه گری غدد اندوکرین دیگر و بطور اختصاصی به تمامی ارگانها و سلولهای بدن اعمال می نماید.
- ۲- روش های تصویر برداری انتخابی در تصویربرداری هیپوتالاموس و مخصوصاً هیپوفیز، تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) و توموگرافی کامپیوتری (CT) هستند و امروزه رادیوگرافی های ساده جمجمه در این زمینه نقش ندارند.
- ۳- هیپوفیز به دلیل خاستگاه دوگانه اش در حقیقت متشکل از ۲ غده (نوروهیپوفیز و آدنوهیپوفیز) است که از نظر تشریحی به هم متصل اند ولی کارکردهای متفاوتی دارند محور هیپوتالاموس - هیپوفیز از هیپوتالاموس، infundibular stalk، هیپوفیز قدامی و هیپوفیز خلفی تشکیل شده است.
- ۴- هورمونهای ACTH، TSH، GH، FSH، LH و PRL در هیپوفیز قدامی ساخته می شود و در پاسخ به هورمونهای آزاد کننده هیپوتالاموس که از طریق جریان خون پورتال به آن ناحیه می رسند ترشح می شوند.
- ۵- CRH هیپوتالاموسی رهاشدن ACTH را از سلولهای کورتیکوتروف تحریک می کند و ACTH به نوبه خود موجب رها شدن گلوکوکورتیکوئیدها از کورتکس آدرنال می شود.
- ۶- ترشح ACTH بوسیله گلوکوکورتیکوئیدها، استرسهای فیزیکی و هیجانی، وازوپرسین و سیکلهای خواب و بیداری تنظیم می شود.
- ۷- TRH هیپوتالاموسی آزاد شدن TSH را از سلولهای تیروتروف تحریک می کند. TSH به نوبه خود باعث آزاد شدن T3 و T4 از فولیکولهای تیروئید می شود.
- ۸- ترشح TSH بوسیله هورمونهای تیروئید، سرما و سیکلهای خواب و بیداری تنظیم می شود.
- ۹- GHRH هیپوتالاموسی موجب افزایش ترشح GH و GHIP موجب کاهش ترشح GH از سلولهای سوماتوتروف می شود.
- ۱۰- ترشح GH خود بوسیله GH، IGF، سن، خواب عمیق، استرس، ورزش و هیپوگلیسمی تنظیم می شود.
- ۱۱- GnRH ترشح LH و FSH را از هیپوفیز قدامی تحریک می کند. این هورمونها به نوبه خود روی اعمال تخمدانها و بیضه ها اثر می گذارند.
- ۱۲- دوپامین ترشح پرولاکتین را مهار می کند.
- ۱۳- ADH و اکسی توسین در نورونهای هیپوتالاموس ساخته می شوند. اکسون این نورونها به هیپوفیز خلفی ختم می شوند.
- ۱۴- ADH بازجذب آب را در پاسخ به افزایش اسمولالیته و یا کاهش حجم خون از طریق کلیه ها افزایش می دهد.
- ۱۵- اکسی توسین خروج شیر را در پاسخ به مکیدن و انقباض عضله رحم در خلال زایمان تحریک می کند.

۱۶- رشد یک پدیده پیچیده است که نه تنها بوسیله هورمون رشد و سوماتومدینها تحت تأثیر قرار می‌گیرد بلکه هورمونهای تیروئیدی، آندروژنها، استروژنها، گلوکوکورتیکوئیدها و انسولین هم روی آن اثر دارند. البته به این مجموعه باید فاکتورهای ژنتیک و تغذیه مناسب را نیز اضافه نمود. پایش رشد کودکان عبارت است از توزین دوره ای کودکان، رسم منحنی رشد و انجام بموقع اقدامات لازم برای ارتقاء وضعیت تغذیه ای و پیشگیری از سوء تغذیه

**گره زیرتاقی**  
**غده تحت تاقی**  
**غده زیرتالاموسی**

**hypo + θαλαμος**  
**Hypo = under**  
**Thalamus = chamber**  
**underchamber**

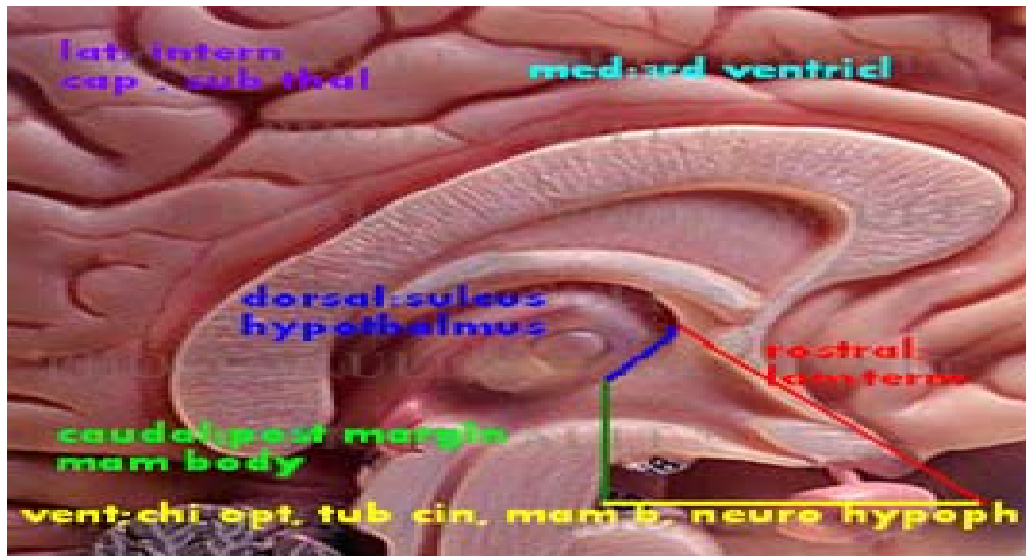


در این شکل که یک برش کرونار مغز است هیپوتالاموس را پیدا کنید

اگرچه غده زیر مغزی یا هیپوتالاموس فقط چهار سانتیمتر مکعب از هزارو چهار صد سانتیمتر مکعب از حجم مغز را شامل می‌شود و وزن آن حدود سه دهم وزن مغز را تشکیل می‌دهد، امامی تان گفت که مرکز اصلی تنظیم نشانه های حیاتی vital signs بوده و نقش مهمی در تنظیم regulary گرمای بدن و اشتها، تعادل آب و املاح بدن، تنظیم ریتم‌های روزانه و تنظیم اعمال هیجانی و ترشح هورمون های مختلف و کنترل هورمونی غدد دیگر به ویژه غده هیپوفیز داشته و مرکز

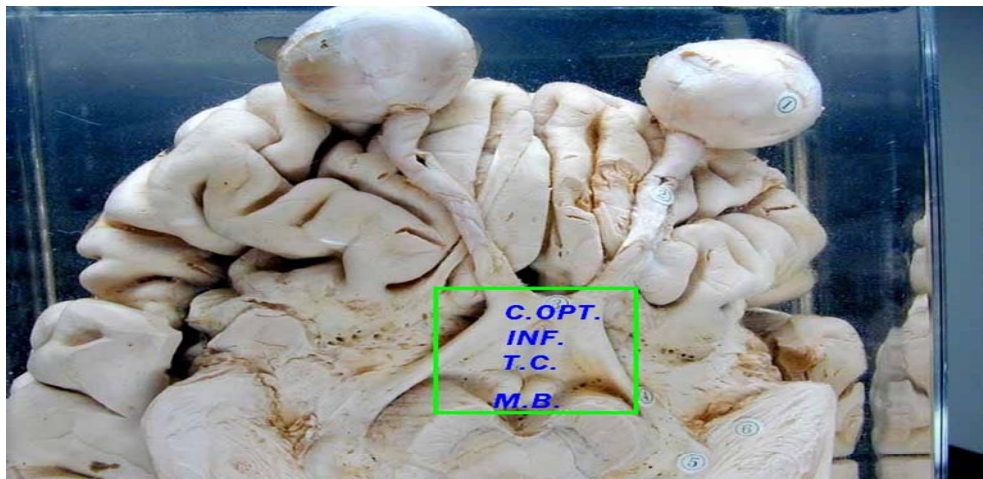


عالی فعالیت های عصبی خودکار autonomus است که شامل امور خودکار همپایی sympathetic (سمپاتیک) و بر همپایی parasympathic (پاراسمپاتیک) است.



### حدود هیپوتالاموس در برش ساژیتال

هیپوتالاموس در زیر و جلوی تالاموس قرار دارد، این غده کف و دیوار تحتانی طرفی بطن سوم را تشکیل می دهد. مهمترین نشانه یا landmark بیرونی آن صلیب بینائی optic chiasma است .



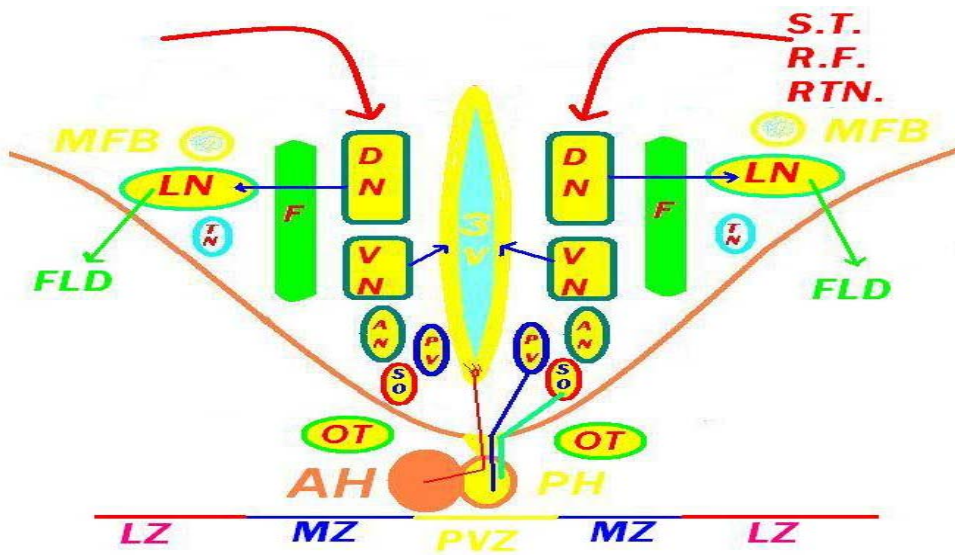
### نمای تحتانی هیپوتالاموس و نشانه های آن

عقب تر از کیاسما اپتیک لند مارکهای دیگری مشاهده می شوند که ترتیب عبارتند از: برآمدگی خاکستری tuber cinereum ، قیف غده زیر مغزی hypophysial infundibulum ، اجسام پستانی mamillary body ، ماده سوراخ خلفی posterior perforated substance بین پایک های مغزی .



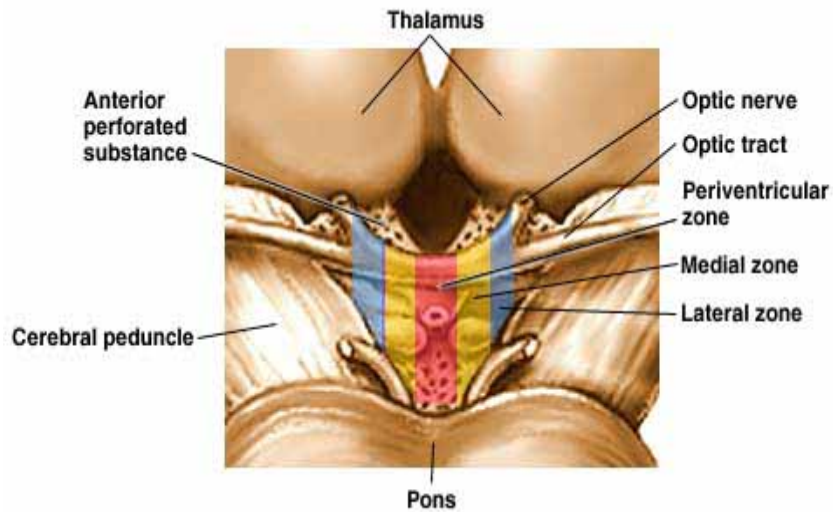
نمای تحتانی هیپوتالاموس و نشانه های آن

هر یک از طرفین راست و چپ هیپوتالاموس را می توان به منطقه zone تقسیم کرد



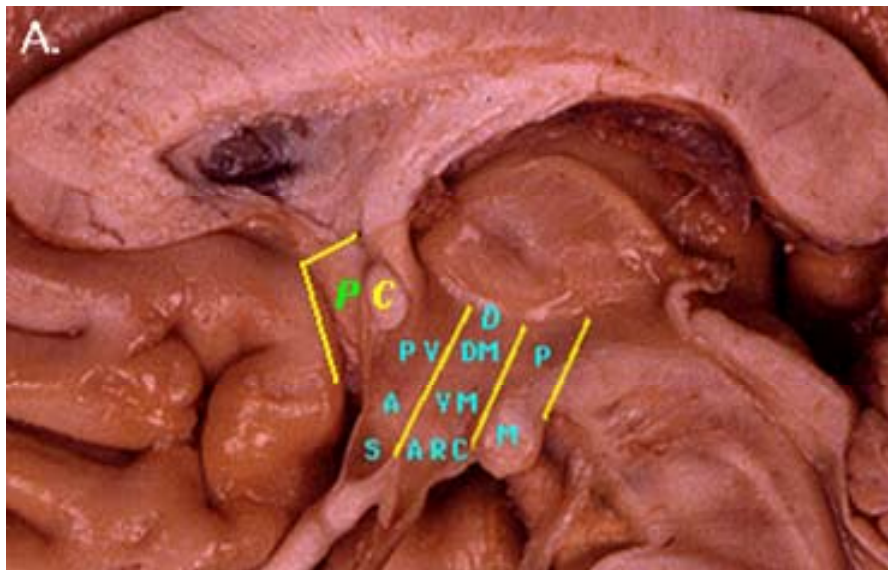
نواحی و هسته های هیپوتالاموس در برش کروئال

1- منطقه دور شکمی یا دور بطنی periventricular zone -2 منطقه داخلی intermediat zone, یا منطقه بینابینی medial zone -3 منطقه خارجی lateral zone. بعضی از متخصصان منطقه دور شکمی و منطقه داخلی را یک منطقه محسوب میکنند و آنرا منطقه داخلی می نامند.

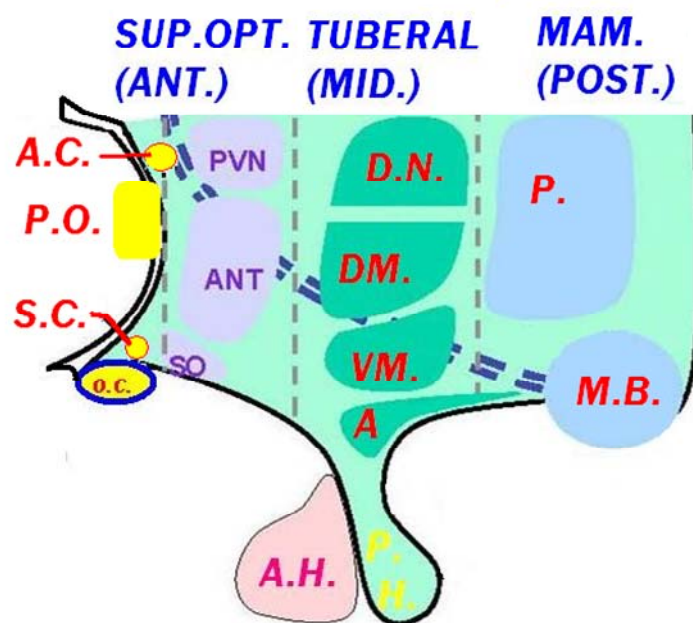


نمال تحتانی هیپوتالاموس و نواحی آن

نواحی هیپوتالاموس: به ترتیب از جلو به عقب می توان هر نیمه مدیال هیپوتالاموس را به سه ناحیه region تقسیم کرد:



نواحی هیپوتالاموس در مغز طبیعی

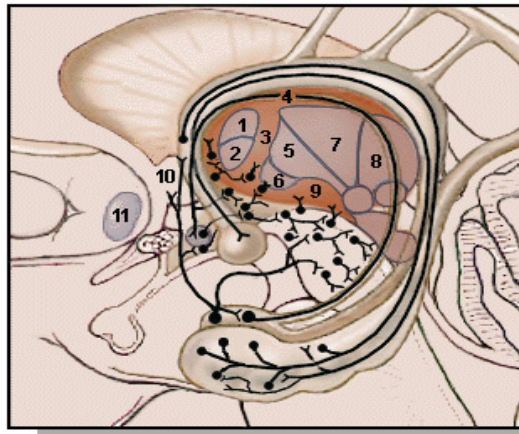


هسته ها و نواحی هیپوتالاموس

- ۱- ناحیه قدامی anterior region یا ناحیه صلیبی chiasmatic region یا ناحیه فرا بینائی suprapotic.
- ۲- ناحیه میانی intermediate region یا لوله ائی tuberal region ، یا قیفی - لوله ایی - infundibulo-tuberal region
- ۳- ناحیه خلفی posterior region یا ناحیه پستانی mammillary region

هسته های هیپوتالاموس:

- یکم - هسته های منطقه دور شکمی : این منطقه دارای هسته دور شکمی periventricular nucleus است.
- دوم - هسته های منطقه داخلی:
- الف - هسته های ناحیه قدامی یا سوپراپتیک شامل هسته های : ۱- فرا بینائی یا فوق بصری supraoptic nucleus
- ۲- فرا صلیبی یا فوق صلیبی suprachiasmatic nucleus ۳- بر شکمی یا جنب بطنی nucleus paraventricular است ۴- در جلوی هیپوتالاموس بین اپتیک کیاسما و کمیسور قدامی ناحیه ای است که آنرا بخش پیش بینایی preoptic area می نامند.



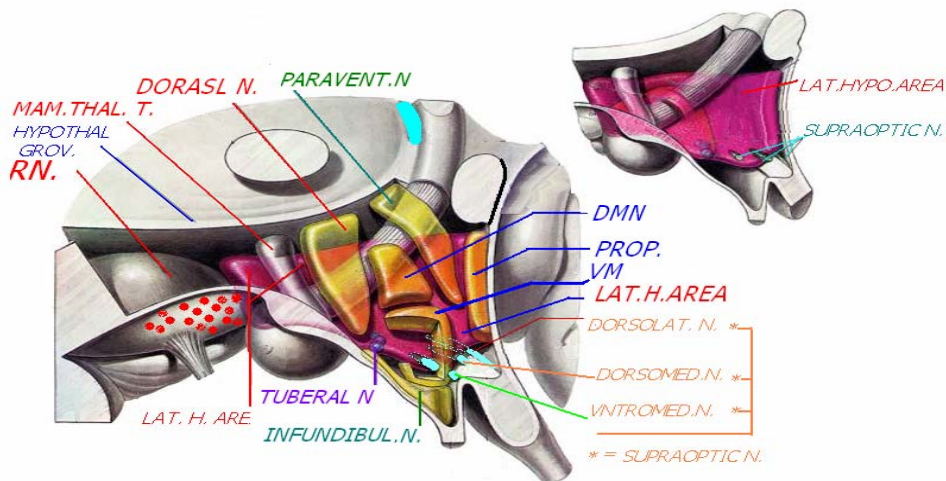
1. anterior thalamic nuclei
2. ventral anterior thalamic nucleus
3. intralaminar thalamic nuclei
4. reticular thalamic nucleus
5. medial dorsal thalamic nucleus
6. ventral medial thalamic nucleus
7. ventral posterior thalamic nucleus
8. pulvinar
9. centre median thalamic nucleus
10. anterior commissure
11. septal nuclei

هسته های هیپوتالاموس در برش ساژیتال ( توجه: هسته غشایی septal جزو هیپوتالاموس نیست ولی با آن در ارتباط است )

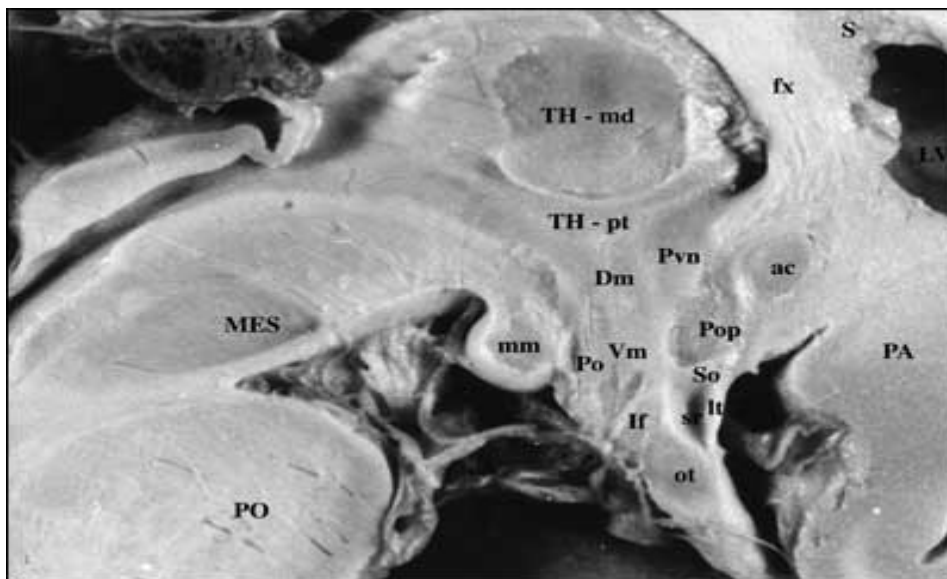
پ - هسته های ناحیه توبرال :

این ناحیه شامل هسته های زیر است:

۱- هسته شکمی داخلی ventromedial ۲ - هسته پشتی داخلی dorsomedial nucleus ۳- هسته کمانی یا قوسی arcuate nucleus یا هسته قیفی infundibular nucleus .  
 سوم- ناحیه مامیلاری شامل هسته میلاری mammillary nucleus است.



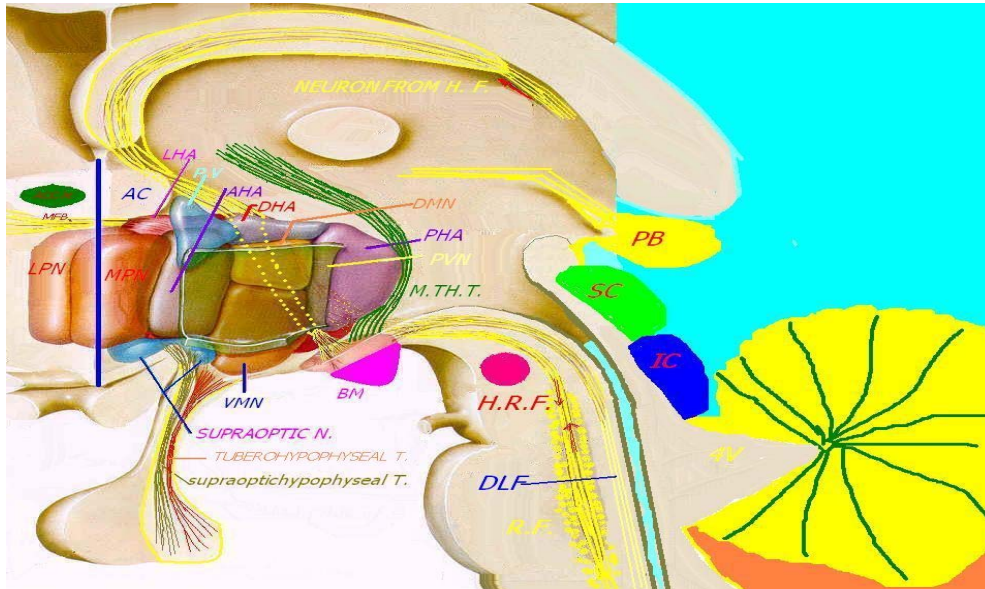
هسته های منطقه داخلی و خارجی در برش ساژیتال



محل هسته های هیپوتالاموس در مغز طبیعی

#### رشته های آوران afferent هیپوتالاموس:

- ۱- شامل: رشته های از نوار پیش مغزی medial forebrain bundle, رشته هایی از هسته های بر بویایی جنب شم ای parolfactory و رشته های از اجسام مخطط corpus callosum.
- ۲- رشته های اطاقی زیراطاقی thalamohypothalamic fiber از هسته های داخلی medial N. و میان خطی N. midline.
- ۳- رشته های از طریق کمان مغزی (مثلث مغزی) fornix از اسب آبی hippocampus به اجسام پستانی وارد می شوند.
- ۴- از بادام amigdal رشته های از طریق نوار انتهایی sterial terminal به هیپوتالاموس می فرستد.
- ۵- رشته های کره رنگ پریده های زیر اطاقی palidohypothalamic به هسته های ventromedial هیپوتالاموس می رسد.

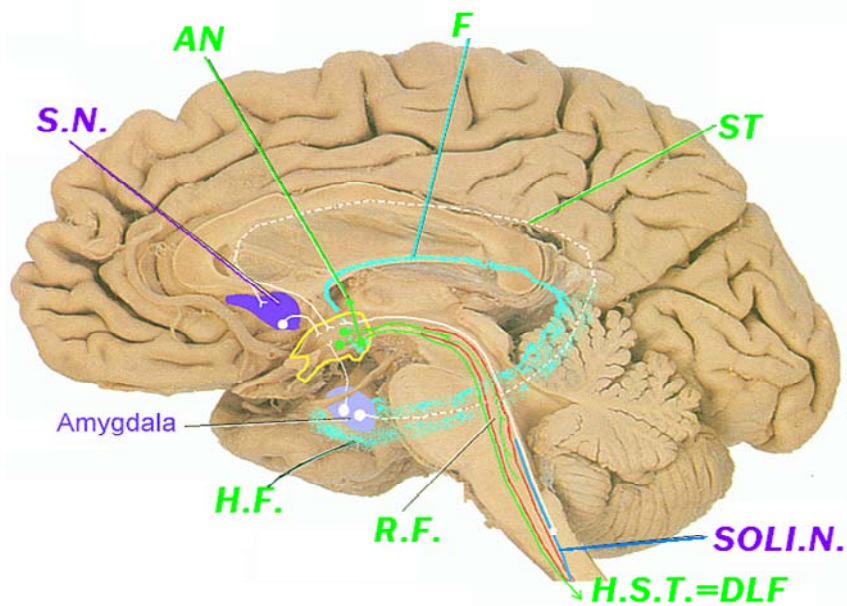


### رشته ها و مسیر های اوران و وایران هیپوتالاموس

#### ج : رشته های وایران efferent هیپوتالاموس:

- ۱- مسیر زیر اطافی زیرمغزی hypothalamohypophyseal Track که از هسته های سوپرااپتیک و پاراونتریکولار به نوروهیپوفیز کشیده می شود.
- ۲- مسیر پستانی سقفی mamillotegmental tract (بخشی از مدیال فوربرین باندل) از هسته های پستانی به سقف tegmentum مزانسفال .
- ۳- مسیر پستانی زیر اطافی mamillothalamic tract مامیلو تالامیک تراکت ( مسیر ویک دو آزی بر Vicq de azyer) از هسته های مامیلاری به هسته های قدامی تالاموس .
- ۴- دستگاه دور شکمی periventricular system شامل دسته نوارک دراز پشتی dorsal longitudinal fascicle بوده که به سطوح پائین تر می رود (به ساقه مغز و نخاع). و شامل رشته های زیر اطافی هسته ای hypothalamonuclear و زیر اطافی نخاعی hypothalamospinal هستند) مربوط به دستگاه خودکار autonumus می باشند).
- ۵- مسیر لوله ای زیر مغزی tuberohypophysial از بخش توبرال هیپوتالاموس به هیپوفیز خلفی می رود.
- ۶- از ناحیه غشایی septal رشته های بوسیله فورنیکس به هیپوکامپ می رود.

ج



### رشته ها و مسیر های تالاموس هیپوتالاموسی

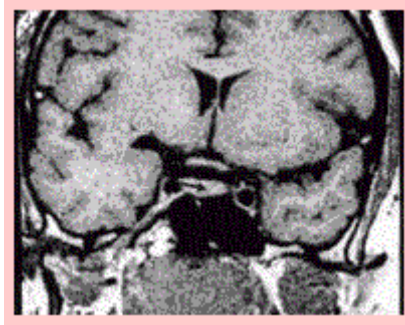
کرانیوفارنژیوما توموری است که از عناصر اکتو درمال کیسه راتکه ایجاد می شود این تومور اکثراً در ناحیه سوپراسلار است که هرجایی از کف بطن سوم تا لوزه حلقی می تواند باشد. این تومور مسئول ۴٪ تومورهای مغزی در اطفال می باشد. عموماً با علائم فشار مکانیکی بر روی کیاسمای بینایی، سردرد، هیدروسفالی و علائم کمبود فعالیت ترشحی هیپوتالاموس و هیپوفیز بویژه اختلال رشد و بلوغ همراه می باشد.

### روش های تصویر برداری

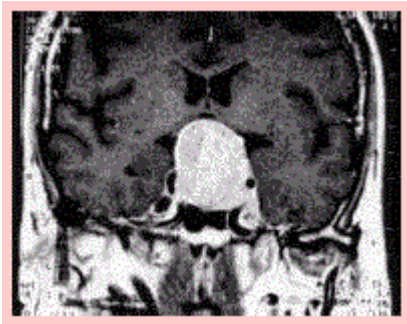
روش های تصویر برداری انتخابی در تصویربرداری هیپوتالاموس و مخصوصاً هیپوفیز، تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) و توموگرافی کامپیوتری (CT) هستند و امروزه رادیوگرافی های ساده مجمله در این زمینه نقش ندارند. بهترین نما برای مشاهده هیپوتالاموس و مخصوصاً هیپوفیز در MRI و CT، نمای کورونال است (شکل ۱). معمولاً بدلیل اینکه تصاویر مغشوش کننده مربوط به استخوانها برخلاف CT در روش MRI وجود ندارند و در ضمن قدرت تفکیک MRI در افتراق ساختمانهای بافت نرم بیش از CT است، امروزه MRI در موارد مشکوک به ضایعات هیپوفیز مخصوصاً آدنوم های آن حتی نسبت به CT ارجحیت دارد (شکل ۲ و شکل ۳).

در تشخیص ضایعات کوچک هیپوفیز تهیه تصاویر سریع بدنبال تزریق داخل وریدی ماده حاجب و مقاطع ظریف اهمیت قابل ملاحظه ای دارند و لذا معمولاً از روش های Multi-slice spiral CT (MSCT) و یا MRI با قدرت تفکیک بالا و سرعت زیاد در این موارد استفاده میشود

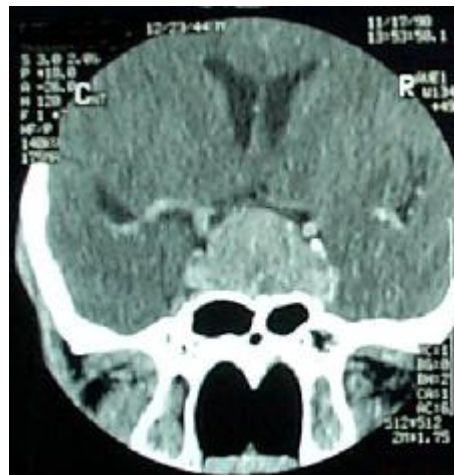




شکل ۱: تصویر MRI نشانگر هیپوفیز طبیعی

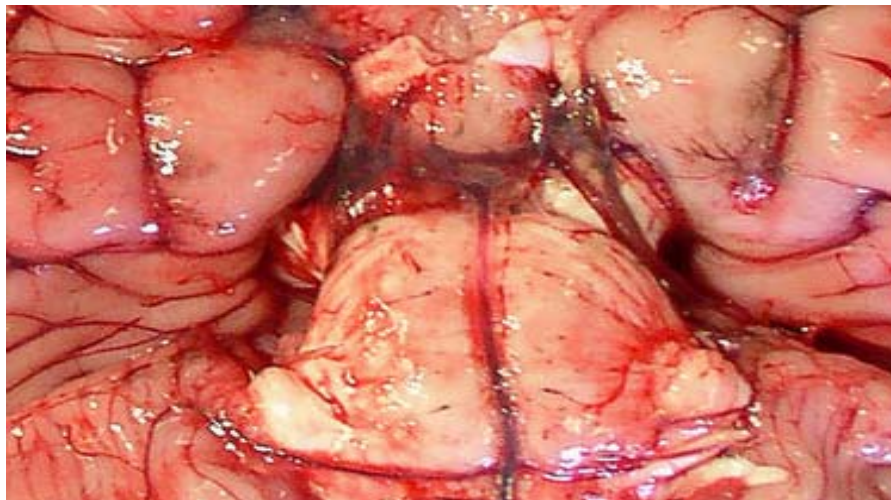


شکل ۳: تصویر MRI نشانگر توده هیپوفیز

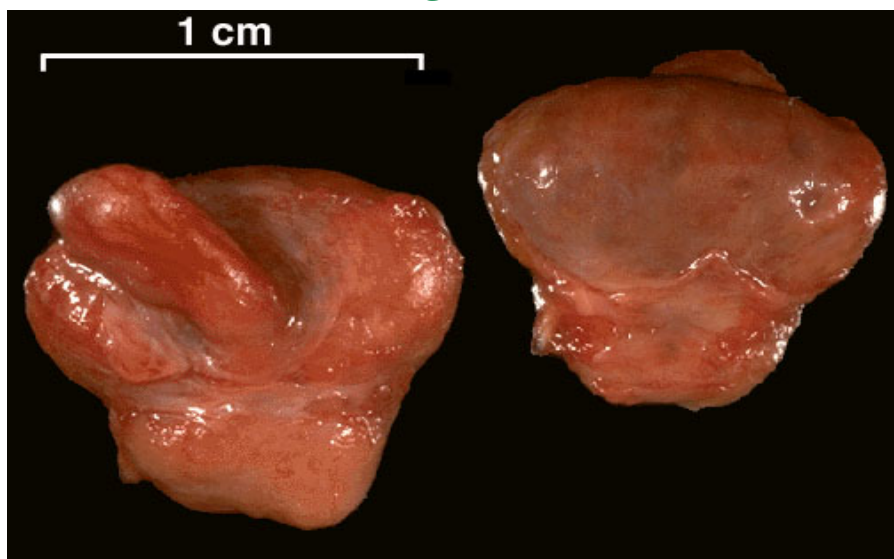


شکل ۲: تصویر CT نشانگر توده هیپوفیز

غده زیرمغزی  
**Hypophys**



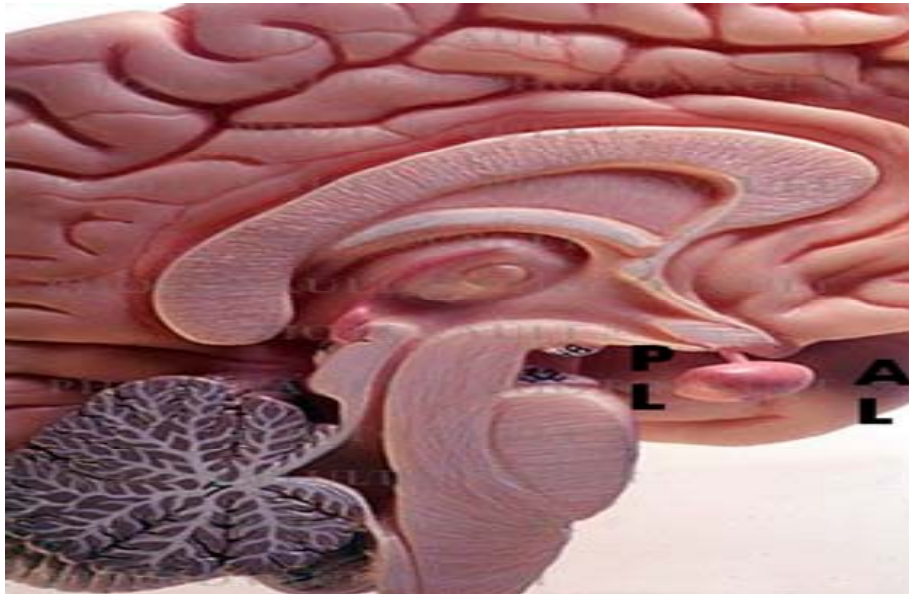
این جا کجاست ؟



سمت چپ نمای فوقانی غده با ساقه ، سمت راست نمای تحتانی

غده زیرمغزی یا نخامی یا هیپوفیز یا **Pituitary**

به اندازه یک نخود است (به ارتفاع ۱۲ و عرض ۸ میلیمتر و وزن نیم گرم) ، رنگ آن نیز قرمز تیره redish-grey می باشد ، این غده توسط قیف Infundibulum به برآمدگی خاکستری tuber cinereum کف بطن سوم third ventricle اتصال دارد .

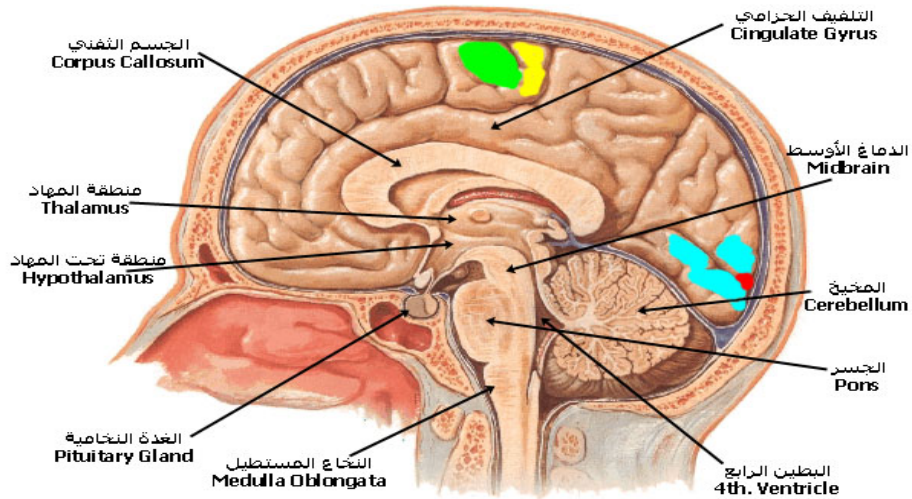


غده هیپوفیز در نمای ساژیتال مولاژ

این غده فضای زین ترکی Sella Turcica را پر نموده و اثر آن در بالای جسم استخوان پروانه بصورت گودی است که حفره زیر مغزی هیپوفیز Hypophysial Fossa یا حفره نخامی نامیده می شود .

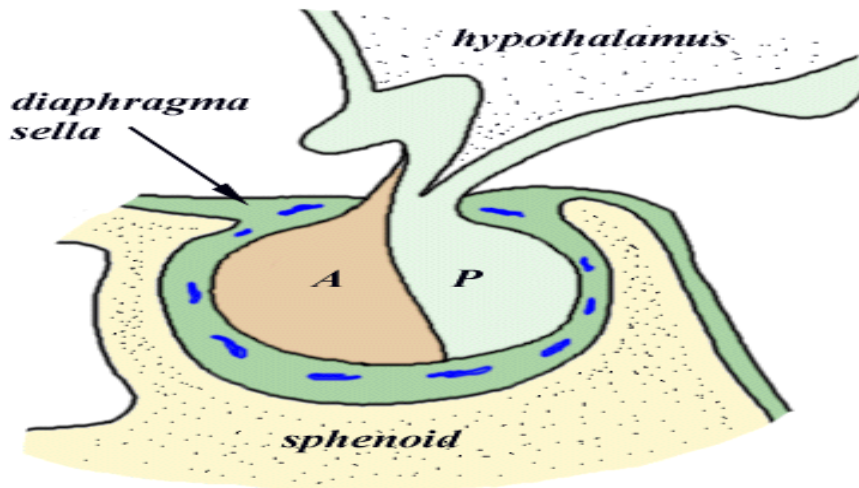


جایگاه هیپوفیز در قاعده جمجمه



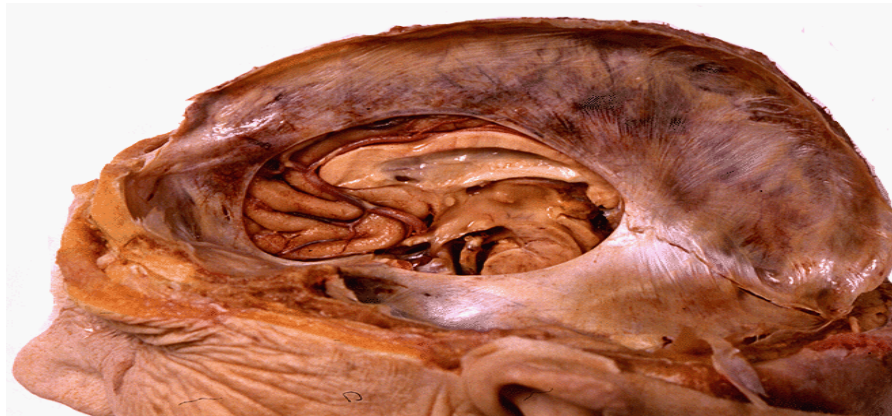
### هیپوفیز در نمای سائزیتال مغز

بخشی از سخت شامه dura mater ( بیرونی ترین لایه پرده مغز cerebral meninge ) پیرامون غده را می پوشاند .



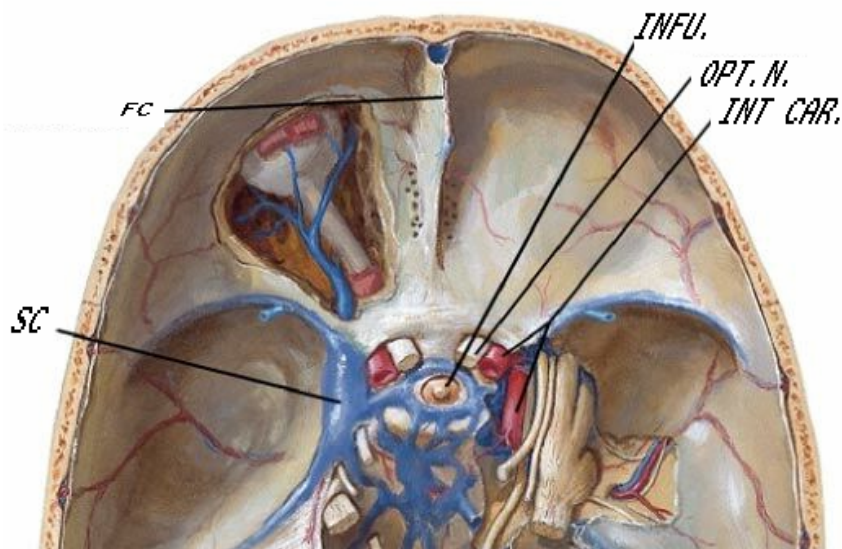
### سخت شامه و چادر هیپوفیز در برش سائزیتال

آن بخش از سخت شامه که بالای غده هیپوفیز را می پوشاند، چادر غده زیرمغزی hypophysial Tentorium یا حجاب حاجز زین ترکی Diphragma sella نامیده می شود که ساقه هیپوفیز از وسط آن عبور می کند .



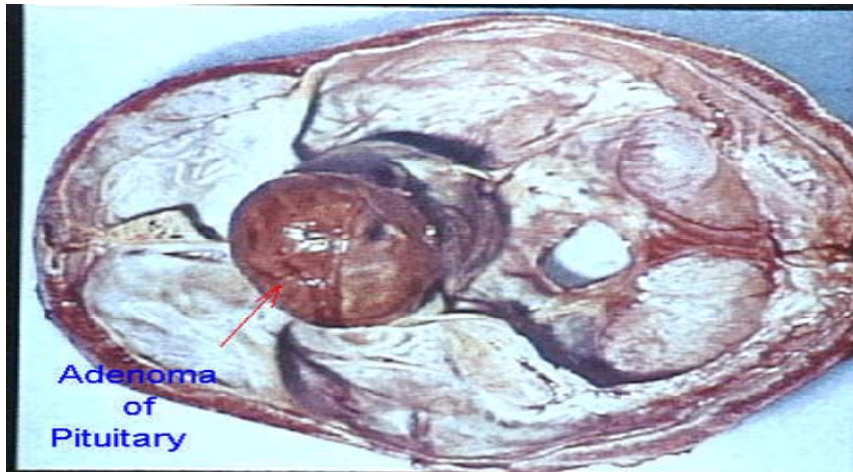
ساقه هیپوفیز در نمای فوقانی طرفی چپ

بخش قدامی فوقانی غده هیپوفیز توسط چادر هیپوفیز از تقاطع عصب بینائی chiasma optic جدا می شود.



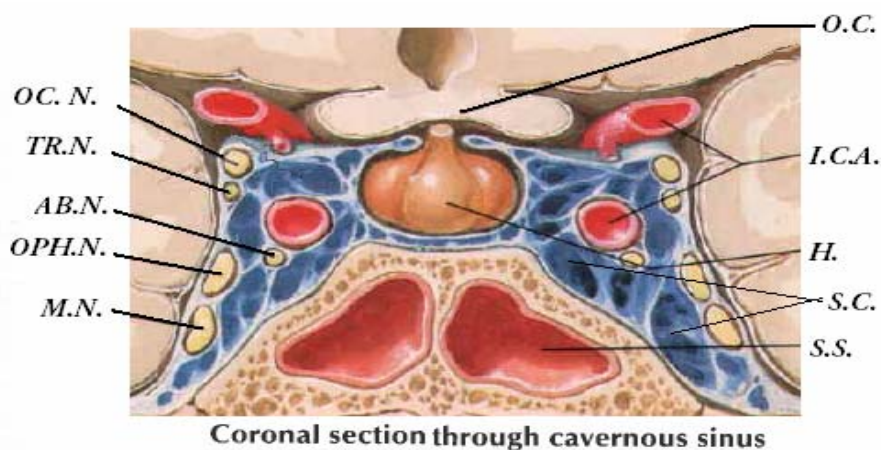
نمای بالایی هیپوفیز و cavernous sinus و محتویات آن

لذا تومورهای غده هیپوفیز Adenoma of pituitary gland که گاهی به اندازه حجم یک گردو می شود، بر بافتهای همسایه خود فشار میآورد ، به ویژه بر روی کیاسما اپتیک ، و در نتیجه بر روی دید شخص اثر می گذارد که در معاینات دستگاه بینائی این موضوع باید مورد توجه قرار گیرد.



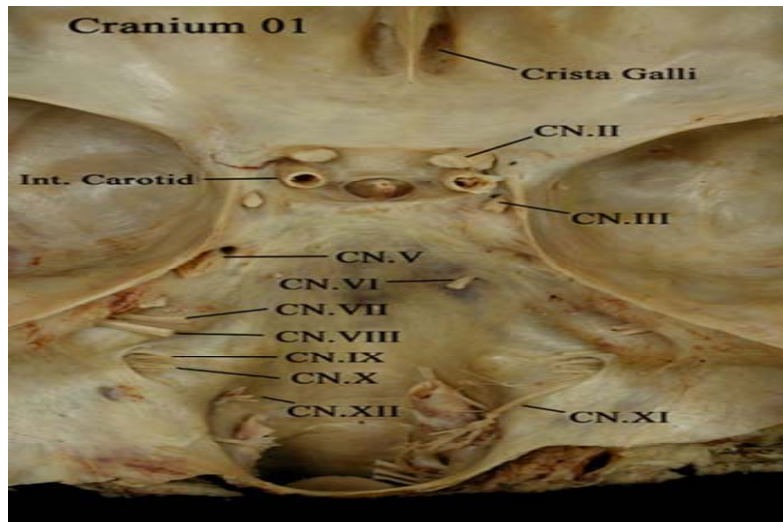
تومور غده هیپوفیز در بالای جسم اسفنوئید

غده هیپوفیز از طرف راست و چپ توسط دو کیسه کوچک از جنس سخت شامه بنام جیب های غاری cavernous sinus در بر گرفته شده است (شکل F,H)، در این سینوس علاوه بر خون وریدی، اعصاب زوج سه، چهار، شاخه چشمی optic nerve و شاخه آرواره بالایی maxillary زوج پنج، زوج شش abducens nerve و شبکه عصبی دور سرخرگ خوابی درونی internal carotid plexus قرار دارند.



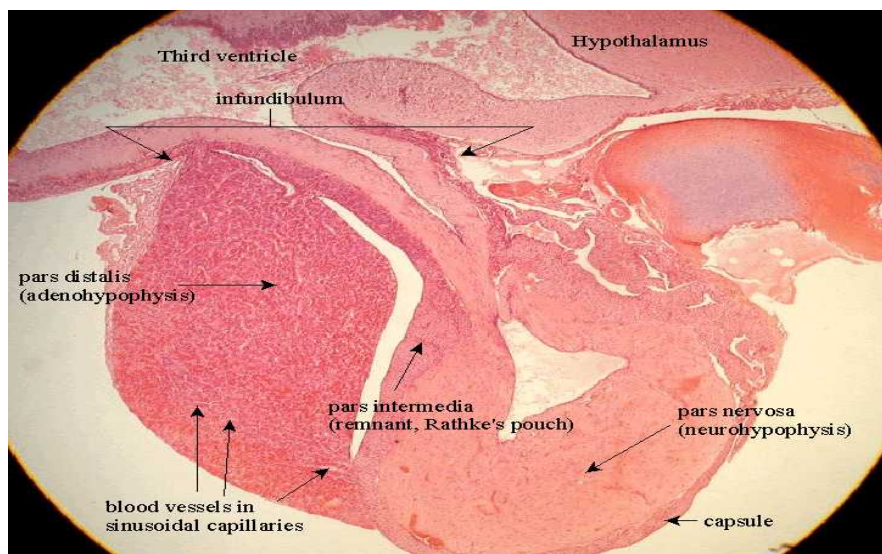
مجاورات غده هیپوفیز و محتویات سینوی کاورنوزوس

چون سرخرگ کاروتید اینترن از طرفین زین ترکی به صورت کمانی یا قوسی عبور می کند این وضعیت کمانی شکل شدن شریان کاروتید را، کمان رگ خواب carotid siphon می گویند.



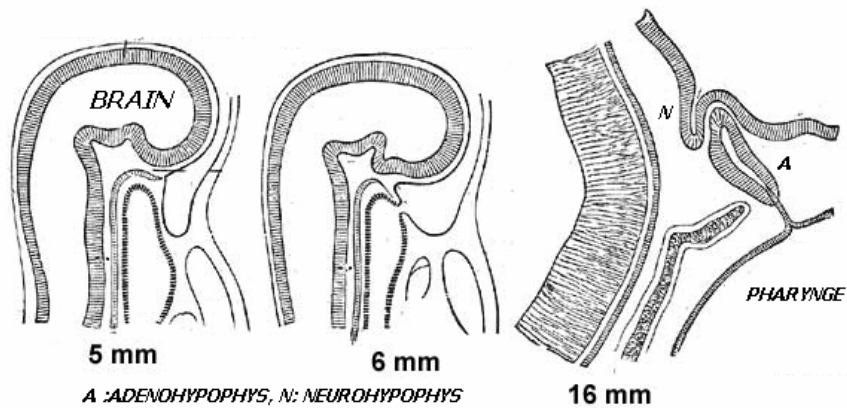
نمای فوقانی هیپوفیز در قاعده جمجمه

در هنگام بزرگ شدن غده هیپوفیز ، تومور های آن به طرفین فشار آورده و در نتیجه این فشار سیفون کاروتید راست و چپ کمی از یکدیگر دور می شوند این حالت دور شدن سیفون های کاروتید راست و چپ در رگ نگاری مغزی cerebroangiography و پرتونگاری جمجمه cranial قابل عکسبرداری بوده و کاربرد تشخیصی دارد ، واز این طریق وضعیت تومورهای این غده قابل بررسی است ، غیر از سخت شامه که چادر غده را مسازند ، لایه های دیگر مننژ با کپسول هیپوفیز مخلوط می شود و لایه جداگانه ای برای آن تشکیل نمی دهد.



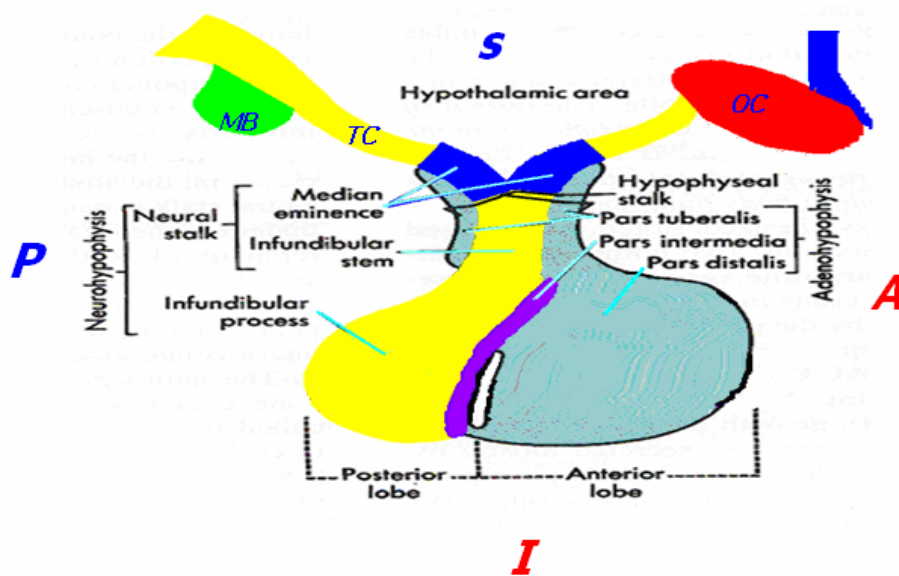
برش سازیتال هیپوفیز

**تقسیمات هیپوفیز :** هیپوفیز از دو بخش قدامی و خلفی تشکیل شده است که از نظر منشاء و ساختار و کارکرد تفاوت دارند . بخش قدامی Ant.lobe یا Adenohypophysis از آندودرم حلق منشاء می گیرد و بخش خلفی Post.lobe یا Neurohypophysis از بخش تحتانی دیانسفال مشتق می شود



**مراحل تشکیل نروهیپوفیز و آدنو هیپوفیز**

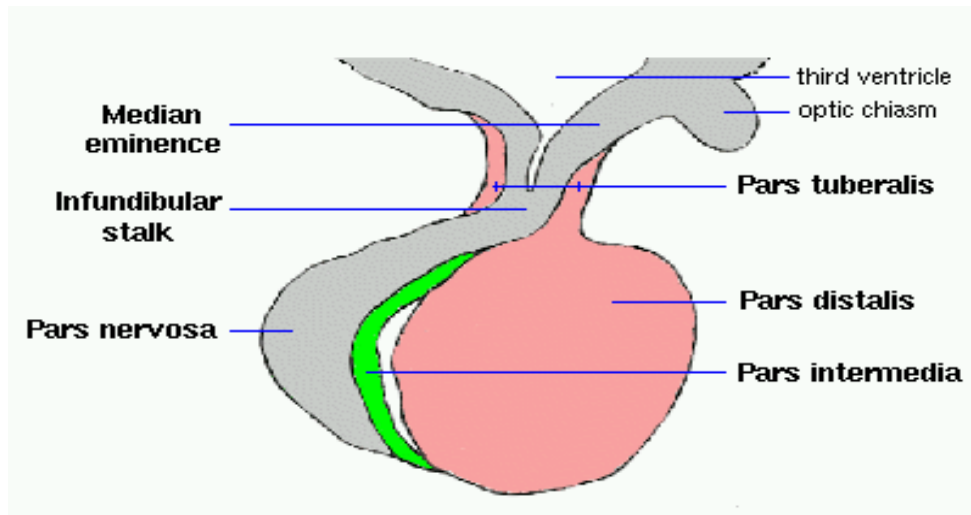
کلا، هر دو بخش جلویی و پشتی این غده توسط استپاله قیفی شکلی به نام قیف Infundibulum به کف بطن سوم اتصال دارند بخش مرکزی قیف هیپوفیز را ساقه هیپوفیز Hypophysial stem یا ساقه قیف Infundibular stalk می نامند ،



**بخشهای مختلف هیپوفیز در برش سهمی**

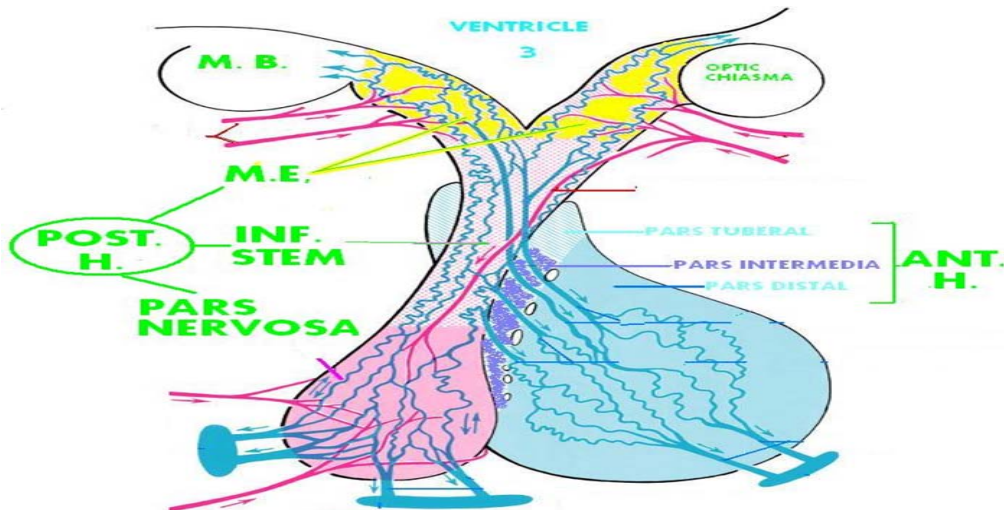
ساقه هیپوفیز در طرف بالا توسط برآمدگی میانی Median Eminence به یک برآمدگی دیگر که در کف بطن سوم قرار دارد متصل میشود ، این برآمدگی دوم را برآمدگی خاکستری Tuber cinereum کف بطن سوم می گویند.





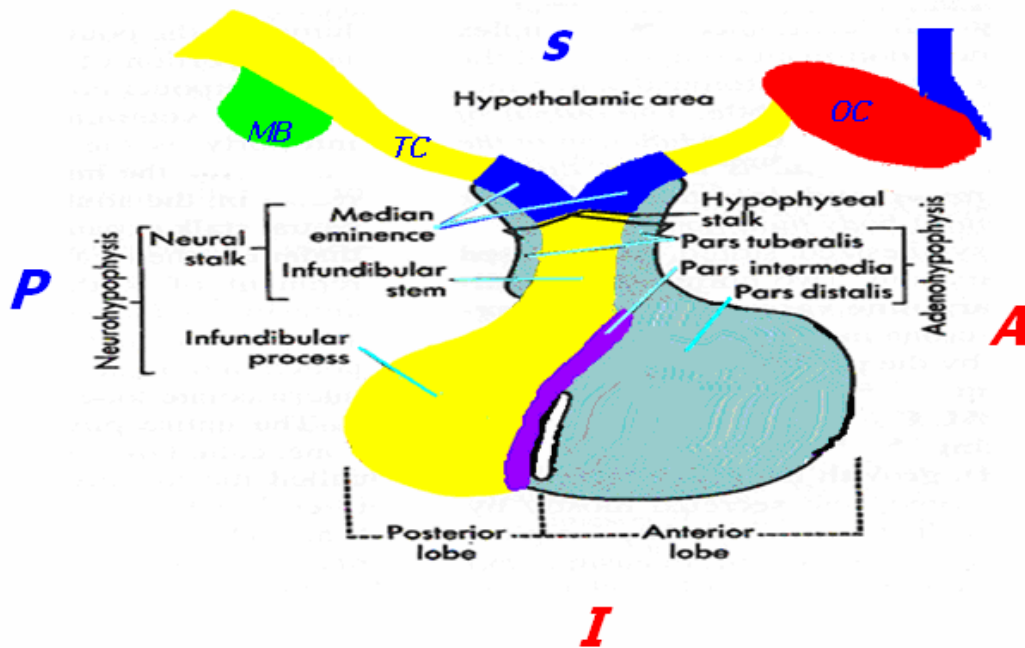
تقسیمات هیپوفیز در برش سائیتال

از نظر آناتومیک مجموعه مدین امیننس و ساقه قیف و لوب خلفی را بخش پئی یا بخش عصبی neurohypophys می نامندو بخش جلویی آن را بخش غده ای adenohipophy میگویند. از بخش غده ای adenohipophy پوشش لوله مانندی منشا میگیرد که پیرامون ساقه هیپوفیز را فرا گرفته و آنرا بخش لوله ایی Pars Tuberalis می خوانند.



تقسیمات هیپوفیز و عروق آن در برش سائیتال

تقسیمات بخش قدامی : بخش قدامی یا آدنوهیپوفیز به دو قسمت قدامی Pars Anterior یا بخش انتهایی Pars Distal و بخش بینابینی Pars intermedia تقسیم می شود. بخش قدامی و بینابینی در دوره جنینی و اوایل نوزادی توسط شکاف هیپوفیزی hypophysial cleft از هم جدا هستند ( این شکاف باقی مانده بن بست حلقی یا بن بست را تکه Rathke pouch است).

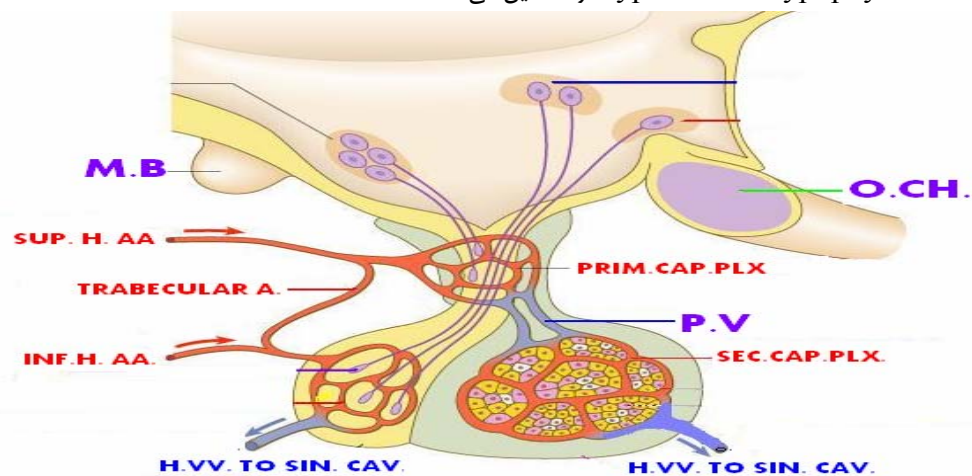


### وضعیت بخش بینابینی هیپوفیز در برش سائزیتال

کیست هایی که معمولاً نزدیک آدنوهیپوفیز رشد می کنند ممکن است از بقایای این کیسه منشاء گرفته باشند که گاهی به نروهیپوفیز هجوم می برند.

در انسان بخش بینابینی تحلیل رفته و لذا می توان هیپوفیز را کلاً به دو بخش قدامی و خلفی تقسیم کرد. آدنوهیپوفیز بسیار پر عروق بوده و هورمونهای مختلفی مانند هورمون رشد را ترشح می کند. نروهیپوفیز هورمونهای مانند آکسی توسین و ازوپرسین توشح می کند که بر عضلات صاف پستان و رحم اثر می نماید. از هسته های هیپوتالاموس مانند هسته های سوپرااپتیک و پاراوتریکولار آکسونهایی منشاء می گیرند که به نروهیپوفیز وارد می شوند.

این آکسونها دو نوع هستند. نرونهای کوتاه که به مدین امیننس و ساقه قیف می روند و نرونهای دراز که به بخش اصلی نروهیپوفیز نزدیک سیتوزوئیدها ختم می شوند و مسیر عصبی هیپوتالاموس هیپوفیزی Hypothalamohypophysial track را تشکیل می دهند.



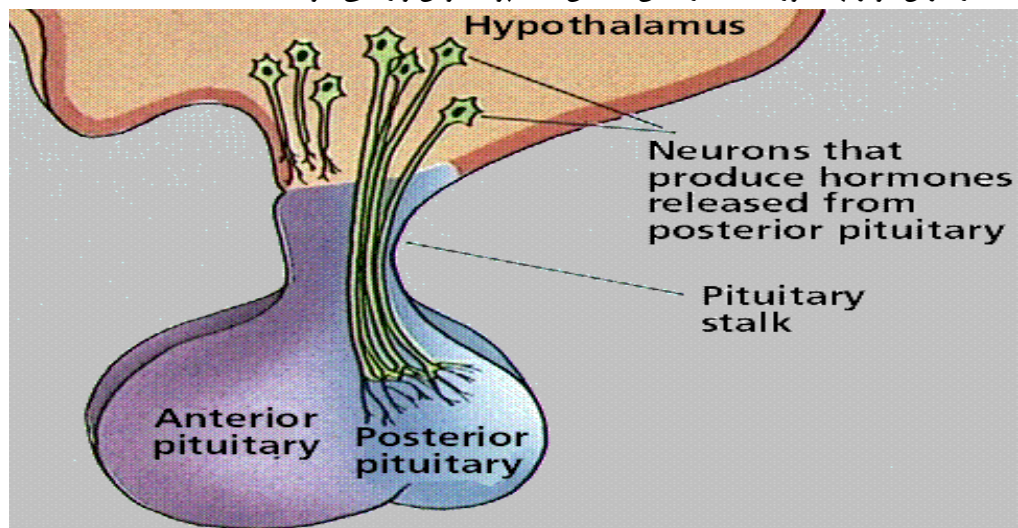
عروق واعصاب غده هیپوفیز

**عروق غده هیپوفیز :** شریان اینترنال کاروتید راست و چپ از درون سینوس کاورنوس و از طرفین غده هیپوفیز می گذرد ، از این شریان ها شاخه هائی جدا می شوند که به به بخشهای بالایی و پایینی غدد هیپوفیز می روند بنام سرخرگ های هیپوفیزی فوقانی و تحتانی ، شریان های هیپوفیزی بالایی  $sup. H. artery$  شاخه های ظریفی هستند که از بخش بر تختی یا فوق سریری  $supraclinoid$  شریان اینترنال کاروتید و از شریانهای مغزی قدامی جدا می شوند و به غده هیپوفیز وارد می شوند . شریان هیپوفیزی تحتانی  $INF. H.a$  از بخش درون غاری  $Intercavernous$  شریان کاروتید داخلی جدا شده و به غده وارد می گردند.

شریانهای هیپوفیزی تحتانی راست و چپ هر کدام به دو شاخه داخلی و خارجی تقسیم می شوند . که این شاخه ها در خط وسط با یکدیگر آناستوموز می شوند و در اطراف قیف حلقه شریانی را تشکیل می دهند که از این حلقه شاخه هائی به نروهیپوفیز وارد می شود و بستر مویرگی را تغذیه می کند . شریانهای هیپوفیزی فوقانی مدین امیننس و بخش فوقانی قیف را خونرسانی می کنند و از طریق شاخه های ترابکولار به بخش تحتانی خون می رسانند.

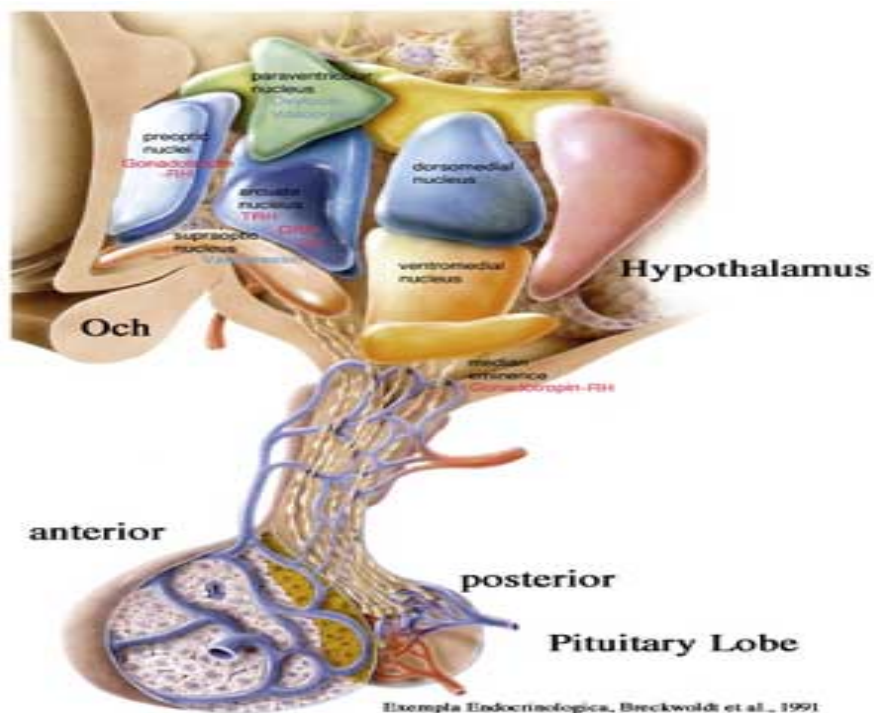
**وریدهای غده هیپوفیز :** تخلیه وریدی هیپوفیز به سه طریق ممکن است انجام شود .

- ۱- از طریق وریدهای پورتال دراز و کوتاه  $long and short portal v.$  به آندوهیپوفیز .
- ۲- از طریق وریدهای هیپوفیز تحتانی دراز  $L . INF . H . V$  به سینوس غاری .
- ۳- از طریق مویرگهای وریدی که از مدین امیننس به هیپوتالاموس وارد می شوند .



ارتباط عصبی هیپوفیز و هیپوتالاموس

**دستگاه باب Port system :** این سیستم شامل شبکه وریدی است که به دو بخش اولیه و ثانویه تقسیم می شود .

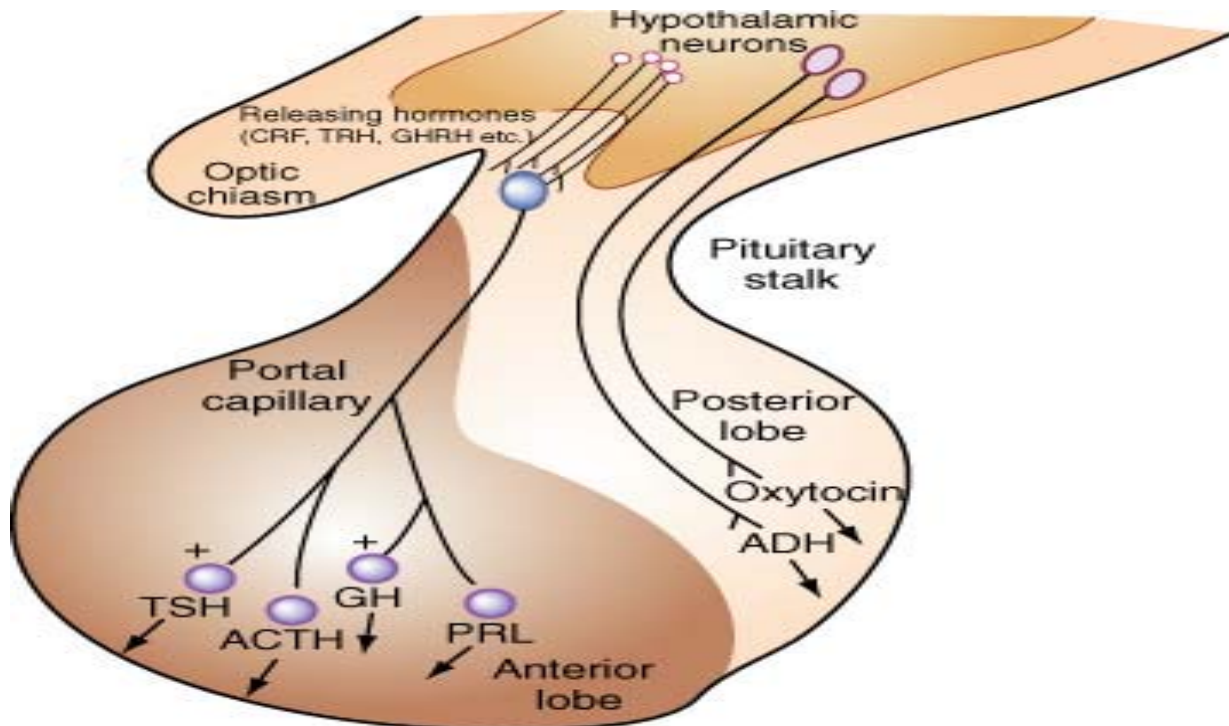


نمایی از سیستم پورت

بخش اولیه Primary plexus of Hypophysial portal system که از بستر مویرگی موجود در مدین امیننس و بخش فوقانی و تحتانی ساقه قیف منشاء می گیرد و از طریق وریدهای هیپوفیزی دراز و کوتاه با شبکه ثانویه موجود در آدنوهیپوفیز آناستوموز می شود. وریدهای هیپوفیز وارد سینوس کاورنوزوس می شوند. لذا عفونت سینوس کاورنو و ترمبوز سینوس کاورنو می تواند سبب عفونت هیپوفیز و افعال در کادر شود.



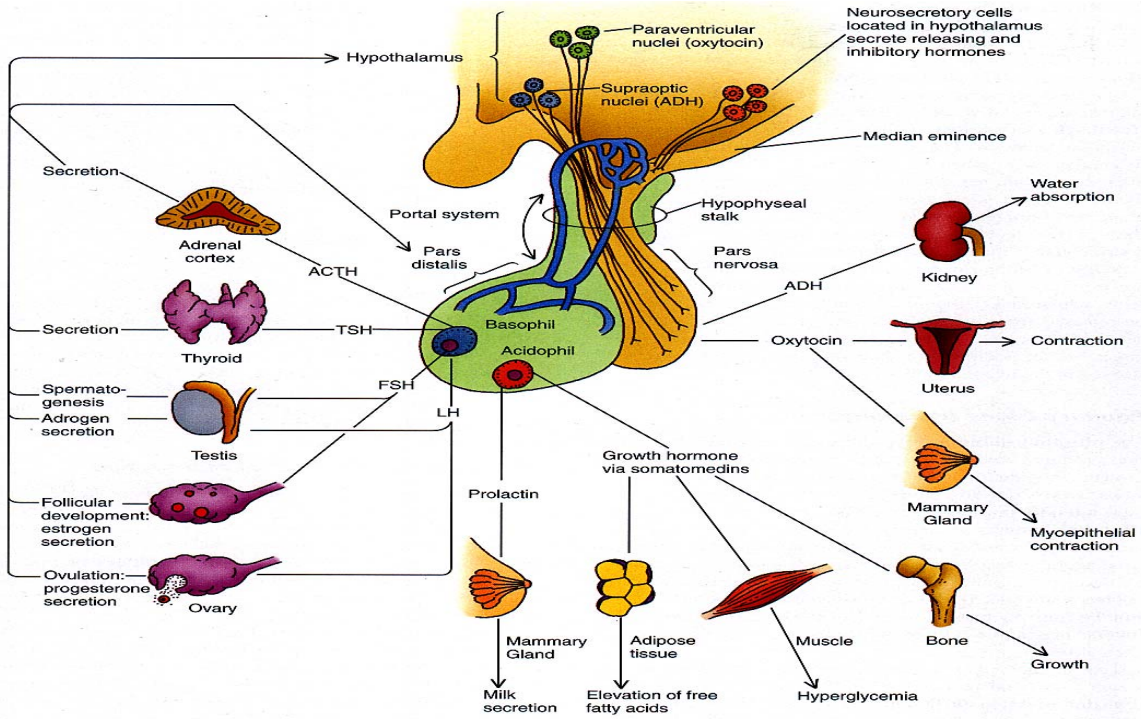
سیستم خورسانی به دو ناحیه هیپوفیز بدین شکل است که: هیپوفیز خلفی و بافت Infundibulum از طریق Superior hypophyseal artery و هیپوفیز قدامی و Inferior hypophyseal artery و Median eminence از Superior hypophyseal artery خون دریافت می‌کنند. مویرگهایی که از این شریانها سرچشمه می‌گیرند تشکیل وریدهای پورت را می‌دهند که تا ناحیه هیپوفیز قدامی می‌رسد. نوروهای هیپوتالاموس هورمونهای تحریکی و مهاری خود را در پاسخ به تحریکات عصبی به Median eminence آزاد می‌نمایند و از آنجا وارد مویرگهای منشعب از Superior hypophyseal artery شده و با طی طریق از وریدهای پورت به شبکه مویرگی هیپوفیز قدامی می‌رسند و روی سلولهای هدف اثر می‌گذارند. سلولهای اندوکرینی هیپوفیز قدامی در پاسخ به این ترشحات هورمونهای Tropic خود را وارد گردش خون محیطی می‌نمایند (شکل ۷).



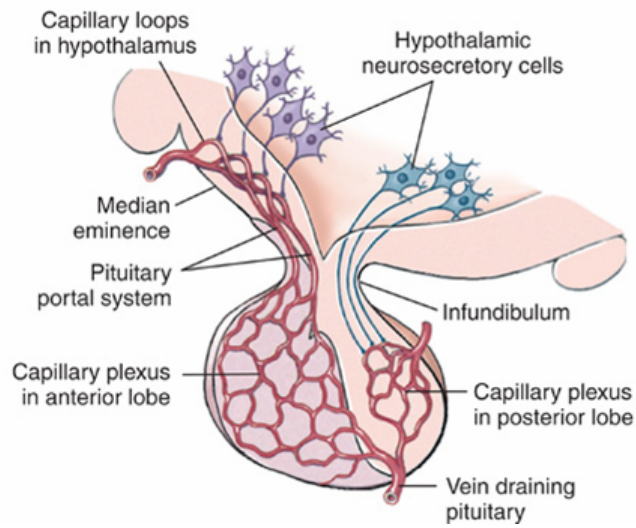
Copyright © 2004, Elsevier.

۱۳۳۱

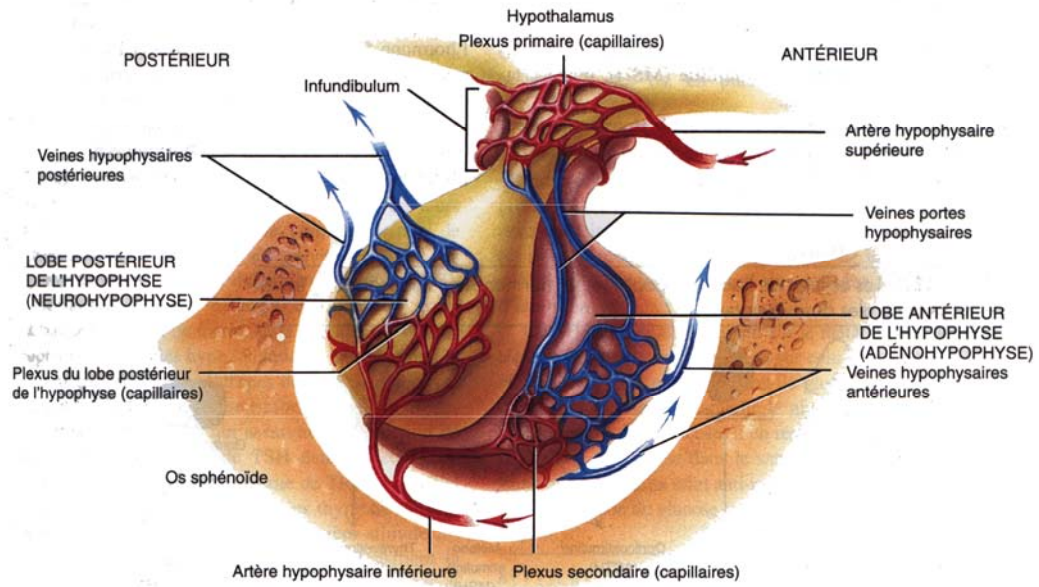




تنزل اتانیت



اتنات  
نظرتز



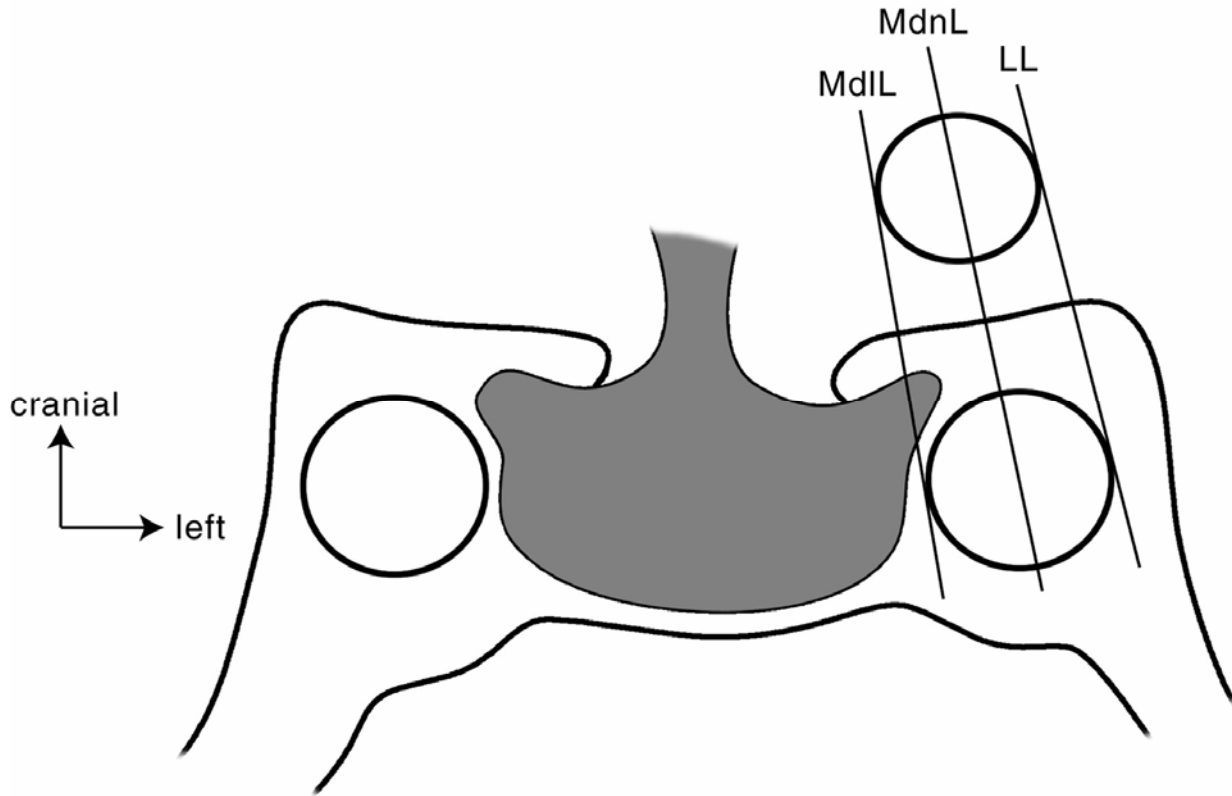
ابد

لالتاتب  
لايلاييال

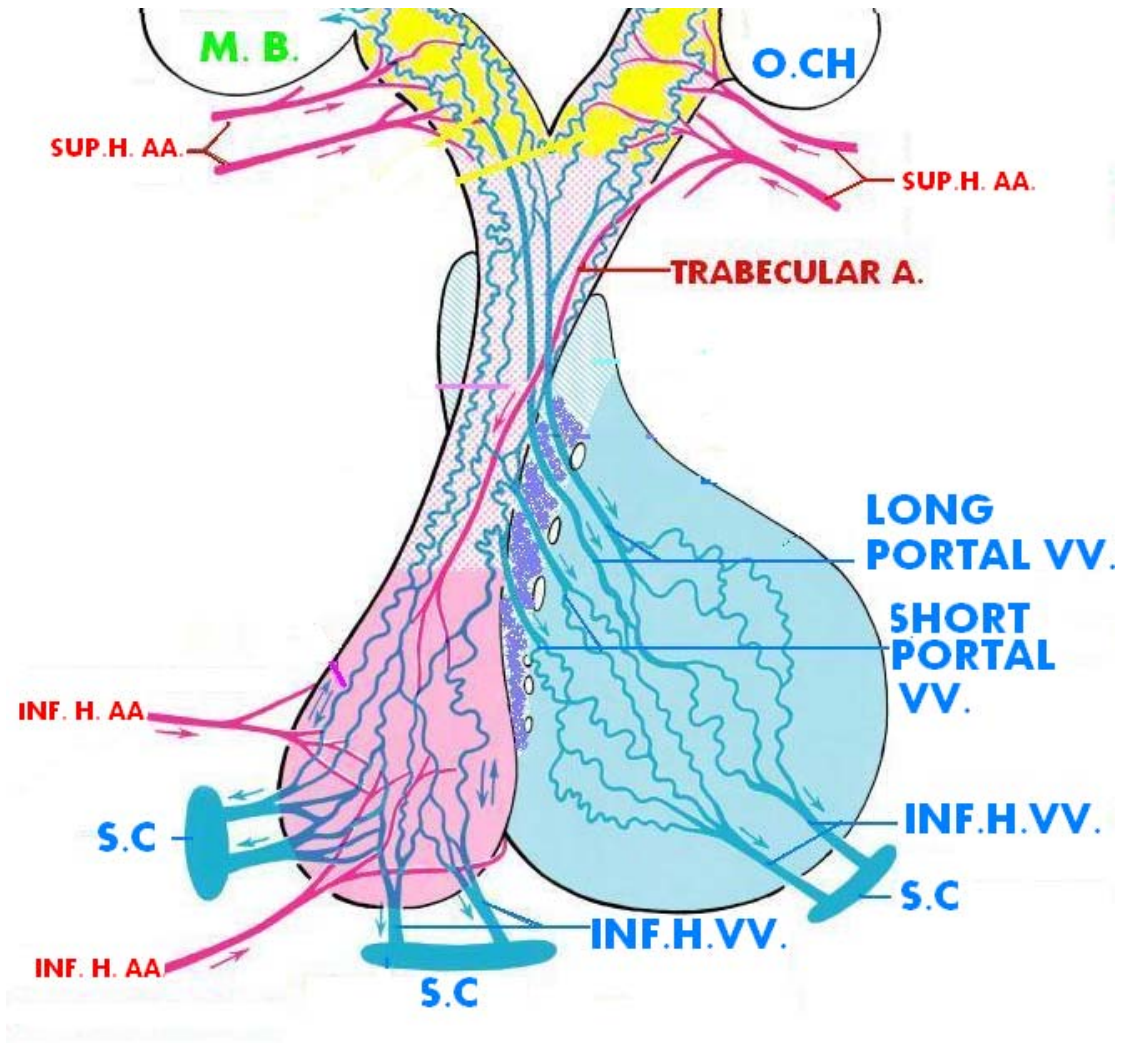


ادظايال





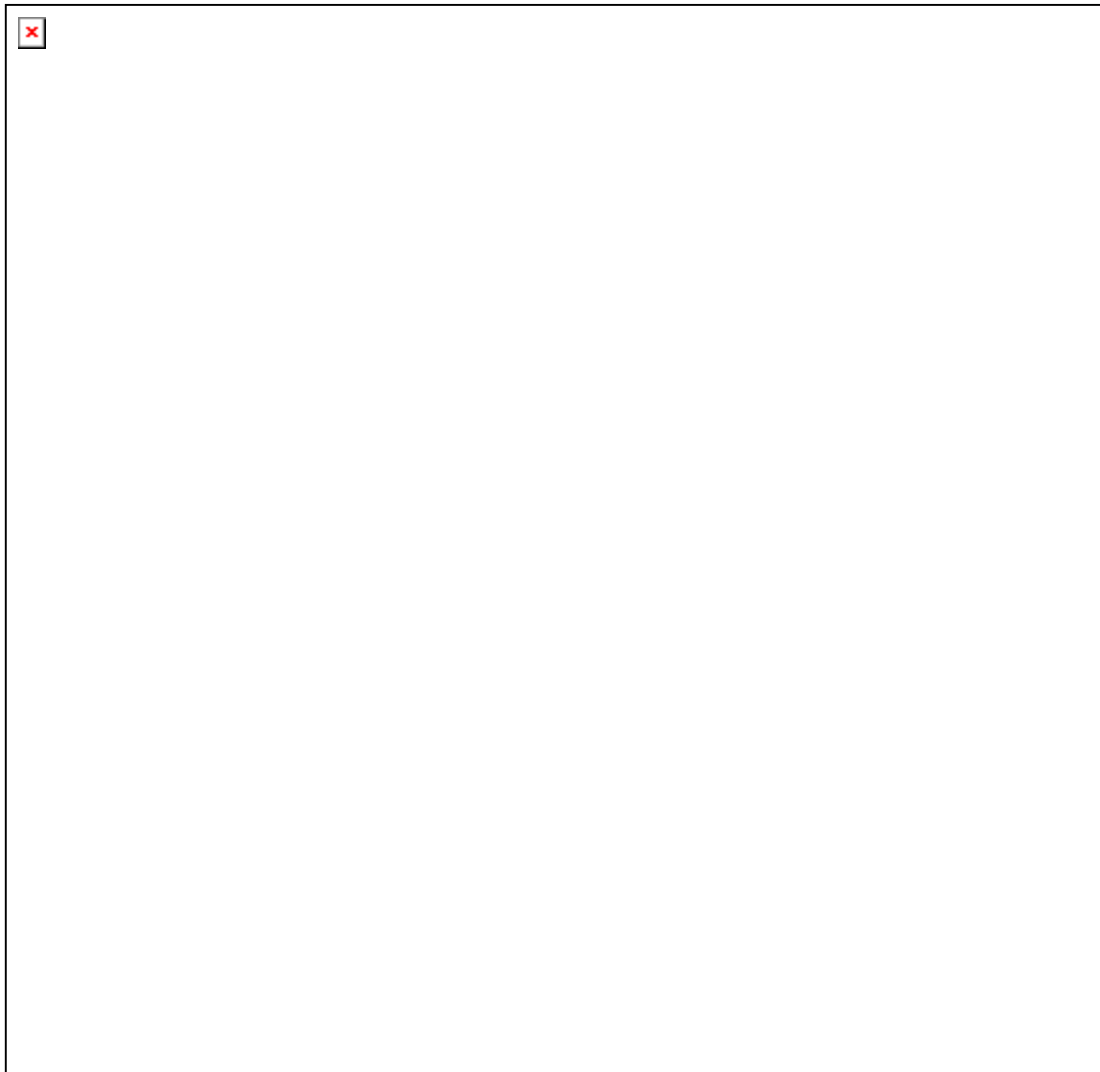
اتبلايلاليا  
لپتبلازی



عروق هیپوفیز و سیستم پورت

## بافت شناسی

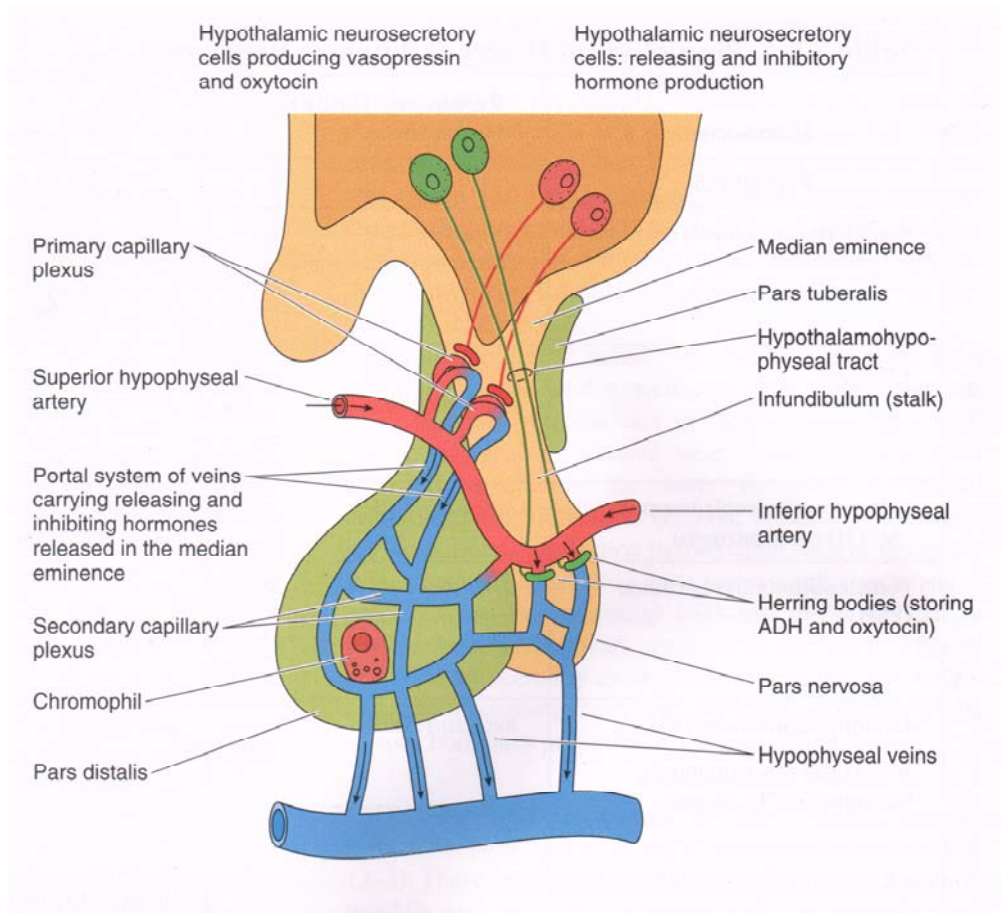
غده هیپوفیز یا (pituitary gland) به اندازه یک نخود حدود نیم گرم وزن دارد و ابعاد طبیعی آن در انسان حدود  $10 \times 12 \times 6$  میلی متر می باشد که در حفره زین ترکی (sella turica) در استخوان اسفنوئید قرار دارد. در حین تشکیل رویان (Embryogenesis)، هیپوفیز از اکتودرم دهانی و بافت عصبی بوجود می آید. بخش دهانی بصورت بیرون زدگی اکتودرمی از سقف دهان اولیه رویان بطرف بالا رشد کرده و مسیری قوسی طی کرده و ساختمانی بنام بن بست را تکه ایجاد میکند و یک فشردگی در قاعده این بن بست ارتباط آنرا از حفره دهانی جدا می کند و جدار قدامی آن ضخیم شده که منجر به کاهش قطر مجرای داخلی در حد یک شیار می گردد. بخش عصبی هیپوفیز بصورت یک برآمدگی از کف دیانسفال برخاسته و بصورت یک ساقه بدون جدا شدن از مغز به طرف پائین رشد می کند و نوروهیپوفیز را بوجود می آورد.



شکل ۱: تصویر شماتیک غده هیپوفیز و ارگانهای هدف مربوط به آن

هیپوفیز، به دلیل خاستگاه دوگانه اش در حقیقت متشکل از ۲ غده (نوروهیپوفیز و آدنوهیپوفیز) است که از نظر تشریحی به هم متصل اند ولی کارکردهای متفاوتی دارند. نوروهیپوفیز (neurohypophysis) قسمتی از هیپوفیز است که از بافت عصبی منشأ می گیرد و شامل یک بخش بزرگ بنام بخش عصبی (pars nervosa) و بخش های کوچکتری بنام قیف (infundibulum) و ساقه عصبی (neural stalk) می باشد ساقه عصبی شامل تنه (stem) و برجستگی میانی (median eminence) می باشد. بخشی از هیپوفیز که از اکتودرم دهانی منشأ می گیرد آدنوهیپوفیز (adenohypophysis) نام دارد و به ۳ قسمت تقسیم می شود: یک قسمت بزرگ بنام بخش دور (pars distalis) یا لوب قدامی (anterior lobe) یک قسمت مجرّمه ای به نام بخش دکمه ای (pars tuberalis) که ساقه عصبی را احاطه می کند و بخش بینابینی (pars intermedia) (شکل ۲) که سه گروه از هورمونها را تولید می کنند. (۱) گروه نخست شامل پپتیدهایی است که توسط تجمعات (هسته های) نورونهای ترشحی در هیپوتاموس تولید می شوند. هسته های سوپراپتیک و پاراوتریکولار هورمونها را در طول اکسون این نورونها انتقال می دهند و در انتهاهای این اکسونها (که در نوروهیپوفیز قرار دارند) تجمع پیدا می کنند (شکل ۲).

۲) گروه دوم هورمونها (پپتیدها) توسط نورونهای هسته های مدیال پشتی، مدیال شکمی و قیفی هیپوتالاموس تولید می شود. این هورمونها در طول اکسونها انتقال می یابند تا این اکسونها در برجستگی میانی (جایی که هورمونها ذخیره و آزاد می شوند) پایان می یابند. این هورمونها وارد مویرگهای خونی برجستگی میانی می شوند و از طریق نخستین اتساع دستگاه پورت هیپوفیزی، به آندوهیپوفیز انتقال می یابند (شکل ۲).



شکل ۲: تصویر شماتیک غده هیپوفیز و سیستم گردش خون آن

۳) گروه سوم هورمونها شامل پروتئین ها و گلیکو پروتئین هایی است که توسط سلولهای بخش دور تولید و به درون مویرگهای خونی (اتساع دوم) دستگاه پورت آزاد می شوند. این مویرگها لوله های ترشچی را احاطه و هورمونها را در جریان عمومی خون پخش می کنند (شکل ۲).

برای درک کارکرد هیپوفیز، این نکته اهمیت دارد که نخست تغذیه خونی آن مورد بررسی قرار گیرد. تغذیه خونی هیپوفیز مربوط به ۲ گروه از عروق خونی است که از شریان کاروتید داخلی منشاء می گیرند. از بالا، شرایین هیپوفیزی فوقانی راست و چپ برجستگی میانی و ساقه عصبی را تغذیه می کنند از پایین، شرایین هیپوفیزی تحتانی راست و چپ عمدتاً نوروهیپوفیز را تغذیه کرده و در تغذیه ساقه نیز سهم اندکی دارند. شرایین هیپوفیزی فوقانی، یک شبکه مویرگی اولیه از مویرگهای منفذدار تشکیل می دهند که ساقه و برجستگی میانی را مشروب می کند. آنها سپس باز به هم ملحق شده و وریدهایی تشکیل می دهند که یک شبکه مویرگی ثانویه در آندوهیپوفیز ایجاد می کنند (hypophyseal portal system) دارای اهمیت فراوانی می باشد زیرا نوروهورمونها را (که عملکرد سلولهای آندوهیپوفیز را کنترل می کنند) از برجستگی میانی به آندوهیپوفیز انتقال می دهد.

### آدنوهیپوفیز

#### بخش دور ( Pars Distalis )

اجزای اصلی بخش دور طنابهایی از سلولهای اپی تلیال هستند که لابلای مویرگها قرار گرفته اند هورمونهای تولید شده توسط این سلولها به صورت گرانولهای ترشحي ذخيره می شوند. فیبروبلاست های اندکی که در آنجا حضور دارند رشته های رتیکولار را تولید می کنند که طنابهای محتوی سلولهای مترشحه هورمون را حفاظت می نمایند . بخش دور ۷۵٪ توده هیپوفیز را تشکیل می دهد . رنگ آمیزی های معمول امکان شناسایی ۳ نوع سلول را در بخش دور فراهم می کنند کروموفوبها ( chromophobes ) و ۲ نوع کروموفیل ها ( chromophils ) که بر حسب تمایل شان به رنگهای قلیایی و اسیدی به ترتیب بازوفیل و اسیدوفیل نامیده می شوند . زیر گروههای سلولهای بازوفیل و اسیدوفیل بر حسب هورمونهایی که تولید می کنند ، نام گذاری می شوند ( جدول ۱ ) کروموفوب ها به خوبی رنگ نمی گیرند . سلولهای کروموفیل فقط یک نوع هورمون تولید می کنند به استثنای گونادوتروپ ها که دو هورمون تولید می کنند روشهای ایمونوسیتوشیمی ( Immunocytochemistry ) و مطالعه با میکروسکوپ الکترونی تنها راه قابل اعتماد جهت افتراق این سلولها میباشد . هورمونهای تولید شده هیپوفیز دارای فعالیتهای فیزیولوژیک گسترده ای بوده و توسط غدد اندوکراین دیگر تقریباً بر تمام قسمتهای بدن اثر گذار است .

#### کنترل بخش دور :

فعالیت های سلولهای بخش دیستال با بیش از یک مکانیسم کنترل می شوند . مکانیسم اصلی از هورمونهای پیتیدی ( جدول ۲ ) استفاده می کند که در سلولهای مترشحه عصبی هیپوتالاموس تولید و در برجستگی میانی ذخیره می شوند . بیشتر این هورمونها ، هورمونهای آزاد کننده هیپوتالاموسی نامیده می شوند . این هورمونها پس از رها شدن از طریق شبکه های مویرگی وارد بخش دیستال می شوند ( شکل ۲ ) . تا از این هورمونها که روی سلولهای ویژه ای در بخش دیستال عمل می نمایند ترشح هورمونهای هیپوفیزی را مهار می کنند ( هورمونهای مهار کننده هیپوتالاموسی به جدول ۱ رجوع شود ) . به دلیل موقعیت استراتژیک نورونهای هیپوتالاموس و کنترلی که آنها بر هیپوفیز و بنابراین بر بسیاری از کارکردهای بدن اعمال می کنند بسیاری از محرکهای بیرونی و نیز محرکهایی که از مغز منشاء می گیرند می توانند بر کارکرد هیپوفیز و در نتیجه بسیاری از اندامکها و بافتها تاثیر بگذارند.

یک مکانیسم کنترلی دیگر ، عبارت است از اثر مستقیم هورمونهای مترشحه اندوکراین تحریک شده و همچنین ترشحات سلولها و ارگانهای هدف بر آزاد سازی پیتیدهای برجستگی میانی بطریق پس نورد ( feedback ) که در بخش فیزیولوژی مورد بحث قرار خواهد گرفت.

#### بخش دکمه ای ( Pars Tuberalis ) :

بخش دکمه ای یک ناحیه قیفی شکل است که انفرادی و نوروهیپوفیز را احاطه می نماید ( شکل ۲ ) . بیشتر سلولهای بخش دکمه ای گنادوتروپین ها ( هورمون محرکه فولیکولی و هورمون لوتئینیزه کننده ) را ترشح می نمایند و به شکل طنابهایی در طول عروق خونی آرایش یافته اند .

#### بخش بینابینی ( Pars Intermedia ) :

بخش بینابینی که از قسمت خلفی بن بست را تکه منشاء می گیرد در انسان یک ناحیه رشد نکرده ( rudimentary ) می باشد . این بخش از طنابها و فولیکولهای محتوی سلولهای با خاصیت بازوفیلی ضعیف که حاوی گرانولهای ترشحي کوچک می باشند تشکیل شده است عملکرد این سلولها نامشخص است.

**نوروهیپوفیز** شامل بخش عصبی و ساقه عصبی می باشد . بخش عصبی ( بر خلاف آدنوهیپوفیز ) فاقد سلولهای ترشحي می باشد و از حدود ۱۰۰۰۰۰۰ آکسون بدون میلین مربوط به نورون های ترشحي هسته های سوپراپتیک و پاراوتریکولار ( شکل ۲ ) تشکیل یافته است . نورون های ترشحي نام خصوصیات نورون های طبیعی از جمله قدرت هدایت پتانسیل عمل را دارند ولی این سلولها دارای اجسام نیسل تکامل یافته تری می باشند که مربوط به تولید مواد ترشحي عصبی در آنها می باشند. مواد اخیر در طول آکسونها انتقال یافته و در انتهاهای آنها در بخش عصبی تجمع می یابند . در اینجا آنها تشکیل ساختمانهایی بنام اجسام هرینگ ( Herring bodies ) می دهند. بررسی توسط میکروسکوپ الکترونی نشان می دهد که اجسام هرینگ محتوی

گرانولهای ترشچی عصبی با قطر ۲۰۰ - ۱۰۰ نانومتر هستند و توسط غشایی احاطه شده اند. گرانولها آزاد و وارد مویرگهای منفذاری می شوند که به تعداد زیاد در بخش عصبی وجود دارند سپس هورمونها در جریان عمومی خون پخش می شوند. ماده ترشچی عصبی شامل ۲ هورمون است که هر دو پپتیدهای حلقوی متشکل از ۹ آمینواسید هستند. این هورمونها از نظر ترکیب آمینواسیدی تفاوت اندکی با هم دارند که موجب می شود کارکردهای بسیار متفاوتی داشته باشند. این هورمونها عبارتند از آرژینین وازوپرسین یا هورمون ضد ادراری ( vasopresin ) واکسی توسین ( oxytosin ) هرهورمون به یک پروتئین اتصالی(نوروفیزین ) اتصال می یابد.مجموعه هورمون - نوروفیزین به صورت یک پپتید واحدبند ساخته میشود .پروتئولیز پیش ساز باعث رهایی هورمون و پروتئین اتصالی ویژه آن میشود وازوپرسین و اکسی توسین در هیپوفیز خلفی ذخیره شده و توسط تحریک ناشی از تکانه های الیاف عصبی برخاسته از هیپوتالاموس به درون خون رها می شوند . علیرغم اینکه در اینجا مقداری تداخل عمل وجود دارد ولی فیبرهای مربوط به هسته های سوپراپتیک عمدتاً در ترشح وازوپرسین و اغلب فیبرهای مربوط به هسته های پاراونتریکلار در ترشح اکسی توسین دخالت دارند.

اکسی توسین باعث انقباض عضله صاف جدار رحم در زمان مقاربت و زایمان می شود همچنین در انقباض سلولهای میوایی تلیال که آلوئولها و مجاری غدد پستانی را احاطه می کنند در خلال دوره شیردهی نقش دارد . ترشح اکسی توسین توسط اتساع مهبل یا گردن رحم و نیز در زمان شیر دادن تحریک می شود. ضایعات هیپوتالاموس که موجب انهدام سلولهای ترشچی عصبی مولد هورمون ضد ادراری می شوند ، موجب دیابت بی مزه ( diabetes insipidus ) می شوند . این بیماری با عدم توانائی کلیه در تغلیظ ادرار ، مشخص می گردد در نتیجه بیمار مبتلا ممکن است تا حد ۲۰ لیتر در روز ادرار دفع نماید ( پلی اوری ) و مقادیر متناهی مایعات خواهد نوشید.

تومورهای هیپوفیز معمولاً خوش خیم هستند . حدود دو سوم این تومورها هورمونهای تولید می کنند که می توانند نشانه های بالینی ایجاد نمایند . این تومورها قادرند هورمون رشد ، پرولاکتین ، آدرنوکورتیکوتروپین و در موارد کمتر هورمون محرکه تیروئید را تولید نمایند . تشخیص بالینی این تومورها توسط روش های immunocytochemistry پس از برداشت آنها به طریق جراحی تایید می شود.

علیرغم اینکه نوروپپوفیز عمدتاً از آکسون نورون های هیپوتالاموسی تشکیل شده است . ولی حدود ۲۵٪ از حجم آن از نوع ویژه ای از سلولهای گلیال پر انشعاب بنام پیتوئیسیت ( pituicyte ) تشکیل شده اند.

گره صنوبری

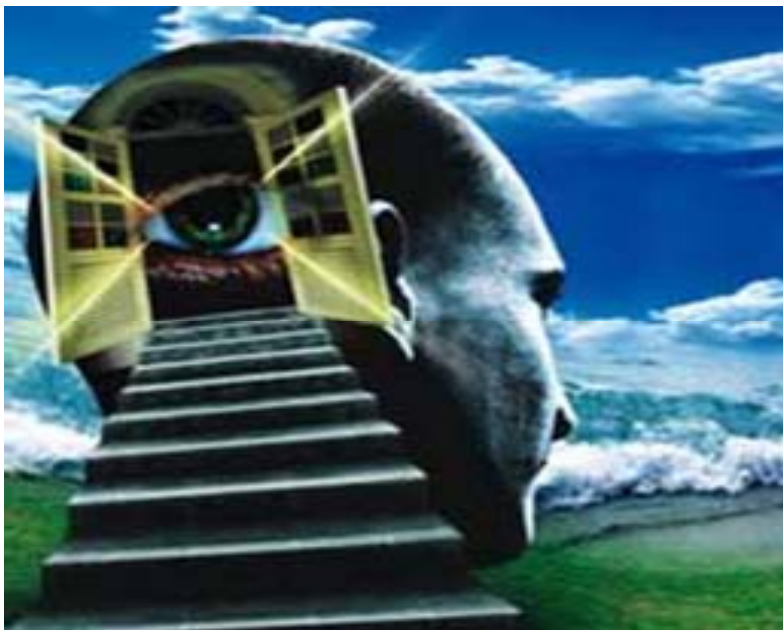
غده صنوبری

گره رومغزی

PINEAL GLAND

EPIPHYSIS

اپیفیز



چشم سوم

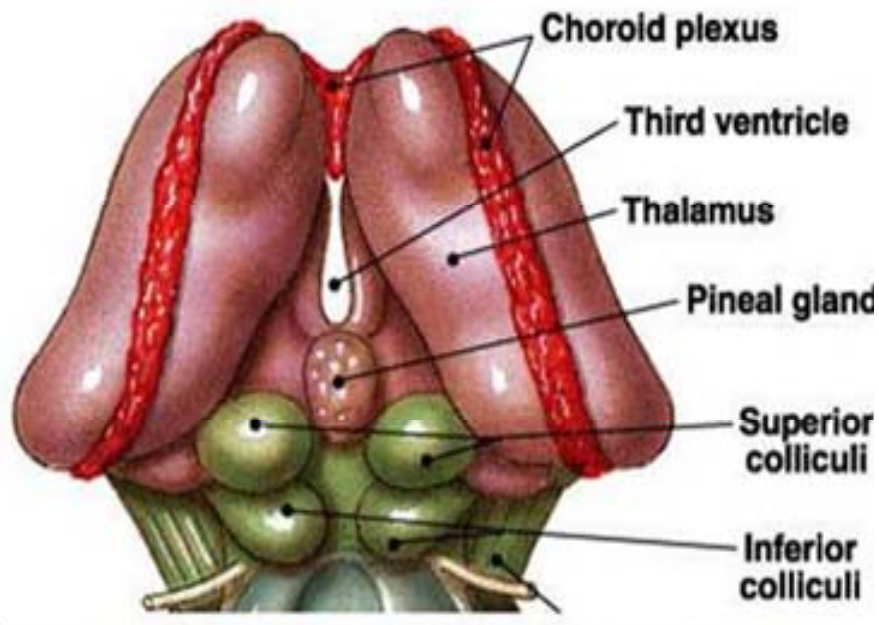
وزن تازه این غده حدود ۲۰۰ - ۱۰۰ میلی گرم و طول آن ۸ میلیمتر و عرض بخش قدامی تر آن که پهن تر است حدود ۳ میلیمتر است.





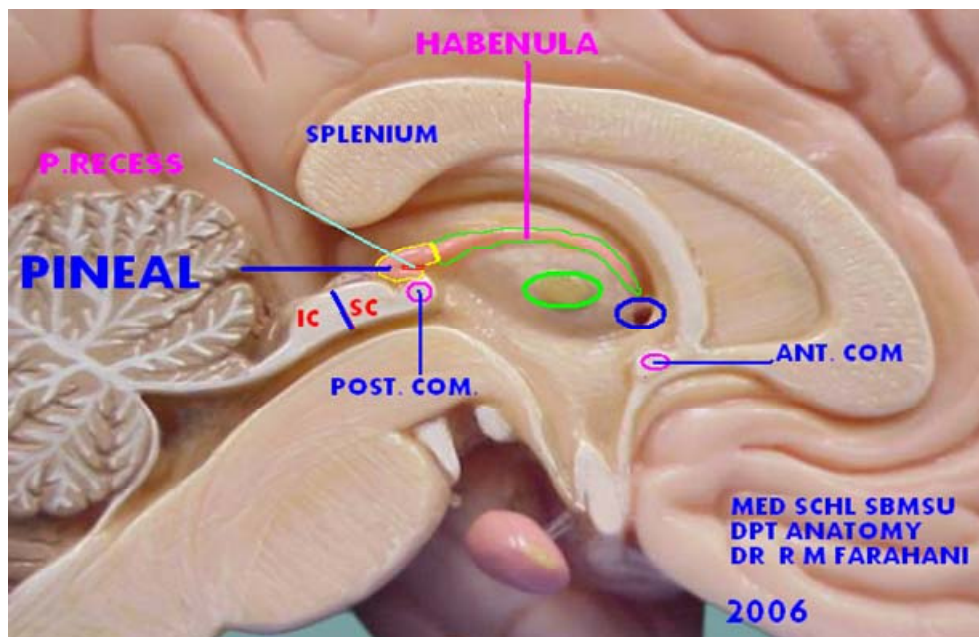
ایپیفیز را در این شکل پیدا کنید

ایپیفیز توسط پایک یا ساقه stalk یا Peduncle به طرفین بطن سوم اتصال دارد.



نمای خلفی فوقانی پینئال و بطن سوم

پایک به دو نیمه راست و چپ تقسیم می شود، پا یک های راست و چپ توسط pineal recess از یک دیگر جدا می شوند و هر کدام به دو تیغه فوقانی و تحتانی تقسیم می گردند .

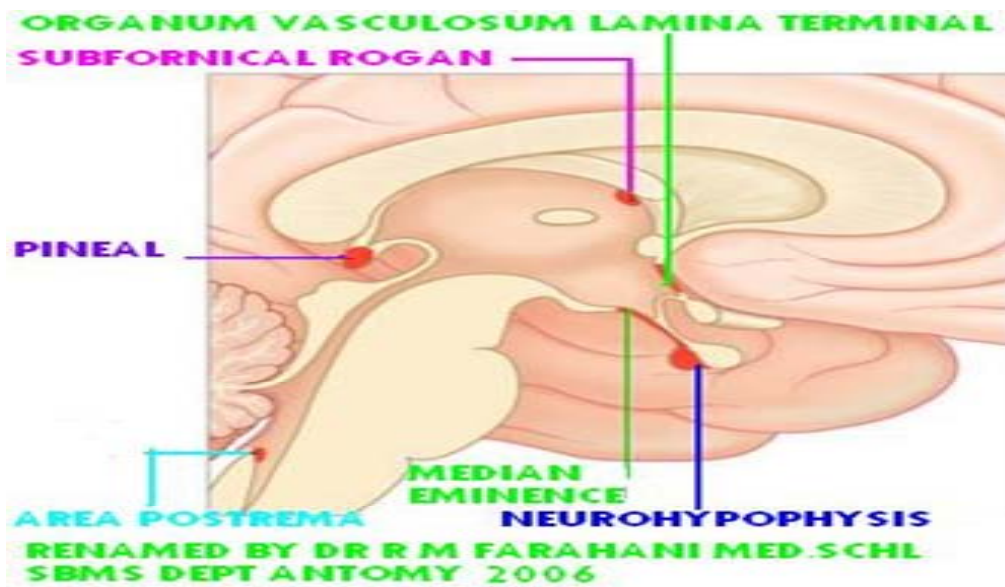


### غده پینئال در برش سائتال در مولاژ

تیغه تحتانی شامل کمیسور خلفی posterior-commissure و تیغه فوقانی شامل کمیسور هابنولا Habenular commissure است رشته های عصبی از طریق عصب کوناری Nervi conari از نواحی چادر مخچه بدان وارد می شود این عصب حامل رشته های سمپاتیک آدرنرژیک بوده و از گانگلیون فوقانی زنجیره سمپاتیک گردنی منشاء می گیرد. گزارشاتی مبنی بر وجود یک گانگلیون پاراسمپاتیک در بخش قدامی غده وجود دارد در سنین بالا اجسامی موسوم به شن مغزی sand Brain در آن بوجود می آید و احتمال کلسیفیکاسیون آن وجود دارد که در تصویربرداری مغز یک نشانه یا لندمارک محسوب می شود.



تومور پینئال و اهمیت مجاورات آن در برش ساژیتال در رادیولوژی



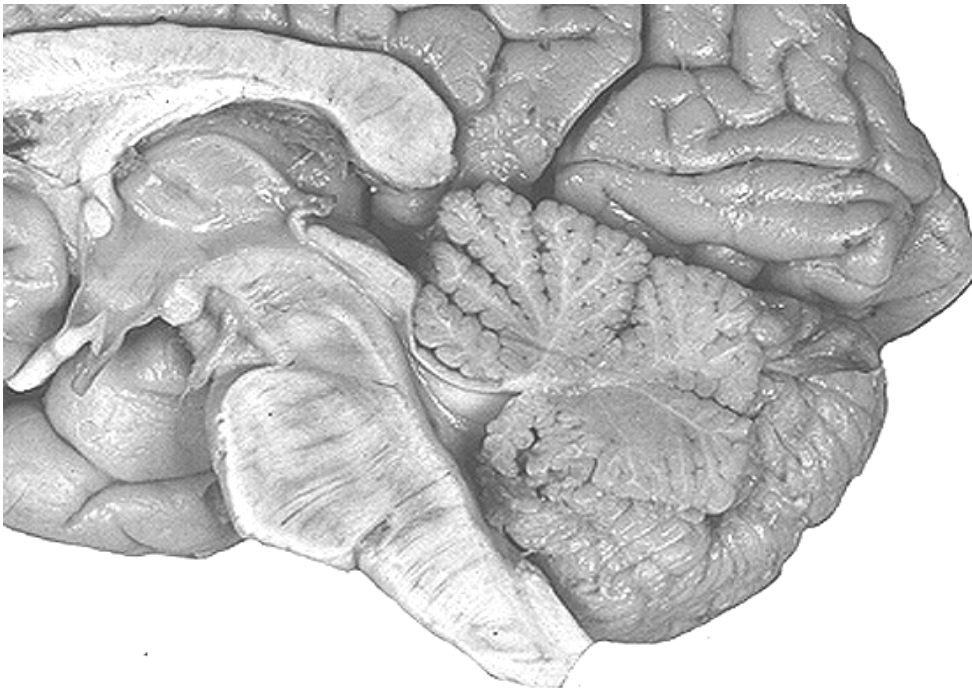
© Elsevier Ltd 2005. Standring: Gray's Anatomy 39e

پینئال جزو اجسام دور شکمی است

## بافت شناسی

### غده صنوبری Pineal

یک غده کوچک به اندازه گندم است که رنگ آن قرمز تیره است و در بالای فرورفتگی سوپریور کولیکولوس برجستگی های چهار قلو در نزدیک قنات مغزی مزانسفال و زیر اسپله نیوم کورپوس کالزوم قرار دارد. و توسط پرده مشیمیه Tela choroids بطن سوم و وریدهای مغزی راست و چپ از آن جدا می شود. لایه تحتانی تالاکروئید این غده را در بر می گیرد و از اینجا به تکتوم منعطف می گردد (شکل ۸).



شکل ۸: برش سازیتال مغز - مخده اپی فیئر و ناحیه هیپوتالاموس

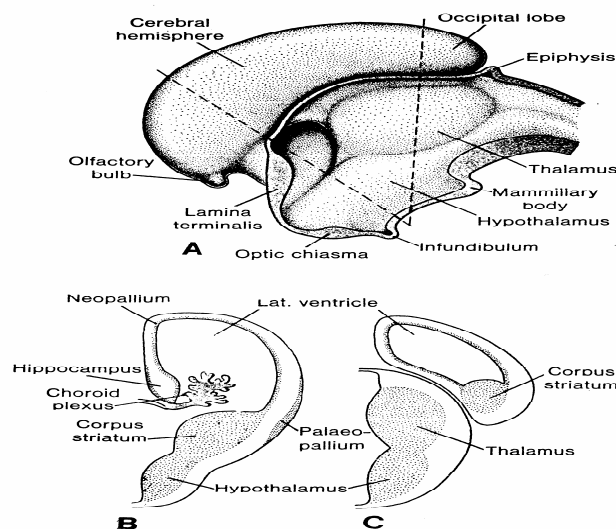
وزن تازه این غده حدود ۲۰۰ - ۱۰۰ میلی گرم و طول آن ۸ میلیمتر و عرض بخش قدامی تر آن که پهن تر است حدود ۳ میلیمتر است.

اپیفیر توسط پایک یا ساقه stalk یا Peduncle به طرفین بطن سوم اتصال دارد. پایک ها توسط pineal recess از یک دیگر جدا می شوند. پایک به دو نیمه راست و چپ تقسیم می شود که هر کدام به دو تیغه فوقانی و تحتانی تقسیم می گردند. تیغه تحتانی شامل کمیسور خلفی posterior commissure و تیغه فوقانی شامل کمیسور هابنولا Habenular commissure است رشته های عصبی از طریق عصب کوناری Nervi conari از نواحی چادر مخچه بدان وارد می شود این عصب حامل رشته های سمپاتیک آدرنرژیک بوده و از گانگلیون فوقانی زنجیره سمپاتیک گردنی منشاء می گیرد. گزارشاتی مینی بر وجود یک گانگلیون پاراسمپاتیک در بخش قدامی ای غده وجود دارد در سنین بالا اجسامی موسوم به شن مغزی sand Brain در آن بوجود می آید و احتمال کلسیفیکا سیون آن وجود دارد که در تصویربرداری مغز یک لندمارک محسوب می شود.

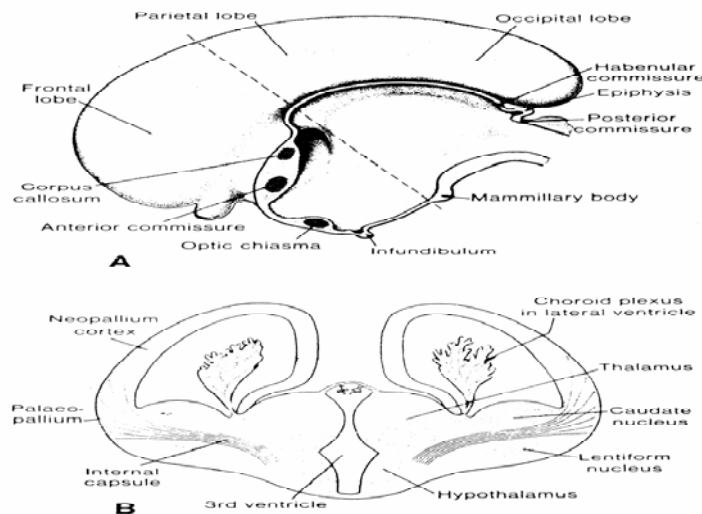
## جنین شناسی و تکامل

تکامل جنینی هیپوتالاموس و هیپوفیز را باید در محدوده تکامل مغز قدامی اولیه (Prosencephalon) که خود از قسمت فوقانی یا تالانسفال (Telencephalon) که سازنده نیم کره های مغزی و همچنین قسمت های رابط بین کره ها می باشد، و قسمت تحتانی یا دیانسفال (Diencephalon) که بطن سوم و دیواره های آن را میسازد بررسی نمود.

دیانسفال از یک صفحه سقفی و دو صفحه بالی درست شده است. صفحه سقفی دیانسفال حاوی یک لایه از سلولهای آپاندیمی است که توسط بافت مزانشیم پر عروق پوشیده شده است و در مجموع شبکه مشیمی یا کورویید (Choroid plexus) بطن سوم را میسازد و همچنین پائین ترین بخش صفحه سقفی تبدیل به جسم صنوبری یا اپی فیز (Pineal body or Epiphysis) میگردد. صفحات بالی، دیواره جانبی دیانسفال را می سازند، سه برجستگی در دیواره های طرفی بطن سوم تکامل می یابد که بعداً اپی تالاموس - تالاموس و هیپوتالاموس را میسازند. تالاموس توسط شیار تالاموس از اپی تالاموس و توسط شیار هیپوتالاموس از هیپوتالاموس جدا می شود. در هر طرف بطن سوم تالاموس ها رشد کرده و بداخل بطن برجستگی پیدا می کنند بطوریکه فضای بطن را بصورت شکاف باریکی در می آورند در ۷۰٪ موارد دو تالاموس در خط وسط به یکدیگر متصل می شوند و پلی از ماده خاکستری بین آنها بوجود می آید همچنین هسته های تشکیل دهنده اپی تالاموس که در دو طرف در بالای تالاموس قرار دارند در اوایل دوران جنینی توده قابل ملاحظه ای را می سازند ولیکن بتدریج تحلیل میروند. در قسمتی که در ناحیه شکمی شیار هیپوتالاموس قرار دارد سلولهای نوروبلاست منطقه بینابینی تکثیر یافته و هیپوتالاموس را می سازند. هیپوتالاموس به تعدادی نواحی هسته ای که مربوط به فعالیت اندوکرینی و مراکز تنظیم اعمال احشائی نظیر خواب، هضم، دمای بدن و اعمال هیجانی می باشد تقسیم می گردد. مشخص ترین این هسته ها اجسام پستانی (Mammillary Bodies) می باشد که برجستگی مشخصی را در سطح شکمی هیپوتالاموس در هر طرف خط وسط ایجاد میکند. (اشکال ۱ و ۲).



شکل ۱- A، سطح میانی نیمه راست تالانسفال و دیانسفال در یک رویان هفت هفته ای. B و C، برش عرضی شمالی از نیمه راست تالانسفال و دیانسفال در محاذات خط شکسته در تصویر A.



شکل ۲- A: سطح میانی نیمه راست تالانسفال و دیانسفال در یک رویان ده هفته ای. B: برش عرضی شمالی از نیمکره و دیانسفال در محاذات خط شکسته ای که در تصویر A نشان داده شده است.

### تکامل هیپوفیز

تمام قسمت های غده هیپوفیز از اکتودرم جنینی منشأ می گیرد. این غده از اکتودرم دو قسمت تکامل می یابد، از سقف اکتودرمی دهان اولیه که بطرف بالا رشد می کند و هم چنین از نورواکتودرم دیانسفال که بطرف پائین رشد می کند. آدنوهیپوفیز:

قسمت هائی از هیپوفیز است که از اکتودرم سقف دهان اولیه بصورت بن بست را تکه (Rathke Diverticulum) جدا می شود و به سمت بالا و مغز در حال تکامل ، رشد مینماید.

در حدود هفته پنجم این قسمت با ناحیه قیفی شکل (Infundibulum) که از سمت دیانسفال بطرف پائین رشد می نماید و منشأ قسمت عصبی هیپوفیز یا نوروهیپوفیز است بهم می رسند (لذا هیپوفیز اگر چه تماماً اکتودرمی است اما دو منشأ کاملاً متفاوت دارد) در موقعی که آدنوهیپوفیز و نوروهیپوفیز بهم می رسند ارتباط قسمت اپی تلیال با دهان اولیه قطع شده است. هیپوفیز پوششی از قسمت های زیر درست شده است:

۱- لب قدامی (Pars distalis) که بزرگترین قسمت هیپوفیز اپی تلیال است واز تکثیر سلولهای دیواره قدامی بن بست را تکه درست میشود.

۲- قسمت لوله ای ( Pars Tuberalis ) که قسمت کوچکی از دیواره قدامی بن بست را تکه بوده و اطراف ساقه هیپوفیز خلفی یا انفانیدیولوم را احاطه می کند.

۳- لب متوسط یا بینابینی (Pars Intermedia) که قسمت کوچک و کم اهمیتی در انسان بوده و از تکثیر دیواره خلفی بن بست را تکه تشکیل شده و کاملاً به لب خلفی چسبیده است.

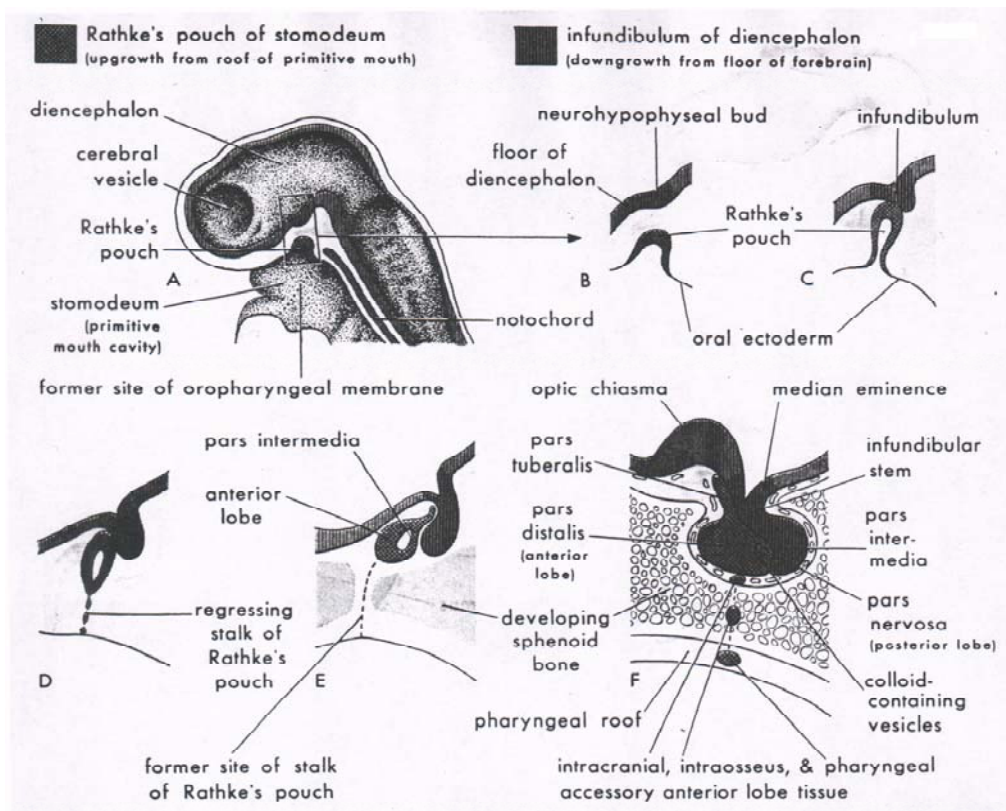
نورو هیپوفیز از بخش های زیر درست شده است:

۱- ناحیه ساقه هیپوفیز (Stem)

۲- ناحیه Media eminence

۳- قسمت اصلی هیپوفیز عصبی یا Pars nervosa ، قسمت انتهائی اصلی انفانیدیولوم که در داخل زین ترکی قرار می گیرد بخاطر تکثیر سلولهای نوروپای تلیال سفت و توپر میگردد این سلول ها مشابه سلول های نوروگلیال هستند و سپس تمایز

یافته سلول های هیپوفیزی (Pituicyte) را میسازند، همچنین رشته های عصبی از ناحیه هیپوتالاموس بدخل قسمت عصبی غده هیپوفیز رشد می کنند. (شکل ۳ و جدول ۱)



شکل ۳: طرحهائی از تکامل غده هیپوفیز. A، برش سازیتال از انتهای سری جنینی در حدود روز سی و هشتم بن بست Rathke که رشد اپی تلیوم دهان اولیه به طرف بالا را نشان میدهند. همینطور جوانه نوروهیپوفیز از مغز جلویی نیز مشخص است. B تا D مراحل تکاملی غده هیپوفیز است. تا هفته هشتم، بن بست Rathke اتصال خود را با حفره دهان از دست می دهد و با اینفاندیبولوم که پیش ساز ساقه و لب خلفی (نوروهیپوفیز) هیپوفیز است، برخورد مینماید. E و F، مراحل بعدی، که در طی آن سلولهای دیواره قدامی بن بست Rathke تکثیر یافته و لب قدامی هیپوفیز (آدنوهیپوفیز) را بوجود می آورند.

جدول ۱ : مشتقات و اصطلاحات مربوط به غده هیپوفیز.

<b>Oral Ectoderm</b> (From roof of stomodeum)	→	Adenohypophysis (glandular portion)	{ Pars distalis Pars tuberalis Pars intermedia }	Anterior lobe
<b>Neuroectoderm</b> (From floor of diencephalon)	→	Neurohypophysis (nervous portion)	{ Pars nervosa Infundibular stem Median eminence }	Posterior lobe

جدول ۱: مشتقات و اصطلاحات مربوطه به غده هیپوفیز .

مهمترین ناهنجاریهای هیپوفیز بصورت هیپوفیز حلقی یا باقی ماندن قسمتی از کیسه را تکه در سقف حلق و همچنین کرانیوفارنژیوما که از بقایای کیسه را تکه است، می باشند این تومور معمولاً در بالای زین ترکی قرار دارد اما ممکن است در محل ساقه هیپوفیز یا داخل زین ترکی هم تشکیل شود.

## جنین شناسی هیپوتالاموس و هیپوفیز ۲

کرانیوفارنژیوما توموری است که از عناصر اکتو درمال کیسه راتکه ایجاد می شود این تومور اکثراً در ناحیه سوپراسلار است که هرجایی از کف بطن سوم تا لوزه حلقی می تواند باشد. این تومور مسئول ۴٪ تومورهای مغزی در اطفال می باشد. عموماً با علائم فشار مکانیکی بر روی کیاسمای بینایی، سردرد، هیدروسفالی و علائم کمبود فعالیت ترشحی هیپوتالاموس و هیپوفیز بویژه اختلال رشد و بلوغ همراه می باشد.

## فیزیولوژی هیپوتالاموس و هیپوفیز

### مفاهیم کلیدی Key Concepts

- ۱- محور هیپوتالاموس - هیپوفیز از هیپوتالاموس، **infundibular stalk**، هیپوفیز قدامی و هیپوفیز خلفی تشکیل شده است.
- ۲- هورمونهای **ACTH, TSH, GH, FSH, LH** و **PRL** در هیپوفیز قدامی ساخته می شوند و در پاسخ به هورمونهای آزاد کننده هیپوتالاموس که از طریق جریان خون پورتال به آن ناحیه می رسند ترشح می شوند.
- ۳- **CRH** هیپوتالاموسی ریلیز **ACTH** را از سلولهای کورتیکوتروف تحریک می کند و **ACTH** به نوبه خود موجب ریلیز گلوکوکورتیکوئیدها از کورتکس آدرنال می شود.
- ۴- ترشح **ACTH** بوسیله گلوکوکورتیکوئیدها، استرسهای فیزیکی و هیجانی، وازوپرسین و سیکلهای خواب و بیداری تنظیم می شود.
- ۵- **TRH** هیپوتالاموسی ریلیز **TSH** را از سلولهای تیروتروف تحریک می کند. **TSH** به نوبه خود ریلیز **T3** و **T4** را از فولیکولهای تیروئید را باعث می شود.
- ۶- ترشح **TSH** بوسیله هورمونهای تیروئید، سرما و سیکلهای خواب و بیداری تنظیم می شود.
- ۷- **GHRH** هیپوتالاموسی موجب افزایش ترشح **GH** و **GHIP** موجب کاهش ترشح **GH** از سلولهای سوماتوتروف می شود.
- ۸- ترشح **GH** خود بوسیله **IGF, GH**، سن، خواب عمیق، استرس، ورزش و هیپوگلیسمی تنظیم می شود.
- ۹- **GnRH** ترشح **LH** و **FSH** را از هیپوفیز قدامی تحریک می کند. این هورمونها به نوبه خود روی اعمال تخمدانها و بیضهها اثر می گذارند.
- ۱۰- دوپامین ترشح پرولاکتین را مهار می کند.
- ۱۱- **ADH** و اکسی توسین در نورونهای هیپوتالاموس ساخته می شوند. اکسون این نورونها به هیپوفیز خلفی ختم می شوند.
- ۱۲- **ADH** بازجذب آب را در پاسخ به افزایش اسمولالیتیه و یا کاهش حجم خون از طریق کلیهها افزایش می دهد.
- ۱۳- اکسی توسین خروج شیر را در پاسخ به مکیدن و انقباض عضله رحم در خلال زایمان تحریک می کند.

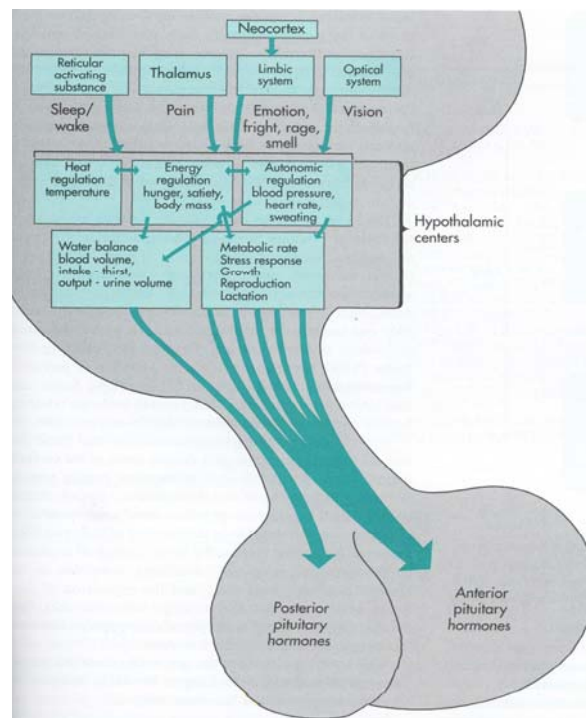
هیپوتالاموس



هیپوتالاموس در تنظیم اعمال هیپوفیز نقش کلیدی دارد. هیپوتالاموس را می‌توان یک ایستگاه مرکزی به حساب آورد که در آنجا اطلاعات از نقاط مختلف جمع‌آوری و سپس یکدست شده به هیپوفیز ارسال می‌گردد. هیپوتالاموس فیبرهایی از تالاموس، **Reticular activating substance**، سیستم لیمبیک (نواحی آمیگدال، **olfactory bulb**، هیپوکمپ و **Habenula**)، چشمها و حتی نئوکورتکس دریافت می‌کند (شکل ۱). تحت ورودیهای فوق‌الذکر است که عمل هیپوفیز از درد، خواب و بیداری، هیجان‌ات، ترس، خشم، حس بویایی و بینایی و حتی فکر تأثیر می‌پذیرد. نتیجه این تأثیرات هماهنگی عمل هیپوفیز با الگوهای رفتاری می‌باشد. ورودی‌هایی که ایمپالسهای عصبی را به هیپوتالاموس می‌آورند به مقیاس زیادی دارای نوروترانسمیترهای نوراپی نفرین، استیل کولین و سروتونین می‌باشند. نوروترانسمیترهای دوپامین، استیل کولین، **GABA** و  $\beta$  اندورفین ایمپالسها خروجی هیپوتالاموس به **median eminence** می‌باشد. این ایمپالسها مسئول تنظیم ترشح هورمونهای **Inhibitory** و **Releasing** به مویرگهای هم جوارشان بوده، بعلاوه می‌توانند از طریق گیرنده‌های خود روی سلولهای ترشحی هیپوفیز هورمونهای تروفیک آنرا تحت تأثیر قرار دهند. هورمونهای تروفیک هیپوفیزی از تغییراتی که در غلظت هورمونهای غدد محیطی مانند (تیروئید، آدرنال و گنادها) بوجود می‌آید و یا از تغییرات خونی موادی مانند گلوکز و اسیدهای تأثیر می‌گیرد.

هورمونهای هیپوتالاموس در (جدول ۲) نشان داده شده است. هیپوتالاموس دارای مناطق مشخصی از نظر عملکرد اندوکرینولوژی می‌باشد. در قسمتهای قدامی هیپوتالاموس هسته‌های سوپراوپتیک و پاراونتریکولار قرار دارند که مسئول سنتز دو هورمون **ADH** و اکسی‌توسین می‌باشند که اکسون آنها به هیپوفیز خلفی می‌رود. در زیر بطن سوم در هسته‌های **Periventricular N.** و **arcuate N.** هیپوتالاموسی نورونهای کوچکی حضور دارند که مسئول ساخت و آزاد کردن هورمونهای تحریکی و مهارتی هیپوتالاموس می‌باشند. همچنین سلولهایی که حاوی هورمونهای تحریکی هیپوتالاموس می‌باشند در سایر نقاط هیپوتالاموس بصورت منتشر وجود دارند. البته پپتیدهای موجود در این نورونها می‌توانند نقش نوروترانسمیتری داشته باشند که از نقش اندوکرینی آنها مجزا می‌باشد. مطالعات ایمونوهیستوشیمی نشان داده است که تنها سلولهای مشخصی قادر به تولید نوروهورمون‌ها می‌باشند و به ندرت در یک سلول دو پپتید توأم با یکدیگر حضور دارند مانند **CRH** و

**ADH** که در نورونهای خاصی در هیپوتالاموس بصورت **colocalized** با هم قرار گرفته‌اند. این هورمونها ابتدا به صورت **Preprohormone** ساخته می‌شوند. ترشح هورمونهای تحریکی و مهارتی هیپوتالاموس به عروق پورت هیپوفیز پالسی می‌باشد. ترشح پالسی این هورمونها برای حفظ الگوی ترشح روی هورمونهای هیپوفیز بسیار ضروری است. ترشح پالسی در **Up-Regulate** و **down-Regulate** کردن رسپتورهای هورمونهای هیپوتالاموسی نیز حائز اهمیت است. هورمونهای مهارتی و تحریکی هیپوتالاموس روی سلولهای هیپوفیز دارای رسپتور هستند و از طریق افزایش **cAMP** و کلسیم داخل سلول اثرات خود را اعمال می‌کنند. در ابتدا تصور می‌شد که هر هورمون تروپیک هیپوفیزی بوسیله یک هورمون تحریکی و مهارتی خاص از هیپوتالاموس کنترل می‌شود و یا این تفکر وجود داشت که هر هورمون هیپوتالاموسی یک سلول هدف در



هیپوفیز دارد ولی واقعیت پیچیده تر از آن می‌باشد. به طوری که شواهد نشان می‌دهد TRH علاوه بر

شکل ۱: مراکز هیپوتالاموسی

ترشح TSH، ترشح پرولاکتین را نیز تحریک می‌کند و یا GH-inhibiting factor، TSH را هم مهار می‌کند و یا هورمون محرک هورمون رشد GHRH که ترشح ACTH و پرولاکتین را نیز تحریک می‌کند. هورمونهای پپتیدی هیپوتالاموس را در خارج از هیپوتالاموس از جمله در نواحی از کورتکس، سیستم لیمبیک، نخاع، گانگلیاهای اتونومیک، نورونهای حسی، جزایر پانکراس و در سرتاسر دستگاه گوارش می‌توان یافت. این پپتیدها در این مناطق نقش نورومودولیتوری دارند که می‌تواند وابسته و یا غیروابسته به عملکرد هورمونی آنها باش

جدول ۱: هورمونهای مترشحه از هیپوتالاموس

	Basophils			Acidophils	
	Corticotrope	Thyrotrope	Gonadotrope	Somatotrope	Lactotrope
Primary hypothalamic regulation	Corticotropin-releasing hormone (CRH): 41-amino acid peptide, stimulatory	Thyrotropin-releasing hormone (TRH): tripeptide, stimulatory	Gonadotropin-releasing hormone (GnRH): decapeptide, stimulatory	Growth hormone-releasing hormone (GHRH): 44-amino acid peptide, stimulatory Somatostatin: tetradecapeptide, inhibitory	Dopamine (catecholamine): inhibitory PRL-releasing factor?: stimulatory
Tropic hormone secreted	Adrenocorticotropic hormone (ACTH): 4.5-kDa protein	Thyroid-stimulating hormone (TSH): 28-kDa glycoprotein hormone	Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone (FSH, LH): 28- and 33-kDa glycoprotein hormones	Growth hormone (GH): ≈22-kDa protein	Prolactin (PRL): ≈23-kDa protein
Receptor	MC2R (G <sub>s</sub> -linked GPCR)	TSH receptor (G <sub>s</sub> -linked GPCR)	FSH and LH receptors (G <sub>s</sub> -linked GPCRs)	GH receptor (JAK/STAT-linked cytokine receptor)	PRL receptor (JAK/STAT-linked cytokine receptor)
Target endocrine gland	Zona fasciculata and zona reticularis of the adrenal cortex	Thyroid epithelium	Ovary (theca and granulosa*) Testis (Leydig and Sertoli cells)	Liver (but also direct actions—especially in terms of metabolic effects)	No endocrine target organ—not part of an endocrine axis
Peripheral hormone involved in negative feedback	Cortisol	Triiodothyronine	Estrogen, <sup>†</sup> progesterone, testosterone, and inhibin <sup>‡</sup>	IGF-I GH (short loop)	None

\* Both follicular and luteinized thecal and granulosa cells.  
<sup>†</sup> Estrogen can also have a positive feedback in women.  
<sup>‡</sup> Inhibin selectively inhibits release of FSH from the gonadotrope.

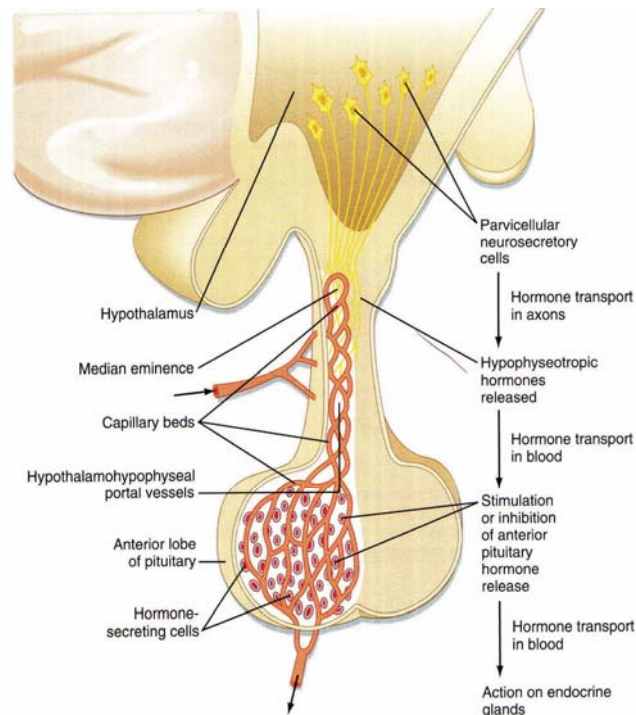
هیپوفیز

غده‌ای است با ۵۰۰ میلی‌گرم وزن و ۱/۳ cm قطر که در حفره استخوان اسفنوئید در ناحیه زین ترکی قرار دارد و توسط Infundibulum به هیپوتالاموس متصل است. هیپوفیز از نظر عملی و ساختمانی به دو لب تقسیم می‌شود. هیپوفیز قدامی Adenohypophysis و هیپوفیز خلفی Neurohypophysis نامیده می‌شود. این دو ناحیه از نظر جنینی و تکاملی دو منشاء جداگانه دارند. هیپوفیز قدامی از بافت اپی‌تلیال کیسه را تکه Rathke's Pouch از سقف دهان جنین

منشاء می‌گیرد و سپس به طرف بالا مهاجرت می‌کند. هیپوفیز قدامی از سه ناحیه تشکیل شده است: **pars distalis** که ۹۰٪ آدنو هیپوفیز را تشکیل می‌دهد. **pars tuberalis** که در اطراف ساقه هیپوفیز قرار دارد و **Intermedia Pars** ناحیه‌ای بین هیپوفیز قدامی و خلفی است که در نهایت تحلیل رفته و در انسان بالغ وجود ندارد. هیپوفیز خلفی از کف بطن

سوم تشکیل شده و ساختمانی نورونی دارد و بیانگر رشد رو به پائین هیپوتالاموس می‌باشد. پائین‌ترین قسمت نورو هیپوفیز **pars nervosa** نامیده شده و تحت عنوان لب خلفی خوانده می‌شود. در قسمت بالایی نورو هیپوفیز یک قسمت قیفی شکل برآمده به نام **median eminence** وجود دارد. بقیه نورو هیپوفیز که از **median eminence** به طرف **pars nervosa** کشیده شده است **infundibulum** را تشکیل می‌دهد. مجموعه **pars tuberalis** و **infundibulum** ساقه هیپوفیزی را می‌سازند که رابطی بین هیپوتالاموس و هیپوفیز است (شکل ۲).

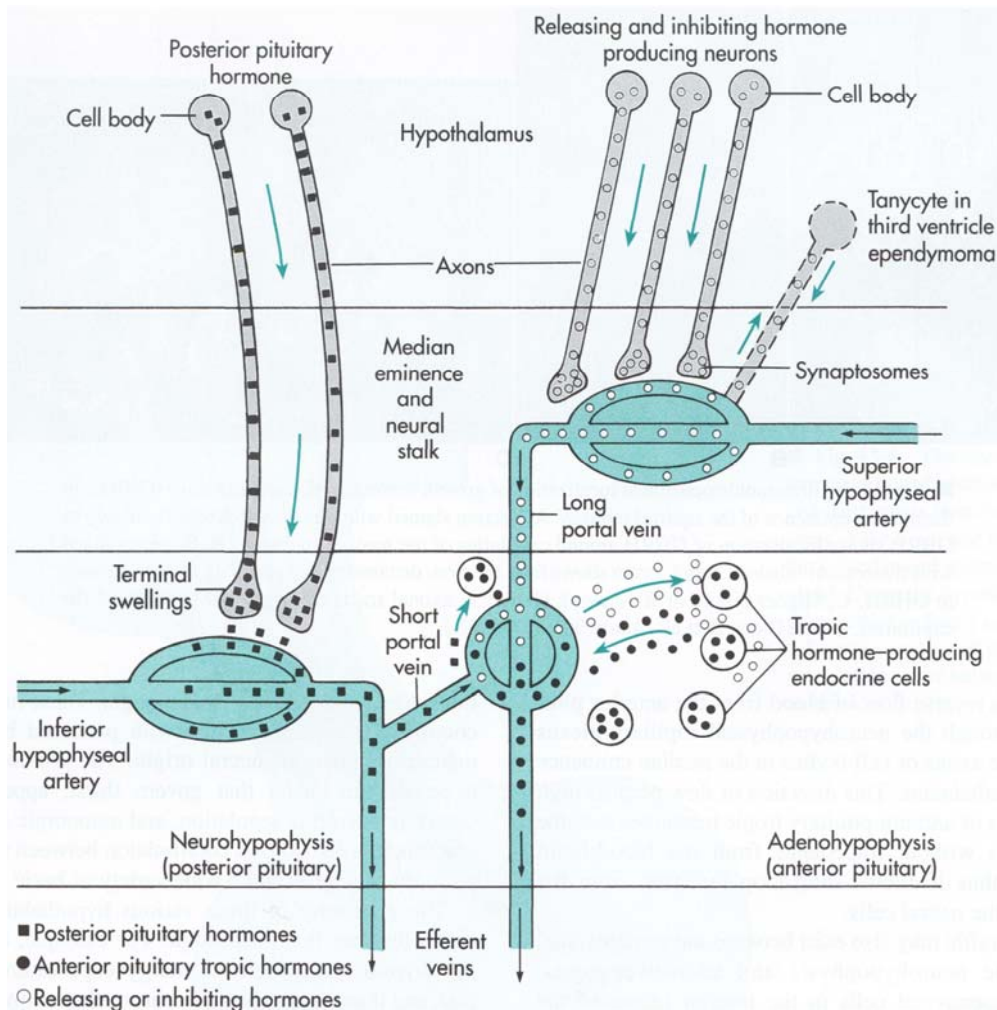
شکل ۲: غده هیپوفیز و ارتباط آن با هیپوتالاموس



سیستم خورسانی هیپوفیز -

هیپوفیز خلفی و بافت **Infundibulum** از **Inferior hypophyseal artery** و هیپوفیز قدامی و **Median eminence** از **Superior hypophyseal artery** خون دریافت می‌کنند. مویرگهایی که از این شریانها سرچشمه می‌گیرند تشکیل وریدهای پورت را می‌دهند که تا هیپوفیز قدامی می‌رسد. نورونهای هیپوتالاموس هورمونهای تحریکی و

مهراری خود را در پاسخ به تحریکات عصبی به **median eminence** و از آنجا به مویرگهای منشعب از **Superior hypophyseal artery** رها نموده و با طی طریق از وریدهای پورت به شبکه مویرگی هیپوفیز قدامی می‌رسند و روی سلولهای هدف اثر می‌گذارند. سلولهای اندوکرینی هیپوفیز قدامی در پاسخ به این ترشحات هورمونهای تروفیک خود را وارد گردش خون محیطی می‌نمایند. ارتباط نورونی - خونی بین هیپوتالاموس و هیپوفیز بسیار شکننده بوده بطوریکه با ضربه، جراحی و یا بیماریهای هیپوتالاموسی دچار وقفه شده و تمام هورمونهای هیپوفیز به استثناء پرولاکتین کاهش می‌یابند (شکل ۳).



شکل ۳: ارتباط آناتومیک و عملکردی بین هیپوتالاموس و هیپوفیز

هورمونهای هیپوفیز قدامی شامل سه هورمون گلیکوپروتئینی و سه هورمون پروتئینی می‌باشد. هورمونهای گلیکوپروتئینی عبارتند از **TSH**، **LH** و **FSH** و هورمونهای پروتئینی شامل **GH**، **PRL** و **ACTH** می‌باشند. قبل از توضیح هر یک از هورمونها هیپوفیز قدامی ذکر این نکته حائز اهمیت است که سازمان بندی و عملکردی آندوهیپوفیز تحت عنوان **endocrine axis** یا محورهای اندوکرینی مورد بررسی قرار گیرد.

هر محور اندوکرینی از سه سطح سلولهای اندوکرینی تشکیل شده است: - نورونهای هیپوتالاموسی - سلولهای هیپوفیز قدامی - غدد اندوکرینی محیطی

نورونهای هیپوتالاموس هورمونهای آزادکننده ای را رها می سازند که منجر به ترشح هورمونهای تروپیک هیپوفیزی می شود. در مواردی تولید هورمونهای تروپیک هیپوفیز بصورت ثانویه بوسیله هورمونهای مهارتی تنظیم می شود. هورمونهای تروپیک هیپوفیز روی غدد هدف در محیط اثر گذاشته و آنها را جهت ترشح هورمونهای محیطی تحریک می کنند. هورمون محیطی (X) دو عملکرد مهم دارد یکی تنظیم فعالیتهای فیزیولوژیک انسان و دیگری اعمال اثر مهارتی از طریق مکانیسم فیدبک منفی روی غده هیپوتالاموس و هیپوفیز که موجب مهار تولید و ترشح هورمونهای تروپیک و سایر هورمونها می شود. وجوه مهم محور اندوکرینی (endocrine axis) به شرح زیر می باشد:

۱- وجود **set point** که از فردی به فرد دیگر متفاوت است ولی معمولاً در محدوده طبیعی حفظ می شود. حفظ **set point** در گروه هورمونهای محرک هیپوتالاموسی با مکانیسم های فیدبک منفی هورمونهای محیطی است که روی هیپوفیز و هیپوتالاموس اثر می گذارند. گرچه برخی پارامترهای فیزیولوژیک غیر اندوکرینی مانند هیپوگلیسمی حاد نیز می تواند بعضی محورهای اندوکرینی را تنظیم کند. با توجه به تغییرات فیزیولوژیک حاصل از آنها عملکرد محورها دارای محدودیت هایی است، بدین معنی که یک هورمون محیطی مثل هورمون تیروئید می تواند روی تنظیم عملکرد چند اورگان تاثیر بگذارد ولی دیده شده است که در نبود این اورگانها مکانیسم فیدبک منفی همچنان بوجود آید ولی در کلینیک این محدودیت بیانگر این نکته است که تغییرات ایجاد شده در فیزیولوژی بیمار نشان دهنده وجود مشکلاتی در محور اختصاصی است.

۲- ترشحات نورونهای هیپوتالاموسی محرک هیپوفیز، پالسی بوده و از طریق ورودیهای سیستم اعصاب بصورت ریتمهای روزانه و یا فصلی مورد تفسیر قرار می گیرد. هسته های هیپوتالاموسی از سطوح بالا و پایین مغز ورودیهایی را دریافت می کند. این ورودیها می توانند کوتاه مدت (استرس، عفونت) و یا طولانی مدت (عملکرد سیستم تولید مثل در زمان بلوغ) باشند. بنابراین عملکرد هیپوتالاموس در یک محور اندوکرینی اجازه یکپارچگی اطلاعات را جهت تعیین یا تغییر **set point** یا هر دو را می دهد. در کلینیک به این معنی است که شرایط پیچیده نوروتیک می تواند عملکرد هیپوفیز را تحت تاثیر قرار دهد. کوتولگی های روانی اجتماعی (sychosocial) مثالی است از بجه هایی که مورد سوء استفاده قرار گرفته اند و یا تحت استرسهای روانی شدیدی بوده اند نتیجه آنکه غده هیپوفیز هورمون رشد کمتری ترشح نموده است.

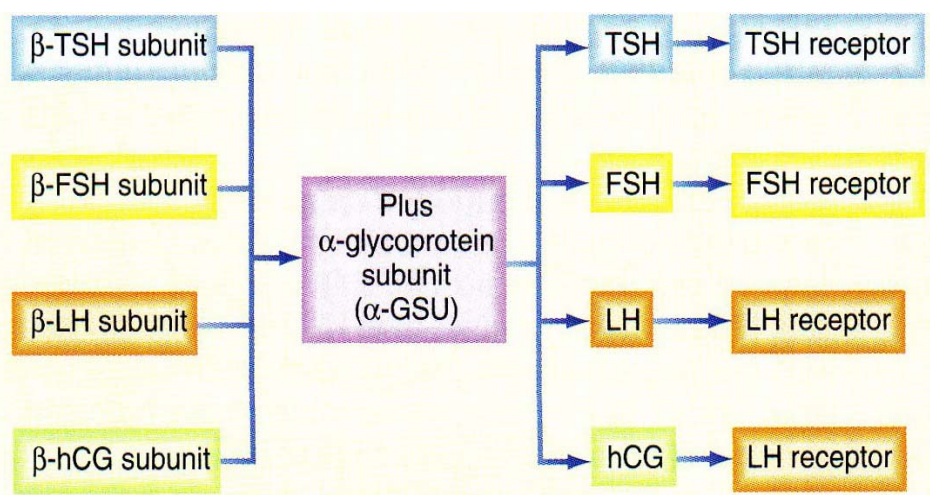
۳- پایین یا بالا بودن غیر طبیعی هورمون محیطی (هورمون تیروئید) ممکن است بر اساس وجود نقصی در غده (مثلاً: تیروئید، هیپوفیز و یا هیپوتالاموس) باشد. این نقصها، مشکلات (disorders) نامیده می شوند که به سه دسته اولیه (primary) و ثانویه (secondary) و ثالثیه (tertiary) تقسیم می شود. با درک ارتباط فیدبک منفی در محورهای اندوکرینی پزشک می تواند جایگاه نقص را مشخص نماید. هیپوفیز قدامی دارای سلولهای اندوکرینی به شرح زیر می باشد:

Thyrotropes, corticotropes, gonadotropes, somatotropes and lactotropes

### Thyrotropes

سلولهای تیروتروپ با ترشح هورمون **thyroid-stimulating hormone (TSH)** یا تیروتروپین که یکی از سه هورمون گلیکوپروتئینی هیپوفیز است روی رشد، متابولیسم و ترشح غده تیروئید نقش دارد. در واقع **TSH** محرک اساسی کارکرد تیروئید است و روی هیپرتروفی، هیپرپلازی و ادامه حیات سلولهای اپی تلیال نقش دارد. **TSH** دارای دو ساب یونیت  $\alpha$  و  $\beta$  است. ساب یونیت  $\alpha$  بین هورمونهای **TSH**، **FSH** و **LH** مشترک است درحالیکه ساب یونیت  $\beta$  در هر هورمونی اختصاصی است (شکل ۴). مناطقی که از نظر جغرافیایی دسترسی به ید محدود است سطح پلاسمایی **TSH** به علت کاهش فیدبک منفی بالا است، از اینرو بالا بودن **TSH** موجب رشد قابل توجه تیروئید و برجستگی گردن شده که گواتر (**goiter**) نامیده می شود. سلولهای مترشحه **TSH** ۵٪ غده هیپوفیز قدامی را تشکیل می دهند. سلولها در هفته سیزدهم بارداری یعنی همزمان با شروع ترشح غده تیروئید جنین شروع به رشد و توسعه می نمایند. **TRH** میزان ترشح **TSH** را افزایش داده در حالیکه هورمونهای تیروئید ریت ترشح آنها را با مکانیسم فیدبک منفی کاهش می دهند. سرما و **Fasting** دو عامل مهم ترشح **TSH** می باشند. سلولهای تیروتروپ هیپوفیزی بوسیله هورمون محرک **releasing hormone** **Thyrotropin- (TRH)** تحریک می شوند. **TRH** بوسیله نورونهای **parvicellular** هیپوتالاموسی ترشح می شود

و به رسپتورهای خود روی سلولهای تیروتروپ متصل می شود. نورونهای TRH بوسیله تحریکات بیشماری با منشاء CNS تنظیم می شوند. TRH بر اساس ریتمهای شبانه روزی (بالاترین میزان در نیمه های شب و پائین ترین میزان در غروب) ترشح می شود. TRH بوسیله استرسهای مختلفی تنظیم می شود، استرسهای فیزیکی، قحطی و عفونت ترشح TRH را بر خلاف CRH مهار می کند.  $T_3$  که فرم فعال هورمون تیروئید است با مکانیسم فیدبک منفی علاوه بر سلولهای تیروتروپ هیپوفیزی نورونهای تولید کننده TRH را نیز مهار می کند.  $T_3$  بیان  $\beta$ -TSH و حساسیت سلولهای تیروتروپ به TRH را نیز کاهش می دهد.

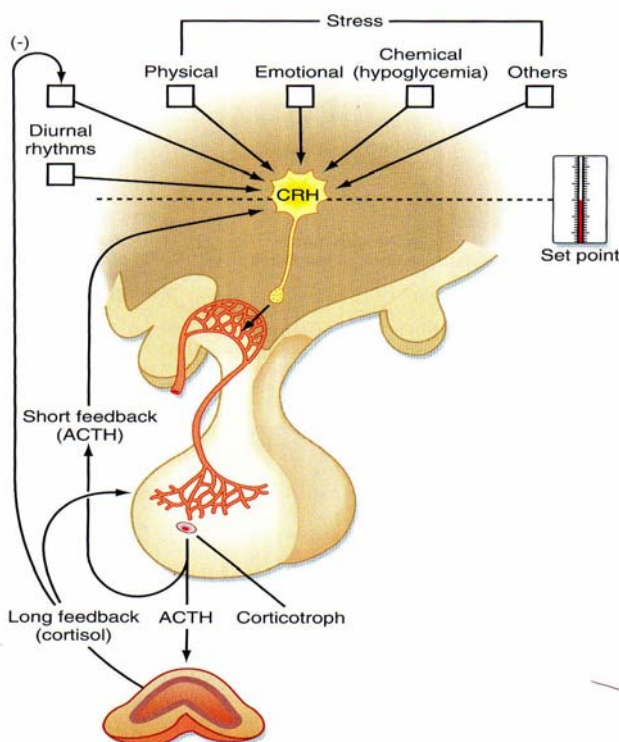


شکل ۴: هورمونهای گلیکوپروتئینی هیپوتالاموس

## Corticotropes

سلولهای کورتیکوتروپ با ترشح هورمون (adrenocorticotrophic hormone (ACTH) یا کورتیکوتروپین هورمونی پپتیدی است که روی رشد غدد آدرنال و ترشح هورمونهای استروئیدی آن نقش دارد. سلولهای ترشح کننده ACTH ۲۰٪ جمعیت سلولی هیپوفیز قدامی را تشکیل می دهند. در انسان ساخت و ترشح ACTH از هفته دهم تا دوازدهم بارداری قبل از توسعه قشر آدرنال صورت می گیرد. ACTH از یک مولکول پیش ساز به نام Preproopiomelanocortin (POMC) ساخته می شود. سایر ترکیبات دیگری که از این مولکول پیش ساز ساخته می شوند  $\beta$  لیپوتروپین، اندورفینها و انکفالینها، melanocyte stimulating hormone (MSH) می باشند. در انسان ACTH تنها هورمون فعال مترشح از این سلولها است و سایر مشتقات نقش فیزیولوژیکی در انسان ندارند. نیمه عمر ACTH ده دقیقه می باشد. ترشح ACTH از ریتمهای Circadian تبعیت می کند. CRH مهمترین مدیاتور تنظیم کننده ACTH است که در هیپوتالاموس ترشح می شود و موجب ساخت و آزاد شدن ACTH می شود. نقصان در ترشح CRH به ترشحات ریتمیک ACTH و همچنین پاسخ دهی آن به هنگام استرس صدمه می زند. نورونهای بیان کننده CRH، ADH را نیز بیان می کند. ADH اثرات CRH را به هنگام استرس تقویت می کند. رسپتورهای CRH در سرتاسر مغز و نخاع حضور دارد. گستردگی رسپتورهای CRH در سیستم اعصاب مرکزی حاکی از اهمیت سایر نقشهای CRH به غیر از نقش تحریکی آن روی ACTH است. CRH موجب افزایش فعالیت سیستم عصبی، افزایش فشار خون و Central arousal می شود از

طرفی روی فعالیتهای تولیدمثلی و ساخت GnRH و رفتارهای جنسی اثر مهاری دارد. CRH تغذیه و رشد را کاهش می دهد. CRH موجب تنظیم  $\beta$  اندورفین و اثرات آنالژژیک آن می شود. CRH در سلولهای ایمنی موجب ریلیز سیتوکین ها می شود. ACTH الگوی شبانه روزی داشته و دو تا چهار ساعت قبل از بیدار شدن به حداکثر می رسد و قبل و یا بعد از خواب میزان آن بسیار کاهش می یابد. افزایش و کاهش کورتیزول نیز از این الگو تبعیت می کند. ریتم شبانه روزی ACTH در مواقع بیداری، در افراد کور و یا تماس دائمی با نور یا تاریکی بوجود نمی آید. تولید ACTH surge در هسته سوپراکیاسماتیک هیپوتالاموس بوسیله CRH ایجاد می شود. مهار فیدبک منفی ACTH توسط کورتیزول صورت می گیرد. هورمون ACTH همچنین هورمون محرک خود یعنی CRH را مهار کرده در نتیجه ترشح خودش نیز کاهش می یابد (شکل ۵). هر نوع استرس چه نوروزنیک (ترس) و یا سیستمیک (عفونت) محرک قوی ACTH می باشد. پاسخ به بسیاری از استرسهای شدید



صرفنظر از فیدبک منفی موجب بالا نگه داشتن میزان کورتیزول می شود که خود به معنی توانائی هیپوتالاموس در برقراری set-point در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) در پاسخ به استرس می باشد. افسردگی بسیار شدید محور HPA را به نوعی روی ترشح بالای CRH میزان می نماید که موجب افزایش کورتیزول

شکل ۵: محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال

(hypercortisolism) می شود، سپس کورتیزول با ایجاد مکانیسم فیدبک منفی در هیپوفیز موجب مهار ژن POMC و در نهایت موجب مهار ترشح ACTH می شود. آنگاه رهایش CRH نیز از هیپوتالاموس کاهش می یابد. ACTH با رسپتورهای غشایی در سلولهای آدرنال باند شده و از طریق افزایش cAMP اعمال خود را انجام می دهد. ACTH موجب رشد قسمتهای خاصی از کورتکس آدرنال می شود و به علاوه در سنتز و ترشح کورتیزول و سایر استروئیدها نیز نقش دارد. ACTH اندازه و تعداد سلولهای آدرنال را افزایش داده و در نبود آن نواحی خاصی از آدرنال آتروفی می شود. ارتباط مهمی بین ACTH و سیستم ایمنی وجود دارد. رسپتورهای ACTH و ترشح آن همچنین در لمفوسیتها صورت می گیرد. ترشح

سیتوکینها بخصوص سیتوکینهای نوع ۱-IL، 2-IL و 6-IL بوسیله HPA تحریک می شوند. به علت وجود MSH sequence در مولکول ACTH، هورمون ACTH موجب افزایش پیگمانتاسیون پوست نیز می شود.

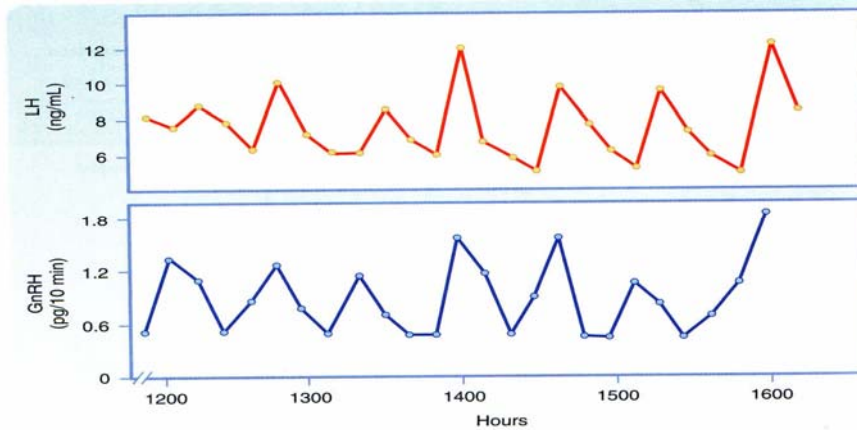
## Gonadotropes

سلولهای گنادوتروپ با ترشح هورمونهای LH و FSH تحت عنوان گنادوتروپین ها هورمونهای گلیکوپروتئینی هستند که تنظیم کننده رشد و توسعه پروسه‌های تولید مثل و بلوغ و همچنین هورمونهای استروئیدی از گنادها می باشد. هر دو هورمون از یک نوع سلول ترشح می شوند. سلولهای گنادوتروپ ۱۵٪ جمعیت سلولی هیپوفیز قدامی را به خود اختصاص داده اند. این سلولها در سرتاسر غده هیپوفیز پراکنده بوده و در هفته های ۱۰ تا ۱۲ دوران جنینی گنادوتروپین ها را می سازند که در شروع رشد داخل رحمی گنادها و اولین قدمهای تمایز نقش مهمی دارند. گنادوتروپها نقش یکپارچه نمودن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - بیضه و همچنین هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان را ایفا می کنند. ترشح LH و FSH از یکدیگر مستقل بوده و عملکرد آنها بخصوص در خانمها پیچیده است. گنادوتروپین ها ترشح تستوسترون را در مرد و استروژن را در زن افزایش می دهد.

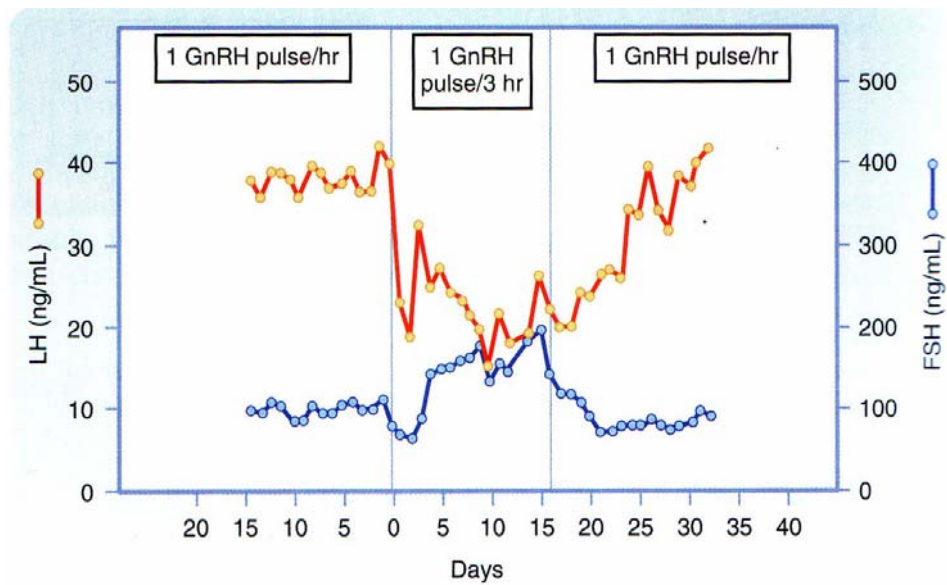
تنظیم ترشح LH و FSH از ACTH پیچیده تر است. تنظیم آنها بصورت diurnal, Periodic, Pulsatile, Cyclic و وابسته به Life stage می باشد. تنظیم همچنین در زن متفاوت از مرد می باشد. ترشح LH و FSH در ابتدا توسط هورمون هیپوتالاموسی GnRH که LHRH نیز نامیده می شود صورت می گیرد. GnRH در سلولهای parvicellular هیپوتالاموس ساخته می شود. عوامل مختلفی ترشح GnRH را تنظیم می کنند. نورونهای GnRH زیر نفوذ نورونهای دوپامینرژیک، سروتونرژیک، نورآدرنرژیک و اندورفینرژیک می باشند. اندورفین ها و دوپامین با کاهش آزاد شدن GnRH از ریلیز LH جلوگیری می نمایند. ورودیهای عصبی از رتینا به هیپوتالاموس ریلیز GnRH را تحت تأثیر چرخه روشنایی و تاریکی قرار می دهند. ترشح GnRH پالسی می باشد، علاوه بر پالسی بودن فرکانس پالسها نیز مهم است. تزریق مداوم GnRH رسپتورهای آنرا down-regulate می کند در نتیجه ترشح LH و FSH کاهش می یابد. ترشح پالسی مانع desensitize گنادوتروپها به GnRH شده و موجب ترشح طبیعی LH و FSH می شود. فرکانس یک پالس در ساعت GnRH ترجیحا موجب افزایش LH می شود ولی در فرکانس پائین تر مثلا یک پالس در هر سه ساعت ترجیحا FSH افزایش می یابد. گنادوتروپینها خود موجب افزایش سنتز استروئیدهای جنسی شده و در آقایان تستوسترون و استروژن در هیپوتالاموس و هیپوفیز فیدبک منفی ایجاد می نمایند. استفاده از پروژسترون آگزوژن نیز در آقایان گنادوتروپینها را مهار می کند از اینرو بعنوان داروی ضد بارداری تحت بررسی است. Inhibin با مکانیسم فیدبک منفی ترشح FSH را بصورت انتخابی مهار می کند. استروژن در میزان پائین روی ترشح LH و FSH مکانیسم فیدبک منفی دارد ولی اگر تحت بعضی شرایط تا سه روز بالا بماند سبب پیدایش LH surge شده و با وسعت کمتری موجب ترشح FSH می شود. این مکانیسم فیدبک مثبت در هیپوتالاموس و هیپوفیز هر دو دیده می شود، در هیپوتالاموس فرکانس و امپلی تود پالسها و در هیپوفیز حساسیت سلولهای گنادوتروپ را به GnRH افزایش می دهد یکی با افزایش تعداد رسپتورهای آن و دیگری افزایش اجزاء مسیر یعد از اتصال هورمون به رسپتور (postreceptor signaling pathway component). در بعضی از گونه‌ها Melatonin مترشح از غده Pineal، واسطه تغییرات فصلی ترشح گنادوتروپها به و فعالیت تولید مثل در رابطه با زمان روشنایی روز می باشد. ملاتونین ریلیز گنادوتروپینها را مهار می کند ولی خود توسط روشنایی مهار و در تاریکی تحریک می شود. البته نقش ملاتونین در سیستم تولید مثل انسان مشخص نیست. استرس اثر قابل توجهی روی اعمال تولید مثلی دارد. در خلال استرسهای طولانی فیزیکی و روانی سیکل ماهانه در خانمها و تولید اسپرم در آقایان محو می شود. این اثرات بواسطه CRH می باشد که GnRH را مهار می کند. GnRH پس از رها شدن با رسپتورهای غشایی خود روی سلولهای گنادوتروف در هیپوفیز موجب آزاد شدن LH و FSH می شود. ترشحات LH پالسی می باشد که از ترشحات پالسی GnRH تبعیت می کند. LH در بچگی ترشح پالسی ندارد ولی با نزدیکی بلوغ پالسهای LH ظاهر شده و افزایش می یابد. این پالسها در ابتدا شبها ظاهر می شود در خلال شروع مراحل بلوغ سپس از یکی دو سال این الگو ناپدید می شود و پس از کامل شدن بلوغ پالسهای LH شکل باثبات تری به خود می گیرد. ترشح LH در خانمها متفاوت از آقایان است و تغییرات



ماهیهانه دارد. سیکل menstrual از اثر تقابل GnRH، گنادوتروپینها و استروئیدهای تخمدانی حاصل می‌شود. (شکل ۶ و ۷). زمانی که گنادها غیرفعال می‌شوند سطح LH و FSH افزایش می‌یابد. حتی FSH از LH بیشتر افزایش می‌یابد. در خانمها افزایش LH و FSH پس از منوپوز روی می‌دهد. در آقایان این افزایش تدریجی و با افزایش سن صورت می‌گیرد. در نبود استروئیدهای گنادی پاسخ LH به GnRH بسیار شدید می‌شود.



شکل  
عنوانات  
ترشح هورمون  
LH



شکل ۷: نوسانات ترشح هورمون FSH

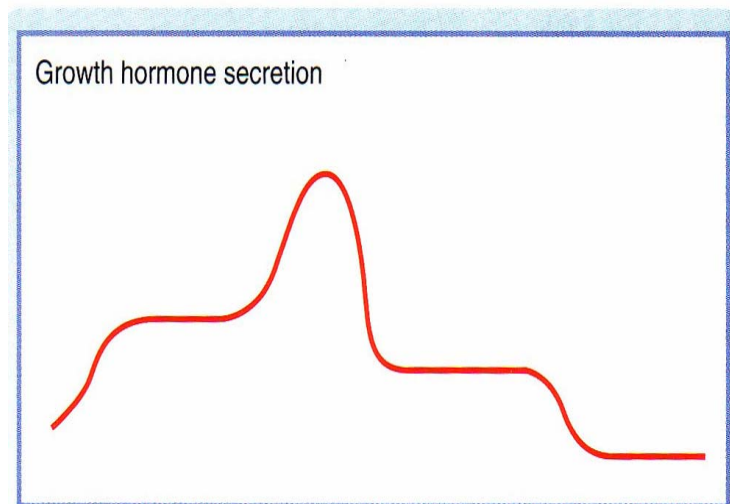
## Somatotrope

سلولهای سوماتوتروپ که تولید هورمون رشد یا somatotropin می نمایند قسمتی از محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-کبد می باشند. کبد مهمترین هدف هورمون رشد است که با تحریک آن فاکتور رشد شبه انسولینی Insulin-like growth factor (IGF-1) نوع اول ۱ type ساخته می شود. هورمون رشد موجب رشد پس از تولد می شود. این هورمون توده بدون استخوان بدن یا Lean body mass و توده استخوانی بدن یا bone mass را در بزرگسالان حفظ می کند. این هورمون اعمال بیشماری دارد. از اثر روی پروتئینها، کربوهیدراتها و چربیها گرفته تا سایر اورگانها همگی تحت تأثیر هورمون رشد می باشند. این هورمون از سلولهای سوماتوتروپ هیپوفیز که ۴۰ تا ۵۰ درصد غده بالغ را تشکیل می دهد ترشح می شود. افزایش بیش از حد هورمون رشد موجب پیدایش acromegaly می شود. هورمون رشد از یک زنجیره پلی پپتیدی با ۱۹۱ اسید آمینه و دو باند دی سولفید تشکیل شده است. هورمون رشد از طریق ژنی ساخته می شود که در گروه ژنهای سازنده پرولاکتین و لاکتوژن قرار دارد. بدین ترتیب در فعالیت این هورمونها هم پوشانی وجود دارد. انواعی از هورمون رشد در خون وجود دارد که تشکیل یک خانواده هورمونی را می دهند. هورمون رشد ۱۹۱ اسید آمینه ای ۷۵٪ هورمون رشد موجود در گردش خون را تشکیل می دهد. ترشح هورمون رشد بوسیله هیپوتالاموس تحت کنترل دو گانه است. هیپوتالاموس ترشح GH را از طریق GHRH افزایش و بوسیله سوماتوستاتین کاهش می دهد. ترشح و بیان ژن GH از طریق تحریک GHRH و اتصال آن با رسپتورهای روی سلولهای سوماتوتروپ صورت می گیرد. سوماتوستاتین نیز از طریق رسپتورهای غشایی و با کاهش cAMP عمل خود را انجام می دهد. سوماتوستاتین رهایش TSH را نیز مهار می کند. ترشحات GH پالسی می باشد و در ارتباط با ترشحات پالسی GHRH می باشد. سوماتوستاتین توانایی پاسخ به پالسهای GHRH را محو می کند GHRH عضو خانواده هورمونی

است و از مولکول پیش ساز بزرگی ساخته می شود. فیدبک منفی ابتدا بوسیله IGF-1 روی سلولهای سوماتوتروپ صورت می گیرد. GH تولید IGF-1 را از کبد تحریک کرده و سپس IGF-1 خود ساخت و ترشح GH را از هیپوفیز و هیپوتالاموس طی یک لوپ فیدبکی طولی مهار می کند. در مجموع GH خود از طریق لوپ فیدبکی کوتاه روی رهایی GHRH فیدبک منفی اعمال می کند. همچنین موجب افزایش آزاد شدن سوماتوستاتین نیز می شود. ترشح GH شبیه ACTH تابع ریتمهای شبانه روزی است. بطوریکه همراه است با افزایش صبحگاهی قبل از بیدار شدن از خواب و کاهش ترشح در طول روز به کمترین میزان خود و افزایش در خلال خواب عمیق و خواب با امواج آهسته (مراحل ۳ و ۴ خواب). گرچه این Peak هورمون GH به علت شبانه GHRH می باشد ولی سلولهای سوماتوتروپ به هنگام خواب به GHRH حساس تر هستند. ریتم ترشح GH به الگوی خواب و بیداری در مقایسه با الگوهای روشنایی و تاریکی حساستر است، لذا تغییر فاز در ترشح آن در افرادی که دارای شیفتهای شب کاری هستند روی می دهد. ترشح هورمون رشد مانند سایر هورمونهای هیپوفیز پالسی می باشد. اندازه سرمی GH را  $0.3 - 3 \text{ ng/mL}$  گزارش نموده اند ولی معمولاً  $0.3 - 3 \text{ ng/mL}$  می باشد. به علت دامنه تغییرات بالای هورمون رشد برای تعیین میزان آن در کلینیک پایین ترین مقدار سرمی را در نظر می گیرند مگر آنکه زمان نمونه گیری مشخص باشد. معمولاً پزشکان ترجیح می دهند به جای GH، IGF-1 را اندازه گیری نمایند زیرا ترشح آن بوسیله GH تنظیم می شود و دارای نیمه عمر نسبتاً طولانی می باشد که باعث به حداقل رساندن تغییرات پالسی و شبانه روزی ترشح آن می شود. چندین شرایط متفاوت فیزیولوژیک ترشح GH را تنظیم می کنند. از آنجاییکه GH بوسیله استرسهای نوروژنیک و فیزیولوژیک افزایش می یابد به عنوان یکی از هورمونهای استرس دسته بندی می شود. لیپولیز، افزایش ساخت پروتئین و آنتاگونیزه کردن توانایی انسولین در کاهش قند خون از جمله اعمال GH می باشد از طرفی جای تعجب نخواهد بود که هیپوگلیسمی حاد محرک ترشح GH است از اینرو GH از جمله هورمونهای افزایش دهنده قند خون می باشد. افزایش غلظت بعضی اسیدهای آمینه ترشح GH را تحریک و افزایش قند خون و اسیدهای چرب آزاد ترشح GH را مهار می کند. GH بوسیله هورمون ghrelin نیز تنظیم می شود. Ghrelin از معده ترشح می شود ولی ترشح آن از هیپوتالاموس نیز گزارش شده است. Ghrelin مترشح از هیپوتالاموس موجب افزایش اشتها شده و به عنوان سیگنالی جهت هماهنگی رفتارهای تغذیه ای و رشد عمل می کند. obesity هم ترشح GH را مهار می کند، که بخشی به علت مقاومت به انسولین (هیپرگلیسمی نسبی) و افزایش اسیدهای چرب آزاد می باشد. برعکس ورزش و قحطی ترشح GH را تحریک می کنند. سایر هورمونهایی که ترشح GH را تنظیم می کنند شامل استروژن، آندروژن و هورمونهای

تیروئید می باشد که ترشح GH و IGF-1 را هم عرض بلوغ استخوانی افزایش می دهند. انسولین بیان ژن GH را خاموش می کند. ترشح GH همچنین در اواخر بارداری کاهش می یابد که می تواند به علت تولید GH جفتی و لاکتوژن جفت باشد. نوروترانسمیترهای دوپامین نوراپی نفرین، استیل کولین، سروتونین، GABA و هیستامین همگی GH را تحریک می کنند و ترشح آنرا افزایش می دهند. این نوروترانسمیترها با تحریک GHRH و بلوک سوماتوستاتین کار خود را روی افزایش GH انجام می دهند. ترشح GH در خانمها بیشتر از آقایان است و پیش از Ovulation به حداکثر خود می رسد. ترشح GH در میانه بارداری به Peak خود می رسد و در هفته هجده بارداری با ظهور GHRH در هیپوتالاموس جنین سطح GH افزایش می یابد تولید روزانه GH در بچگی کمی بالا می ماند و در خلال بلوغ تا حدودی افزایش می یابد ولی در بالغین جوان کاهش پیدا می کند (شکل ۸). در روند پیری پاسخ GH به GHRH کاهش می یابد. که این کاهش ترشح GH می تواند تا حدی مسئول کاهش، Lean body mass، سنتز پروتئین و ریت متابولیکی و افزایش adipose mass در افراد کهنسال باشد. رسپتورهای هورمون رشد از خانواده رسپتوری cytokine/GH/PRL/erythropoietin می باشد که با مسیر سیگنالی JAK/ STAT مرتبط است. هورمون رشد به عنوان آگونیست رسپتور PRL عمل می نماید. ۵۰٪ هورمون رشد در سرم به قسمت خارج سلولی رسپتور هورمون رشد که GH-binding protein (GHBP) نامیده می شود اتصال می یابد. در کوتوله های Laron که فاقد رسپتورهای طبیعی هورمون رشد ولی دارای میزان طبیعی هورمون رشد می باشند، GHBP در سرم آنها قابل اندازه گیری نمی باشد. GHBP خود کلیرنس کلیوی هورمون رشد را کاهش می دهد، بدین ترتیب امکان افزایش نیمه عمر آنها که حدوداً ۲۰ دقیقه است فراهم می شود. کبد و کلیه اساسی ترین جایگاه تخریب GH می باشند.

شکل ۸: چگونگی ترشح هورمون رشد



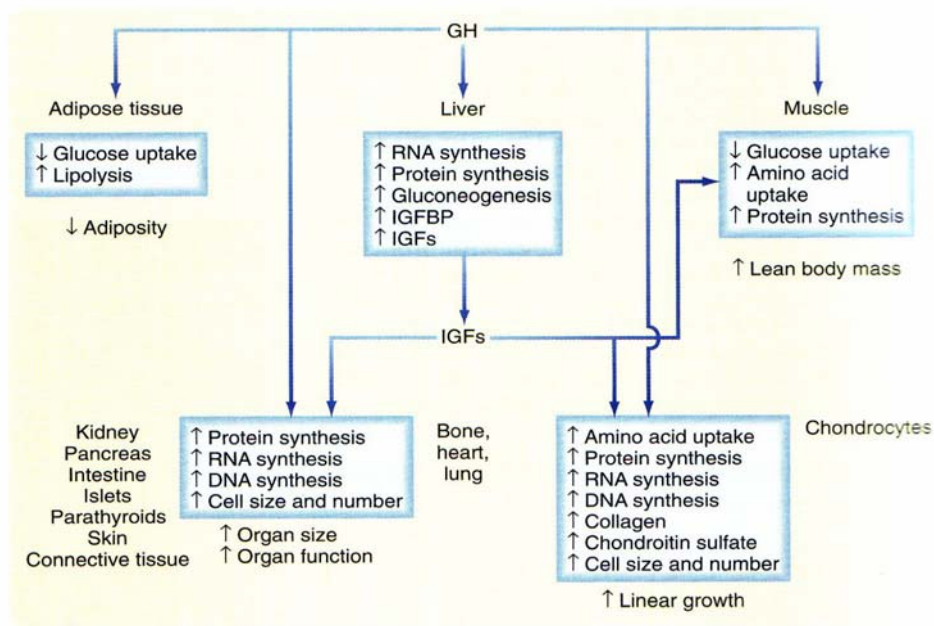
اعمال مستقیم GH هورمونی است  
 آنابولیک. GH مستقیماً روی کبد، عضله و بافت چربی جهت تنظیم متابولیسم عمل می نماید. هورمون رشد با افزایش uptake اسیدهای آمینه و تبدیل آن به پروتئین از پروتئولیز جلوگیری می نماید. بدنبال آن با احتباس نیتروژن تولید نیتروژن مثبت نموده و تولید اوهره را کاهش می دهد. از دست رفتن عضله که معمولاً در سن بالا روی می دهد بخشی بدلیل کاهش ترشح GH با افزایش سن می باشد. GH هورمونی است لیپولیتیک که قادر به جابجایی متابولیسم از طریق استفاده از چربی برای تولید انرژی می باشد از اینرو کربوهیدرات و پروتئین برای بدن حفظ می شود. GH لیپاز حساس به هورمون را فعال نموده و باعث به حرکت درآمدن چربیهای طبیعی از بافت چربی می شود. پس از تزریق هورمون رشد سطح اسیدهای چرب سرم افزایش یافته و چربی بیشتری برای تولید انرژی استفاده می شود و uptake و اکسیداسیون اسیدهای چرب در عضلات اسکلتی و کبد افزایش می یابد. GH دارای اثرات کتوژنیک بوده و اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می دهد (اثرات کتوژنیک

GH در زمانیکه میزان انسولین طبیعی است بروز نمی کند. در صورت استفاده همزمان انسولین با GH اثرات لیپولیتیک GH محو می شود. GH همچنین متابولیسم کربوهیدراتها را تغییر می دهد و بسیاری از اعمال آن ثانویه به افزایش موبالیزاسیون و اکسیداسیون چربی است (به خاطر بیاوریم که افزایش اسیدهای چرب سرم uptake گلوکز را در عضله و بافت چربی مهار می کند). پس از تزریق GH میزان گلوکز خون افزایش می یابد. اثرات هیپوگلیسمی GH متوسط و آهسته تر از گلوکاگن و اپی نفرین است. افزایش گلوکز خون بخشی نتیجه کاهش uptake گلوکز و کاهش استفاده عضلات اسکلتی و بافت چربی از گلوکز می شود. output کبدی گلوکز خون افزایش می یابد نه به دلیل گلیکوژنولیز، در واقع پس از تزریق GH سطح گلیکوژن افزایش می یابد. افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب محرک گلوکوژنولیز بدنال افزایش تولید گلوکز از لاکتات و گلیسرول می شود. GH عمل انسولین را در عضله اسکلتی و بافت چربی (نه در کبد) در ناحیه بعد از رسپتور آنتاگونیست می کند. از آنجاییکه GH مانند کورتیزول حساسیت به انسولین را کاهش می دهد هیپوفیزکنومی (برداشت هیپوفیز) دیابت را بهبود می بخشد از اینرو به عنوان هورمونی دیابتوزن شناخته می شود. اگر هورمون رشد زیاد ترشح شود دیابت ملیتوس ایجاد می شود آنگاه به مقادیری از انسولین نیاز خواهد بود تا بتواند متابولیسم افزایش یافته را در حد نرمال حفظ نماید. افزایش انسولین از افزایش GH ناشی می شود که این خود به سلولهای  $\beta$  پانکراس صدمه می زند. در فقدان GH ترشح انسولین کاهش می یابد لذا سطح طبیعی GH برای عملکرد پانکراس و ترشح انسولین ضروری است.

اعمال غیر مستقیم هورمون رشد روی رشد GH رشد اسکلتی و احشایی را افزایش می دهد. کودکان فاقد هورمون رشد کوتولگی (dwarfism) و توقف رشد را نشان می دهند. مهمترین و اختصاصی ترین اثر GH رشد طولی است که حاصل عمل آن روی رشد epiphyseal cartilage یا growth plates و رشد طولی استخوانهای بلند و رشد پرپوست می باشد که بوسیله آن تمام وجوه متابولیسم سلولهای تشکیل دهنده کارتیلاژ و کندریوسیتها تحریک می شوند. حاصل این متابولیسم الحاق پرولین به کلاژن و تبدیل آن به هیدروکسی پرولین و دیگری الحاق سولفات به پروتوگلیکان کندروتین می باشد. همبستگی کندروتین و کلاژن ماتریکس ارتجاعی کارتیلاژ را شکل می دهند. GH همچنین موجب تمایز پری کندریوسیتها به کندریوسیت و پرولیفراسیون و هیپرتروفی آن (کندریوسیتها) می شود. GH با تحریک uptake اسیدهای آمینه پروتئین سازی را تقویت می کند. GH پروسه bone remodeling را در استخوان تحریک می کند. پس از تزریق GH هیدروکسی پرولین و کلسیم از طریق کلیهها دفع می شوند که نشان دهنده فعالیت استئوکلاستها برای جذب استخوان bone resorption می باشد. افزایش پلاسمایی استئوکلسین منعکس کننده فعالیت استئوبلاستی و تشکیل استخوان می باشد. در نهایت GH سبب افزایش توده استخوان و محتویات معدنی آن می شود. اورگانهای احشایی (کبد، کلیه، پانکراس، روده) غدد اندوکرینی (آدرنال، پاراتیروئید و جزایر پانکراسی) عضلات اسکلتی، قلب، پوست، بافت پیوندی تماماً تحت تأثیر هورمون رشد هیپرتروفی و هیپرپلازی می شوند. در بیشتر موارد ظرفیت عملکردی اورگان نیز افزایش می یابد. به عنوان مثال GH سبب افزایش RPF، GFR و کلیرنس کلیوی می شود. GH همچنان اندازه عضله قلب و انقباض آنرا افزایش می دهد که نتیجه آن افزایش برون ده قلبی (CO) می باشد. GH در خلال بلوغ رشد طولی را افزایش می دهد، گنادها را به LH و FSH حساس می کند و در نهایت بلوغ جنسی را افزایش می دهد. اگر چه نه تمام ولی بیشتر کارهای هورمون رشد از طریق تولید مدیاتورهای پپتیدی به نام (IGF- I, IGF- II : IGF<sub>s</sub> : insulin-like growth factors) یا سوماتومدینها اعمال می شود. از آنجاییکه سوماتومدین واسطه عمل GH (سوماتوتروپین) روی رشد کارتیلاژ و استخوان می باشد به این نام خوانده شده است. GH تنها عامل تشکیل IGF نمی باشد. ابتدا تصور می شد IGF<sub>s</sub> در پاسخ به تحریک GH در کبد تولید می شوند ولی امروزه مشخص شده است که IGF<sub>s</sub> در بسیاری از بافتها تولید شده و اعمال اتوکرینی و پاراکرینی دارند. احتمالاً کبد منبع عمده تولید IGF<sub>s</sub> گردش خون می باشد. علیرغم آنکه GH محرک کارایی برای تولید IGF است بنظر می رسد که ارتباط بین GH و IGF- I قویتر از ارتباط بین GH و IGF- II می باشد. در خلال بلوغ زمانیکه میزان GH افزایش می یابد به موازات آن IGF- I هم افزایش می یابد. انسولین تولید IGF را تحریک می نماید ولی GH نمی تواند در نبود انسولین تولید IGF را تحریک کند. قحطی (Starvation) حتی زمانیکه میزان GH بالا است مهار کننده پر قدرتی برای IGF می باشد. هورمون پرولاکتین PRL قادر است میزان IGF- II را در جنین افزایش دهد از اینرو IGF- II به عنوان یک تنظیم کننده رشد جنین مورد بحث و بررسی می باشد. گرچه GH محرک اولیه تولید IGF در کبد میباشد ولی هورمون پاراتیروئید (PTH) و استرادیول برای تولید IGF- I استئوبلاستی تحریکات موثرتری

هستند. IGF<sub>s</sub> میتوزنیک بوده و اثرات پر قدرتی روی رشد استخوان و کارتیلاژ و بافتهای نرم دارد. بعلاوه روی تمام وجوه متابولیسم کندیوسیتها که در جهت تولید سلولهای تشکیل دهنده کارتیلاژ می باشد نقش تنظیمی دارند. پس از بسته شدن اپی فیز رشد طولی متوقف می شود ولی رشد غیر طولی ادامه می یابد. IGF<sub>s</sub> محرک نسخه برداری از استئوبلاستها و ساخت کلاژن و ماتریکس استخوانی می باشند. میزان IGF سرم با رشد کودکان در ارتباط دقیقی دارد. تمام IGF<sub>s</sub> در گردش خون از طریق اتصال به یک پروتئینی به نام **insulin like growth factor binding proteins** (IGFBP<sub>s</sub>) در سرم انتقال می یابد. IGF<sub>s</sub> به IGFBP<sub>s</sub> باند شده و سپس به پروتئین دیگری بنام **Acid labile subunit (ALS)** باند می شود. GH محرک تولید IGF- I کبدی، IGFBP<sub>s</sub> و ALS است. کمپلکس IGF- I / IGFBP<sub>s</sub> / ALS واسطه انتقال و در دسترس بودن IGF- I می باشد. اگرچه IGFBP<sub>s</sub> عموماً باعث مهار عمل IGF<sub>s</sub> می شود ولی نیمه عمر بیولوژیک آنها را به مقدار زیادی افزایش می دهد (۱۲ ساعت). IGFBP proteases موجب از بین رفتن IGFBP شده و نقش مهمی در تولید فرم آزاد (فعال) IGF<sub>s</sub> دارد و این زمینه علاقه به مطالعه روی سرطانهای حساس به IGF (مانند سرطان پروستات) را فراهم نموده است که حاصل افزایش بیان (**overexpress**) یکی یا بیشتری از پروتئینهای IGFBP می باشد IGF- II تا حدود زیادی به IGF- I شباهت دارد. سوماتومدینها هورمونهای پروتئینی و چند کاره بوده و نقش تنظیمی در پرولیفراسیون، تمایز و متابولیسم دارند. این هورمونها از نظر ساختمانی و عملکرد شبیه انسولین می باشند. IGF<sub>s</sub> اعمال دیگری نیز دارند و GH، IGF- II، IGF- I در بافتهای زیادی تولید می شوند و اعمال اتوکرینی، پاراکرینی، و اندوکرینی دارند. گرد IGF- I در بیشتر بافتهای بالغین و IGF- II اساساً در جنین تولید می شود. هر دو هورمون از نظر ساختمانی شبیه پروانسولین می باشند IGF<sub>s</sub> و انسولین با رسپتورهای یکدیگر واکنش نشان می دهند و حتی IGF<sub>s</sub> با غلظتهای بالا اعمال متابولیک انسولین را تقلید می کند. هر دو IGF- I، IGF- II از طریق رسپتورهای (I) IGF عمل می کنند که شبیه انسولین و رسپتورهای EGF است و دارای فعالیت تیروزین کینازی است. IGF- II به رسپتورهای تیپ (II) IGF / mannose 6- phosphate باند می شود. این رسپتور شباهتی به رسپتورهای انسولین نداشته و فعالیت تیروزین کینازی ندارد. اتصال به این رسپتورها **internalization** و دگرده شدن را تسهیل می کند. IGF<sub>s</sub> **uptake** گلوکز، اسیدهای آمینه، سنتز پروتئین و DNA را تحریک می کنند. خون نتیجه اثر تحریکی GH روی ژنهای IGFها می باشد. برخلاف تغییرات سریع GH در پلازما، میزان IGF- I، IGF- II تقریباً در خون ثابت است. رسپتورهای IGF- I شبیه رسپتورهای انسولین بوده و ترشح آن توسط GH تحریک می شود. غلظت آن در دوران بچگی افزایش می یابد و با آغاز بلوغ به **Peak** خود رسیده و با افزایش سن در پیری به حداقل خود می رسد. IGF- II کمتر تحت تأثیر GH است و احتمالاً نقش آن در رشد جنین و قبل از تولد می باشد. GH و IGF- I برای عملکرد طبیعی سیستم ایمنی نقش مهمی دارند هر دو مولکول بوسیله مونوسیتها و ماکروفاژها نیز تولید می شوند IGF- I نوتروفیلها را تحریک می کند. فاکتورهای چندی تولید سوماتومدین را کاهش می دهند **Fasting**. کاهش پروتئین خوراکی و نقص ترشح انسولین تولید کبدی IGF<sub>2</sub>ها را کاهش می دهد. استروژن و کورتیزول نیز موجب کاهش سوماتومدینها می شوند. بسیاری از اعمال GH بوسیله مدیاتورهای محیطی مانند سوماتومدینها صورت می گیرد. اثرات GH روی اورگانهای هدف در (شکل ۹) نشان داده شده است.

. هورمون رشد با تحریک سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون حجم مایع خارج سلولی را افزایش می دهد و همزمان ANP را نیز مهار می کند. GH با جذب توبولی فسفات از پروگزیمال را افزایش می دهد و سبب افزایش فسفات پلازما می شود. GH با تحریک تولید D<sub>3</sub> (GH)<sub>2</sub> 1,25 جذب روده ای کلسیم را افزایش می دهد.



شکل ۹: اعمال بیولوژیک هورمون رشد

#### فیزیولوژی رشد

رشد پدیده پیچیده‌ای است که نه تنها بوسیله هورمون رشد و سوماتومدین‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرد بلکه هورمون‌های تیروئیدی، آندروژن‌ها، استروژن‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها و انسولین هم روی آن اثر دارند. البته به این مجموعه باید فاکتورهای ژنتیک و تغذیه مناسب را هم اضافه نمود. رشد معمولاً با تغییراتی مانند بالغ شدن، افزایش پروتئین‌ها در جهت ادامه رشد طولی و افزایش اندازه بدن و وزن و احتیاس آب و نمک همراه است. الگوی رشد از گونه‌ای به گونه دیگر متفاوت است. در انسان دوپریود سریع در رشد وجود دارد. یکی دوران نوزادی و دیگری دوران بلوغ می‌باشد. رشد مرحله نوزادی ادامه رشد دوران جنینی است در صورتیکه رشد دوران بلوغ در ارتباط با هورمون رشد، آندروژن‌ها، استروژن‌ها می‌باشد و خاتمه آن در ارتباط با بسته شدن اپی‌فیز استخوان‌های بلند بوسیله آندروژن‌ها و استروژن‌های جنسی می‌باشد. از آنجائیکه بلوغ دخترها زودتر از پسرها صورت می‌گیرد افزایش رشد در آنها نیز زودتر ظاهر می‌شود.

اثرات هورمونی - در انسان و حیوانات آزمایشگاهی رشد رحمی مستقل از هورمون رشد جنین است. در نوزادان تازه متولد شده میزان هورمون رشد پلازما افزایش می‌یابد ولی بتدریج با افزایش سن کاهش یافته، تا هنگام بلوغ که میزان آن دوباره افزایش می‌یابد. یکی از عوامل افزایش IGF-I هورمون رشد می‌باشد. میزان پلاسمایی IGF-I در خلال بچگی شروع به افزایش می‌کند تا به حداکثر خود در سن ۱۷-۱۳ سالگی می‌رسد. ولی IGF-II در تمام دوران رشد پس از نوزادی ثابت می‌ماند.

عامل مهم رشد دوران بلوغ اثرات آنابولیک آندروژن‌ها روی پروتئین است. علاوه بر آن اثر تقابل بین هورمون‌های جنسی و هورمون رشد و IGF-I نیز می‌باشد. درمان با استروژن و آندروژن پاسخ به هورمون رشد را افزایش می‌دهد. هورمون‌های جنسی همچنین IGF-I پلازما را در حضور هورمون رشد افزایش می‌دهند ولی در صورت کاهش هورمون رشد قادر به انجام آن نیستند. بنظر می‌رسد که هورمون‌های جنسی ترشح هورمون رشد را افزایش می‌دهند که آنهم به نوبه خود ترشح IGF-I و

در نهایت رشد صورت می‌گیرد. اگر چه آندروژن و استروژن شروع کننده و محرک رشد هستند ولی از آنجائیکه در نهایت باعث بستن اپی‌فیز استخوانهای بلند می‌شوند رشد طولی را خاتمه می‌دهند، به همین علت است که در کوتولگی‌های هیپوفیزی در صورت درمان با تستوسترون ممکن است چند اینچ افزایش در رشد طولی صورت گیرد ولی در نهایت رشد متوقف می‌شود. هورمونهای تیروئیدی با اثر پرمیسیو روی هورمون رشد و تقویت عمل سوماتومدینها روی رشد اثر می‌گذارد. هورمونهای تیروئیدی اثرات گسترده ای روی استخوانی کردن غضروفها، رشد دندانها و طرح چهره دارند. از اینرو افراد با کوتولگی ناشی از کم‌کاری غده تیروئید چهره ای بچه‌گانه دارند ولی در کوتوله‌های هیپوفیزی تا هنگام بلوغ بین سن و چهره هم‌خوانی وجود دارد ولی پس از بلوغ در جوانی به علت عدم تکامل جنسی صورت جوانتر می‌ماند.

هورمون انسولین نیز روی رشد نقش مهمی دارد. بچه‌های دیابتی رشد نمی‌یابند زیرا رشد زمانی صورت می‌گیرد که میزان زیادی کربوهیدرات، پروتئین و انسولین در دسترس باشد. هورمونهای قشر آدرنال به استثناء آندروژنها روی رشد اثر پرمیسیو دارند. بدین ترتیب در حیواناتی که غده آدرنال آنها برداشته شده است رشد صورت نمی‌گیرد مگر آنکه فشار خون و گردش خون با درمان جایگزین ثابت نگه داشته شود. از طرف دیگر باید به این نکته نیز توجه نمود که گلوکوکورتیکوئیدها مهار کننده رشد نیز می‌باشند. لذا درمان طولانی با دوزهای فارماکولوژیک این استروئیدها رشد را آهسته و یا متوقف می‌کند.

نقش تغذیه - غذای کافی مهمترین فاکتور خارجی مؤثر روی رشد است. رژیم غذایی نه تنها باید از نظر میزان پروتئین و کالری کافی باشد بلکه باید حاوی ویتامینهای اساسی و مواد معدنی نیز باشد. سنی که در آن کمبود مواد غذایی ایجاد می‌شود مهم است. به عنوان مثال در مرحله رشد سریع دوران بلوغ رشد طولی حتی در صورت کاهش کالری ورودی ادامه می‌یابد ولی در بیماریها و جراحات به علت افزایش کاتابولیسم پروتئین رشد متوقف می‌شود.

## Lactotrope

سلولهای لاکتوتروپ که ۱۰ تا ۲۵٪ جمعیت سلولی هیپوفیز قدامی را تشکیل می‌دهند مسئول تولید هورمون پرولاکتین PRL می‌باشند. پرولاکتین هورمونی است با ۱۹۹ اسید آمینه و یک زنجیره پروتئینی با سه پل دی‌سولفید که شبیه هورمون رشد و هورمون جفتی hPL یا لاکتوژن می‌باشد. پرولاکتین در سرم به پروتئینهای پلاسمایی متصل می‌شود. رسپتورهای آن مانند هورمون رشد عضو گروه سیتوکینها است که مسیر سیگنالی آنها از طریق JAK\_STAT می‌باشد. نیمه عمر پرولاکتین ۲۰ دقیقه بوده و میزان طبیعی آن در مرد و زن مشابه است. در شرایط طبیعی رهاش پرولاکتین تحت تاثیر مهار تونیک هیپوتالاموس است که بوسیله راههای دوپامینرژیک با ترشح دوپامین در Median eminence صورت می‌گیرد. پرولاکتین خود ترشح دوپامین را تسهیل می‌کند. بدین ترتیب پرولاکتین با اثری که روی هیپوتالاموس دارد بطور فیدبک منفی ترشح خودش را کنترل می‌کند. شواهدی مبنی بر وجود Prolactin releasig factor (PRF) نیز وجود دارد، گرچه ماهیت این فاکتور شناخته شده نیست. فاکتورهای زیادی از جمله TRH و هورمونهای خانواده گلوکاگن شامل (سکرتین، گلوکاگن، VIP، GIP) می‌توانند محرک آزاد سازی پرولاکتین باشند. PRL یکی از بسیاری از هورمونهای رها شده در پاسخ به استرس است. جراحی، ترس، محرکات بیداری و ورزش همگی تحریکات موثری جهت رها سازی پرولاکتین می‌باشند. خواب نیز همانند هورمون رشد موجب افزایش ترشح PRL می‌شود بطوریکه از ریتمهای شبانه روزی در ارتباط با خواب تبعیت می‌کند و بر خلاف هورمون رشد افزایش آن در خواب با مرحله خاصی در خواب مرتبط نمی‌باشد. داروهای ضد دوپامینی موجب افزایش ترشح PRL می‌شوند از آن جمله داروهای رایج ضد فشار خون و ضد افسردگیهای سه حلقه ای است که مهار کننده دوپامین می‌باشند. برومو کریپتین آگونیست دوپامین بوده و جهت مهار PRL استفاده می‌شود، علاوه بر آن سوماتوستاتین، TSH و GH نیز ترشح PRL را مهار می‌نمایند. استروژن موجب افزایش تدریجی پرولاکتین می‌شود. پرولاکتین هورمون ساخت شیر می‌باشد لذا سلولهای لاکتوتروپ در هنگام بارداری و شیردهی افزایش می‌یابند. ترشح پرولاکتین در خلال بارداری افزایش یافته ولی ۸ روز پس از زایمان به میزان قبل از بارداری می‌رسد. مکیدن نیز سبب افزایش ترشح PRL می‌شود. اگر مادری بیش از سه ماه شیردهی داشته باشد میزان پرولاکتین بتدریج کاهش می‌یابد. در شیردهی طولانی ساخت شیر با غلظت‌های نرمال پرولاکتین صورت می‌گیرد. پرولاکتین همچنین اثر گنادوتروپینها را مهار می‌کند که

این اثر احتمالاً از طریق اثر روی تخمدانها و جلوگیری از پیدایش اوولاسیون در هنگام شیردهی صورت می گیرد. سلولهای لاکتوتروپ هیپوفیز به دو علت اساسی با سایر سلولهای اندوکرینی آدنوهیپوفیز متفاوت است:

۱- سلولهای لاکتوتروپ بخشی از محور اندوکرینی نمی باشد. این بدین معنی است که PRL برای اعمال تغییرات فیزیولوژیک مستقیماً روی سلولهای غیر اندوکرینی (سینه) عمل می نماید.

۲- تولید و ترشح پرولاکتین تحت کنترل مهاری هیپوتالاموس است از اینرو قطع ساقه هیپوفیزی و عروق پورت هیپوتالاموس - هیپوفیز که بعنوان مثال ثانویه به جراحی های در ترشح حاصل از ضربات مغزی ایجاد می شود در ترشح PRL افزایش ولی در ترشح ACTH, TSH, FSH, LH و GH کاهش ایجاد می شود.

هیپوفیز خلفی یا نوروهیپوفیز

ناحیه **pars nervosa** یک ساختمان عصبی عروقی است که محل ترشح نوروهورمونها در نزدیکی یک بستر عروقی پنجره دار می باشد. هورمونهای پپتیدی که آزاد می شوند شامل هورمون آنتی دیورتیک (ADH) واکسی توسین می باشد. جسم سلولی نورونها یی که استخرا له های خود را به **pars nervosa** می فرستند در هسته سوپرااوپتیک (SON) و هسته پاراوتنریکولار (PVN) هیپوتالاموس قرار دارند. جسم سلولی این نورونها را **magnocellular** (به معنی جسم سلولی بزرگ) می نامند. آنها اکسونهای خود را به سمت پایین به ناحیه **infundibular stalk** تحت عنوان **hypothalamohypophysial tract** می فرستند. این اکسونها به **pars nervosa** ختم می شود. در مجموع علاوه بر زوائد آکسونی و ترمینالهای SON و PVN سلولهای محافظتی شبه گلیالی بنام **pituicytes** وجود دارد.

ساخت ADH و Oxytocin

دو هورمون **antidiuretic hormone ADH** یا **arginine vasopressin AVP** و **Oxytocin OTC** هورمونهای غیر پپتیدی بوده که توسط هیپوفیز خلفی ترشح می شوند. این دو هورمون به یکدیگر شبیه بوده و تنها در دو اسید آمینه اختلاف دارند. از اینرو بطور محدود دارای هم پوشانی در عملکرد خودمی باشند. نقش ADH در حفظ آب بدن و تنظیم اسمولالیته مایعات بدن و نقش OTC در خروج شیر از غدد پستانی و تسهیل انقباضات رحم در خلال زایمان می باشد. گرچه اعمال این دو هورمون متفاوت است ولی سنتز، ذخیره و مدل ترشح آندو مشابه بوده لذا با یکدیگر آورده شده اند. ADH بیشتر در هسته سوپرااوپتیک و OCT به میزان زیادی در هسته پاراوتنریکولار ساخته می شود. گرچه هر یک از این هورمونها در هسته دیگری هم ساخته می شوند. ژنهای سازنده این دو هورمون شبیه به یکدیگر بوده و روی یک کروموزوم قرار دارد. این ژنها ابتدا پری پروهورمون را می سازند. محصول فعالیت این ژنها همچنین پروتئین خاصی به نام **Neurophysins** می باشد نوروفیزین I برای OCT و نوروفیزین II برای ADH می باشد. این پری پروهورمونها **preprovasophysin** و **preprooxyphysin** هم نامیده می شوند. پس از طی مرحله پروسس پری و پروهورمونها در رتیلولوم آندوپلاسمیک، دستگاه گلژی، ADH و OTC به همراه نوروفیزینهای خود در گرانولهای ترشحی واقع در جسم سلولی هسته های PVN و SON بسته بندی می شوند. نوروفیزینها ممکن است به عنوان پروتئینهای ناقل هم شناخته شوند که در انتقال نوروهورمونها در مسیر آکسون (جریان اکوپلاسمیک) نقش داشته باشند. در خلال انتقال گرانولهای ترشحی پروهورمون تحت تاثیر آنزیمهای پروتئولیتیک شکسته شده و به میزان برابری هورمون و نوروفیزین ایجاد می کند. اکسونهای حاوی هورمونهای ADH و OTC که به هیپوفیز خلفی می آیند در انتهای خود متورم بوده و **Herring bodies** نامیده می شوند. ریلیز ADH و OTC زمانی اتفاق می افتد که ایمپالسهها به جسم سلولی این نورونها در هیپوتالاموس برسد. و سپس از آنجا به طرف اکسون پائین بیاید، و ریکولهای ترشحی را دپولاریزه نماید و کلسیم داخل شود آنگاه پدیده آگزوسیتوز روی می دهد و نوروهورمونها آزاد می شوند. تحریکات اساساً به شکل نوروترانسمیترهایی است که از اینترنورونهای هیپوتالاموس ترشح می شود پس از ریلیز ADH و OTC، نوروفیزینها از آنها مجزا شده و هر کدام جداگانه وارد مویرگهای مجاور می شوند و هر دو در خون قابل اندازه گیری می باشند.

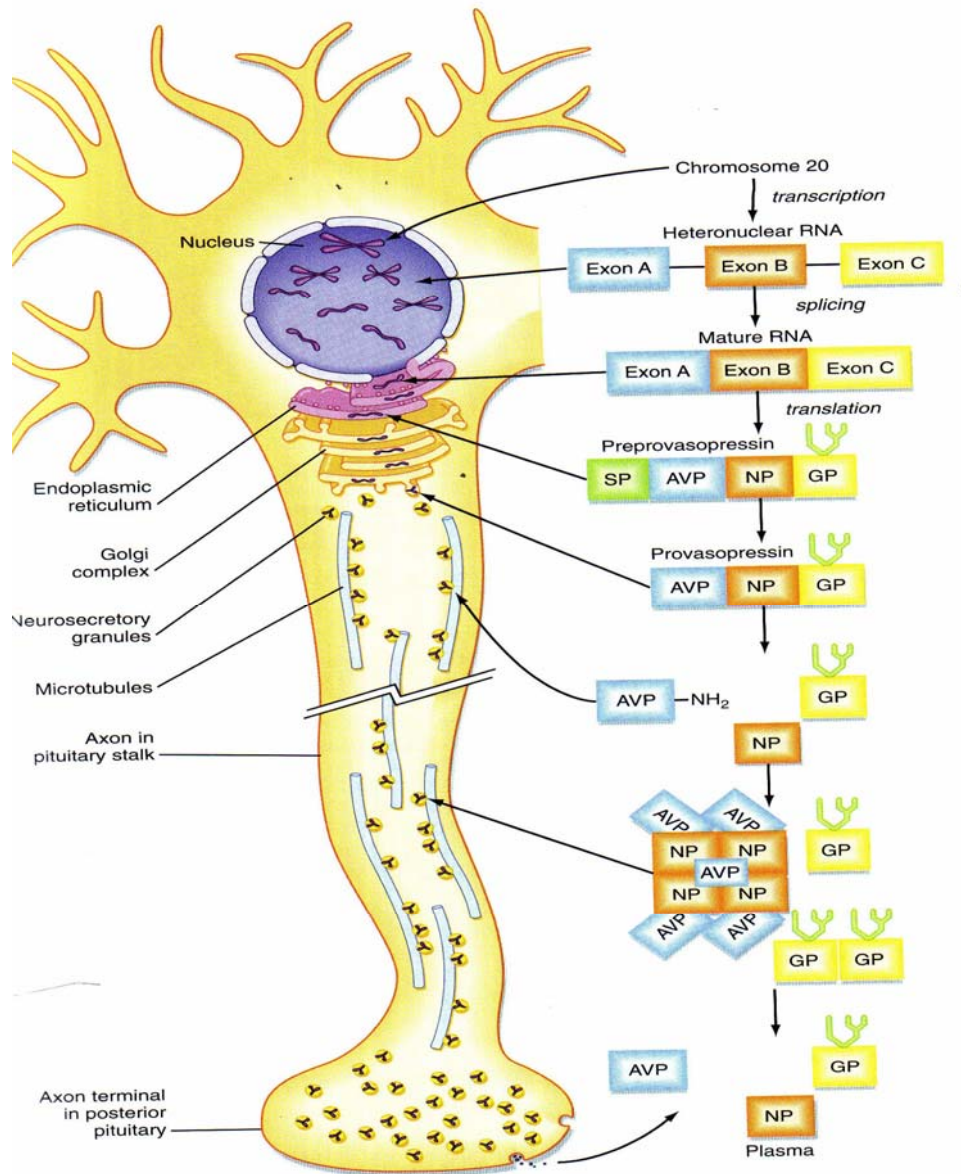


**ADH** - هورمون **ADH** در هفته دهم دوران جنینی در هیپوتالاموس جنین قابل شناسایی است **ADH** در تنظیم تحریکات اسموتیک و حجم دخالت دارد. محرومیت از آب با افزایش اسمولالیته پلاسما و افزایش اسمولالیته مایع مغزی نخاعی همراه است در نتیجه آب داخل سلولی نورونهای اسمورسپتورهای واقع در هیپوتالاموس کاهش می‌یابد. این اسمورسپتورها در ناحیه **anterior circumventricular** قرار داشته و با نورونهای مترشحه **ADH** مرتبط هستند. زمانی که اسمولالیته داخل سلول افزایش می‌یابد سلول چروک می‌خورد و منجر به ترشح **ADH** می‌شود. برعکس خوردن آب فعالیت اسمورسپتورها را خاموش می‌کند و ترشح **ADH** به پائین‌ترین حد خود می‌رسد. خوردن آب قبل از آنکه اسمولالیته را تغییر دهد موجب ساپرس شدن ترشح **ADH** از طریق رفلکسهای عصبی می‌شود اسمورسپتورها به صورت غیرعادی به تغییرات اسمولالیته حساس هستند. بطوریکه تغییر ۱ تا ۲ درصد در اسمولالیته موجب ترشح **ADH** می‌شود. در صورتی که محرومیت از آب ادامه یابد سنتز **ADH** افزایش نشان می‌دهد. در پاسخ به افزایش اسمولالیته، مرکز تشنگی نیز توسط اسمورسپتورها تحریک می‌شود. البته نورونهای اسمورسپتوری محرک مرکز تشنگی جدا از نورونهای محرک **ADH** می‌باشند و در نقطه دیگری از هیپوتالاموس قرار دارند. ترشح **ADH** به اندازه تشنگی برای حفظ آب بدن در حد طبیعی مهم است. کاهش حجم خون به میزان ۵ تا ۱۰ درصد نیز موجب ترشح **ADH** می‌شود. همچنین ایستادن، چمباتمه زدن، کاهش حجم خون مرکزی، فشار مثبت تنفسی و کاهش فشار خون موجب افزایش ترشح **ADH** می‌شوند. بر عکس تزریق خون یا محلول ایزوتونیک سالین، غوطه‌ور بودن تا گردن در آب به علت افزایش حجم خون مرکزی ترشح **ADH** را ساپرس می‌کند.

هیپرولمی بوسیله سنسورهای فشاری چندی در بدن درک می‌شود. این سنسورها شامل بارورسپتورهای کاروتید و آئورت، رسپتورهای کششی دهلیز چپ و وریدهای ریوی و دستگاه **JG** کلیوی می‌باشند. ایمپالسهای آوران این قوس نوروهورمورال بوسیله اعصاب **IX** و **X** اعصاب مرکزی به هسته خود در بصل‌النخاع رفته و از آنجا ایمپالسها از مغز میانی و از طریق فیبرهایی با نوروترانسمیترهای آدرنژیک به هسته سوپراوپتیک هیپوتالاموس می‌رسند. در شرایط طبیعی رسپتورهای فشاری ریلیز **ADH** را بصورت تونیک، مهار می‌کنند. کاهش فشار منجر به افزایش **ADH** می‌شود که این عمل از طریق کاهش ایمپالسهای صادره از بارورسپتورها به تنه مغزی می‌باشد. کاهش ایمپالسهای ورودی از بارورسپتورها باعث رها شدن مهار تونیک سلولهای مترشحه **ADH** می‌شود. هیپوولمی با تولید رنین و آنژیوتانسین در مغز موجب ریلیز **ADH** و تحریک مرکز تشنگی می‌شود. بخشی از تنظیم حجمی **ADH** بوسیله **ANP** صورت می‌گیرد. زمانی که حجم در گردش افزایش می‌یابد **ANP** مترشحه از میوسپتهای قلب و همچنین **ANP** تولید شده در هسته سوپراوپتیک هیپوتالاموس ریلیز **ADH** را مهار می‌کنند. سطح پلاسمایی **ADH** در موارد کاهش فشارخون بیشتر از افزایش اسمولالیته، افزایش می‌یابد. سایر عوامل مانند درد، استرس، گرما و داروهای مختلف، **Nausea** و **Vomiting** محرک **ADH** هستند نیمه عمر **ADH** ۱۵ تا ۲۰ دقیقه است. **ADH** از طریق اتصال به رسپتورهای غشایی عمل می‌کند. **cAMP** اینوزیتول و کلسیم به عنوان پیامبرهای ثانویه این هورمون می‌باشند. عمل اساسی **ADH** روی سلولهای کلیه جذب آب از فیلترای گلومرولی می‌باشد. توپولهای دیستال و جمع کننده مدولای کلیه محل جذب آب می‌باشند و **ADH** موجب افزایش نفوذپذیری سلولها به آب می‌شود. **ADH** از طریق رسپتورهای **V2** و افزایش **cAMP** موجب افزایش جذب آب می‌شود. **ADH** از طریق گیرنده **V1** روی تون عروقی اثر گذاشته و آنرا افزایش می‌دهد. گرچه این اثر زمانی قابل توجه است که دز زیادی از **ADH** به بدن تزریق گردد. در اینصورت فشار خون افزایش می‌یابد.

اکسی‌توسین - **OTC** اکسی‌توسین هورمون **Milk ejection** یا خروج شیر است. مکیدن محرک پر قدرت ریلیز **OTC** است. ایمپالسهای آوران از رسپتورهای حسی در **nipple** به نخاع رفته و سپس از آنجا به اسپنوتالامیک تراکت و سپس به هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس می‌رسد. آنگاه ریلیز **OTC** از وزیکولهای ترشحي واقع در هیپوفیز صورت گرفته و پس از رسیدن به سلول هدف در آلوتولهای شیری با انقباض سلولهای میوایی تلیال منجر به خروج شیر می‌شود (شکل ۱). نیمه عمر **OTC** بین ۳ تا ۵ دقیقه می‌باشد. **OTC** اثر پر قدرتی روی عضله صاف رحم دارد. **OTC** هورمونی است که به هنگام وضع حمل با انقباض رحم به پیشبرد عمل زایمان کمک می‌کند. همچنین بعد از زایمان به جمع شدن رحم و خروج جفت کمک می‌نماید. **OTC** و رسپتورهایش همچنین در تخمدان حضور دارند. **OTC** در آنجا نقش پاراکرینی داشته و در خاتمه عمل جسم زرد در انتهای **menstrual cycle** اهمیت دارد. **OTC** اعمال دیگری در فعالیتهای تولید مثل هر دو جنس نیز

دارد. OTC و رسپتورهایش در Testis ایپی‌دیدیم و پروستات پیدا شده است که امکان دارد در حرکت اسپرم، در ejaculation و در اضافه شدن Seminal fluid به اسپرم نقش داشته باشد.



شکل ۱۰: چگونگی ساخت و ترشح هورمونهای هیپوفیز خلفی

I: مکانیسم ترشح پرولاکتین از هیپوفیز قدامی تفاوتی اساسی با سایر هورمونهای هیپوفیز قدامی دارد. دوپامین مترشحه از هیپوتالاموس نقش مهارى بر ترشح پرولاکتین دارد. درحالی که کلیه هورمونهای آزاد کننده مترشحه از هیپوتالاموس نقش تحریکی بر روی سایر هورمونهای هیپوفیزی دارند. لذا قطع ارتباط هیپوفیز از طریق کاهش اثر دوپامین سبب افزایش پرولاکتین می شود، در حالی که کاهش اثر هورمونهای تحریکی دیگر سبب کاهش سایر

II: تومورهای هیپوفیز قدامی در بیش از ۹۰٪ موارد یک یا بیش از یکی از هورمونهای هیپوفیز قدامی را ترشح می کند در ۱۰٪ موارد این تومورها فاقد هرگونه فعالیت ترشحی می باشند.

افزایش ترشح هورمونهای هیپوفیز قدامی ناشی از این تومورها، بیماریهای مهمی را ایجاد می کنند. به عنوان مثال می توان از بیماری آکرومگالی و بیماری کوشینگ که به ترتیب ناشی از تومورهای مولد GH، ACTH می باشند نام برد.

علاوه بر علائم مربوط به افزایش ترشح هورمونها، در صورت بزرگ بودن این تومورها ممکن است علائم فشار مکانیکی بر روی عناصر آناتومیک مجاور نظیر کیاسمای بینایی و اعصاب موجود در سینوس کاورنوس نظیر اعصاب ۳ و ۴ و ۶ و ۵ نیز ظاهر شوند. ضمناً با فشار بر روی بافت سالم و غیر تومورال هیپوفیز و تخریب سلولهای مترشحه هیپوفیز، علائم ناشی از کاهش میزان ترشح آن هورمونها (کم کاری هیپوفیز) نیز گاهاً ظاهر می شوند. به عنوان مثال در تومور مولد GH، که غالباً بزرگ و بیش از ۱۰mm می باشند، علاوه بر علائم مشخص ناشی از افزایش GH، اکثراً علائم کم کاری هیپوفیز ناشی از کاهش ACTH، TSH، FSH و CH و علائم عصبی (نظیر کاهش بینایی، سردرد و فلج عضلات چشمی) مشاهده می گردد.

III : دیابت بیمزه ناشی از کاهش میزان ADH بر اثر کاهش فعالیت هیپوفیز خلفی و یا ناشی از کاهش اثر ADH بر روی توبولهای کلیوی می باشد. علائم و نشانه های دیابت مرکزی عبارتند از تشنگی فراوان، دریافت آب زیاد، افزایش حجم ادرار، افزایش اسمولاریتی پلاسما و کاهش اسمولاریتی ادرار

# فصل سوم

## تیروئید

## فصل سوم

### نگاهی به مطالب این فصل

*آناتومی و تصویربرداری  
بافت شناسی و تکامل  
مکانیسم عمل هورمونهای تیروئید  
ساخت، ترشح و متابولیسم هورمونهای تیروئید  
نقش هورمونهای تیروئید در رشد، نمو و متابولیسم*

#### مفاهیم کلیدی Key Concepts

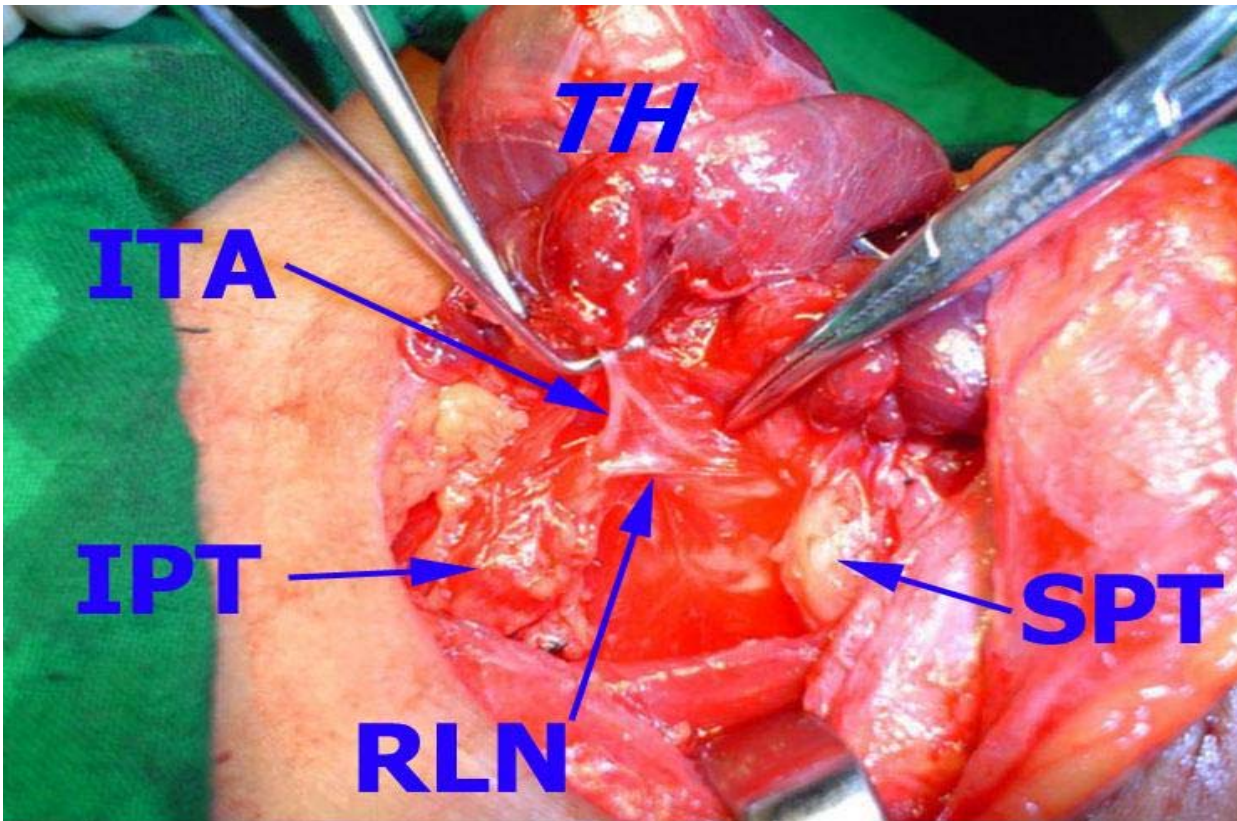
- ۱- غده تیروئید دارای دو لب می‌باشد که در دو طرف نای قرار دارد. در لبهای تیروئید فولیکول‌هایی وجود دارد که بوسیله یک لایه سلولهای اپی‌تلیال احاطه شده است. سلولهای پارافولیکولار که کلسی‌تونین ترشح می‌کنند در مابین فولیکولها قرار گرفته‌اند.
- ۲- قدرت تفکیک سونوگرافی در ضایعات تیروئید بسیار مناسب است و تعداد ضایعات قابل کشف توسط سونوگرافی در تیروئید بیش از تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI)، توموگرافی کامپیوتری (CT) و یا اسکن رادیوایزوتوپ می‌باشد ولی محدودیت اصلی آن در عدم توانایی یافتن بافت اکتوییک تیروئید، عدم امکان تعیین فعالیت Functional ندولهای تیروئید و همچنین عدم توانایی آن در شناسائی غدد لنفاوی گردنی است.
- ۳- تیروئید در اوایل دوران جنینی از انتهای سری آندودرم دستگاه گوارش بوجود می‌آید. تیروئید تنها غده آندوکرین است که محصولات ترشحاتی آن در مقادیر زیاد در سلولهای آن ذخیره نمی‌گردند نکته جالب و غیر عادی در این مورد ذخیره هورمونها در کلوتید خارج سلولی (به جای گرانولهای داخل سلولی) است.
- ۴- اساسی‌ترین هورمونهای تیروئید تیروکسین T4 و تری‌یدوتیروزین T3 هستند که حاوی ید می‌باشند.
- ۵- هورمونهای تیروئیدی طی مراحل جذب ید و سپس ترکیب با تیروزین در یک واکنش با واسطه آنزیم تیروزین پراکسیداز ساخته می‌شوند.
- ۶- هورمونهای تیروئید در اثر تجزیه تیروگلوبولین در سلول‌های فولیکولی آزاد می‌شوند.
- ۷- ساخت و آزاد شدن هورمونهای تیروئیدی بوسیله TSH تنظیم می‌شود.
- ۸- TSH از هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود و بوسیله غلظت هورمونهای تیروئیدی در گردش کنترل می‌شود.
- ۹- در بافتهای محیطی آنزیم 5'-deiodinase، T4 را به T3 که هورمون فعالتری است تبدیل می‌کند.
- ۱۰- در بافتهای هدف، T3 به گیرنده های هورمونی واقع در هسته متصل می‌شود و در تنظیم نسخه برداری نقش دارد.
- ۱۱- هورمونهای تیروئیدی مهمترین تنظیم کننده‌های تکامل سیستم اعصاب مرکزی هستند.
- ۱۲- هورمونهای تیروئیدی رشد را با تنظیم آزادی هورمون رشد از هیپوفیز و یا با عمل مستقیم روی بافتهای هدف یا مانند استخوان، تحریک می‌کند.
- ۱۳- هورمونهای تیروئیدی میزان متابولیسم پایه را تنظیم می‌کنند

غده سپری  
THYROID GLAND



چرا این وضعیت ایجاد شده؟

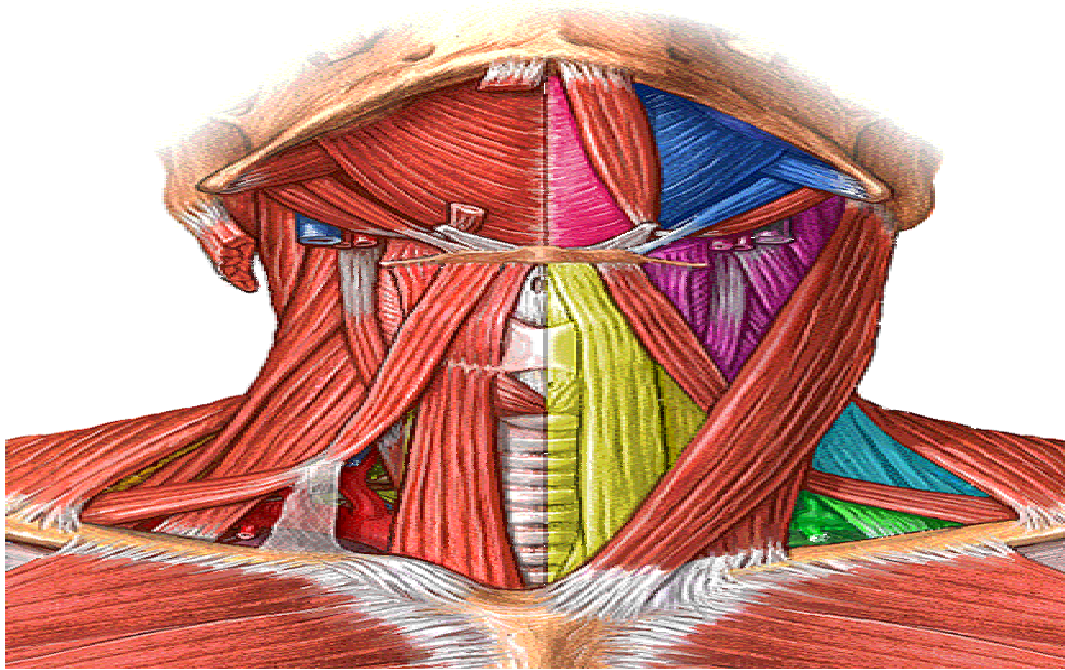
غده سپری یا تیروئید **THYROID** غده ایست با رنگ قهوه ای متمایل به قرمز و بسیار پر عروق .



رنگ طبیعی تیروئید **TH** در جراحی سمت راست گردن

این غده در جلو و پائین گردن قرار دارد و از سطح پنجمین مهره گردن تا اولین مهره سینه امتداد داشته و در ناحیه مثلث عضلانی TRIANGLE MUSCULAR قرار دارد.





جایگاه تیروئید در مثلث عضلانی

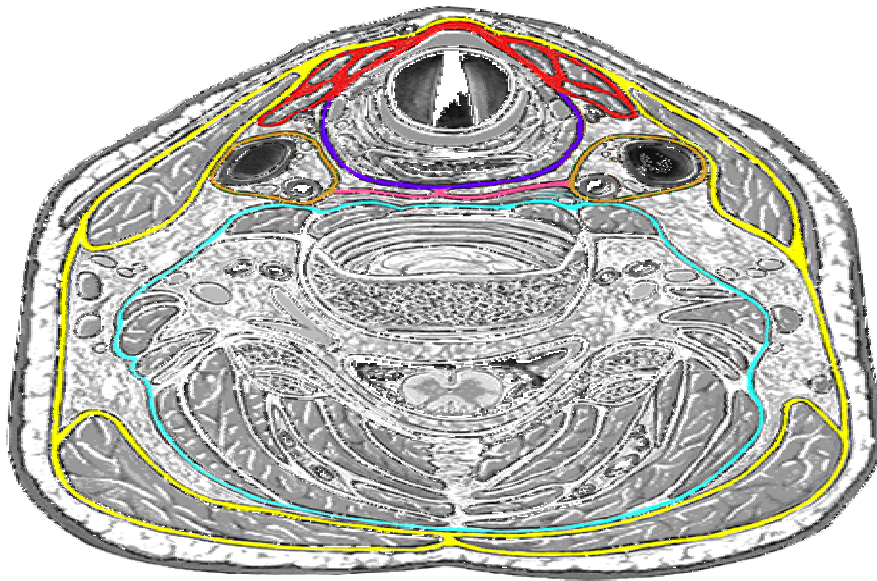


گواتر اندمیک



غده تیروئید کوچک شده atrophic thyroid

و توسط لایه عمقی فاسیای گردن موسوم به پرده جلوی نایی ( پرہ تراکه ال فاشییا pretracheal fascia ) پوشیده شده است .

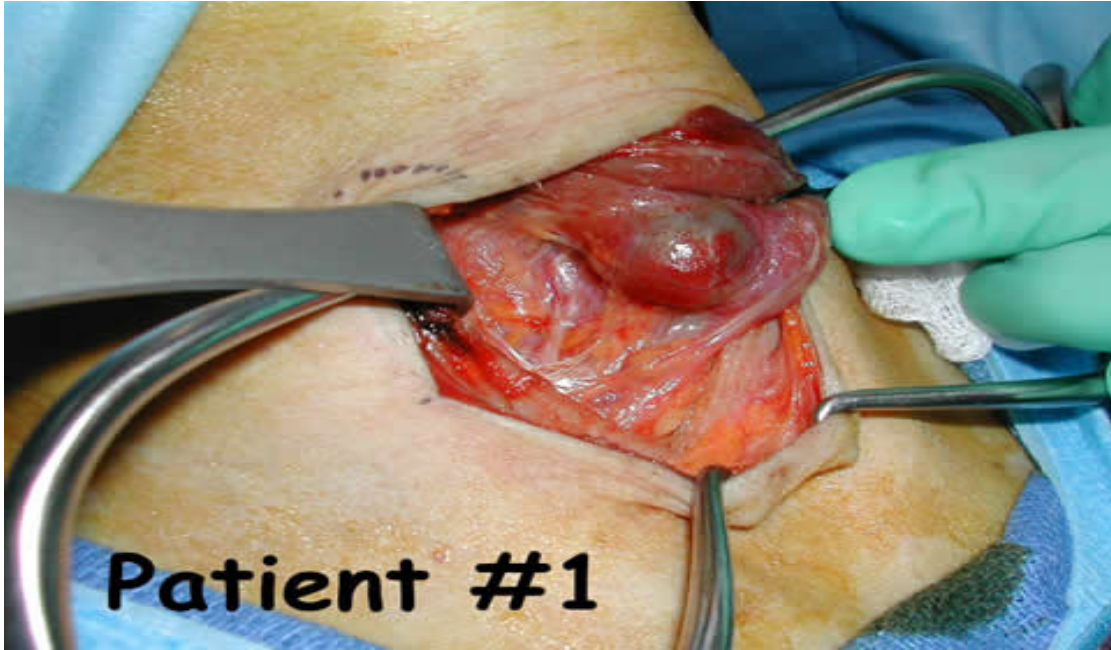


فاسیا های گردن در مقطع عرضی



نمای قدامی طرفی راست فاسیا های گردن و عضلات پوشاننده تیروئید

این غده لوبهای راست و چپ دارد که توسط بخش باریکی موسوم به تنگه (isthmus) به یکدیگر مربوط می شوند .



کپسول تیروئید در سرطان تیروئید



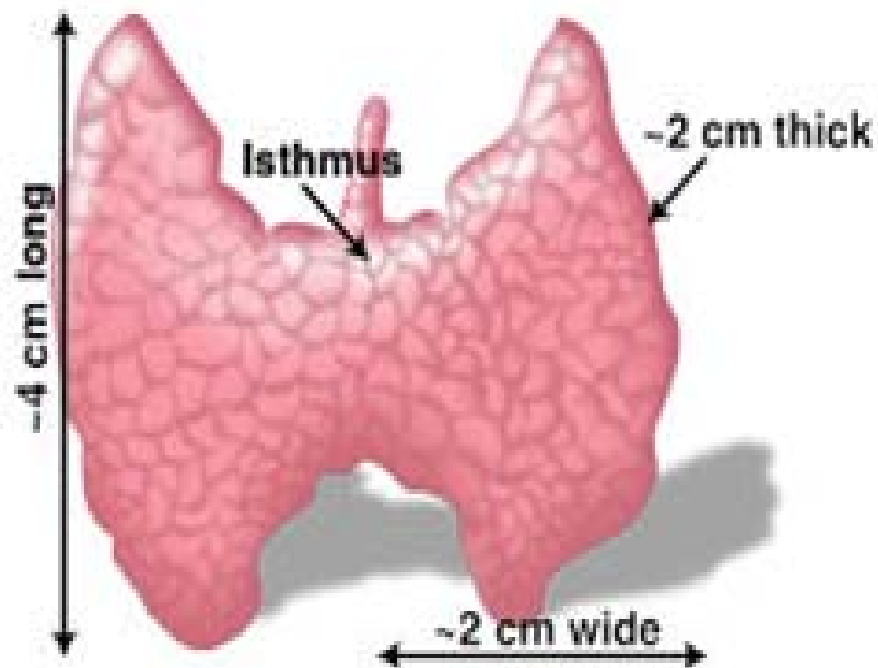
**کپسول تیروئید در جسد**

وزن آن معمولاً ۲۵ گرم بوده اما در زنها کمی سنگین تر است و در هنگام قاعدگی و حاملگی بزرگتر می شود.



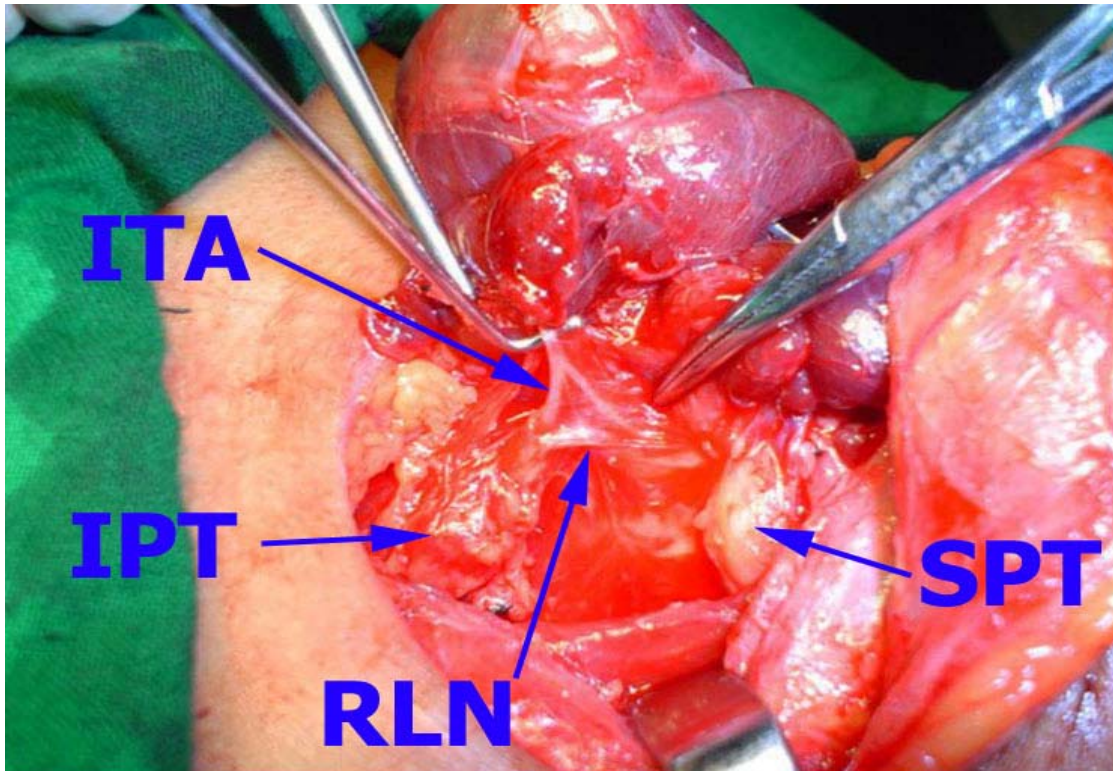
### نمای قدامی غده تیروئید

تخمین اندازه تیروئید از نظر بالینی مهم است و در ارزیابی بیماریهای تیروئید استفاده می شود ، بوسیله تشخیص های اولتراسونیک می توان این ارزیابی را انجام داد.



### اندازه های تیروئید

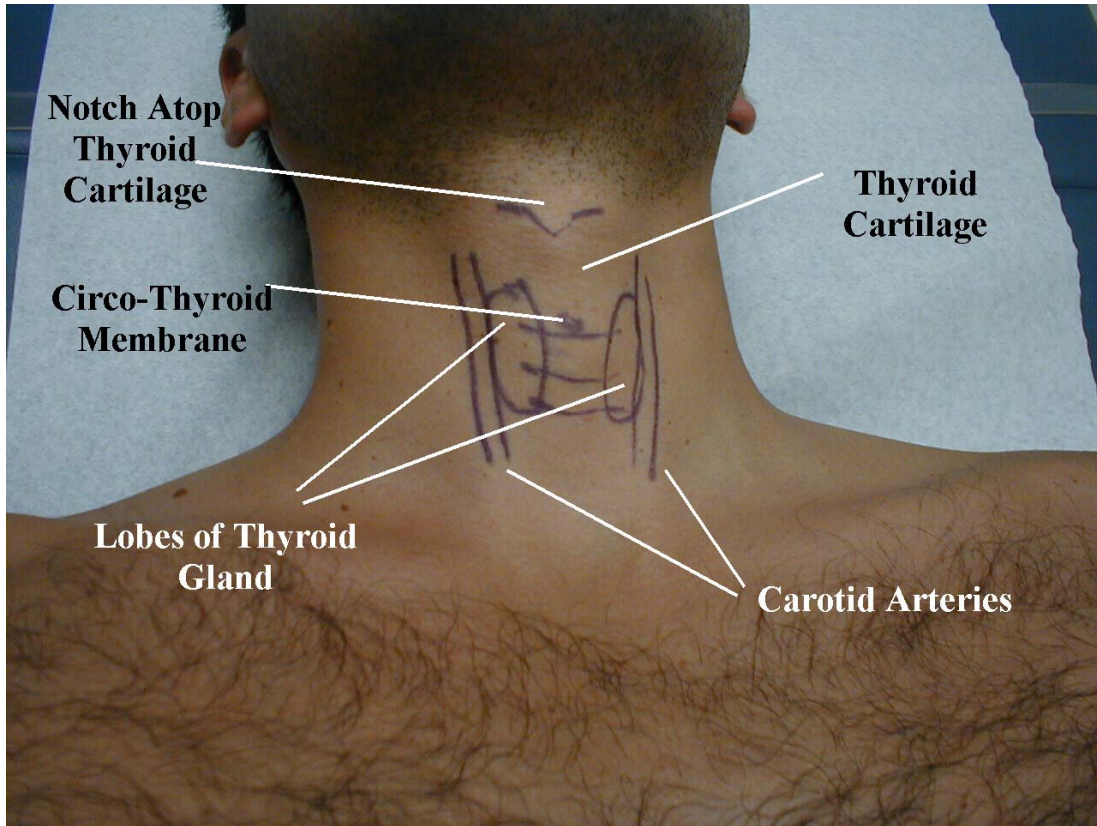
در دو دهه اخیر روابط آن مورد توجه محققان قرار گرفته و رابطه آنترپومتریک Anthropometric بین حجم غده تیروئید در بچه های هشت ساله تا ۱۵ ساله با قد و وزن و سطح بدن و سن بررسی شده و بالاتر از این سن اختلاف آماری در بین دو جنس دیده نشده است.



تیروئید در جراحی در سمت چپ

لوبهای تیروئید تقریباً هرمی شکل بوده و راس آن در حد خط مایل غضروف تیروئید است و قاعده آن در سطوح کمانهای غضروفی چهارم تا پنجم نای است .





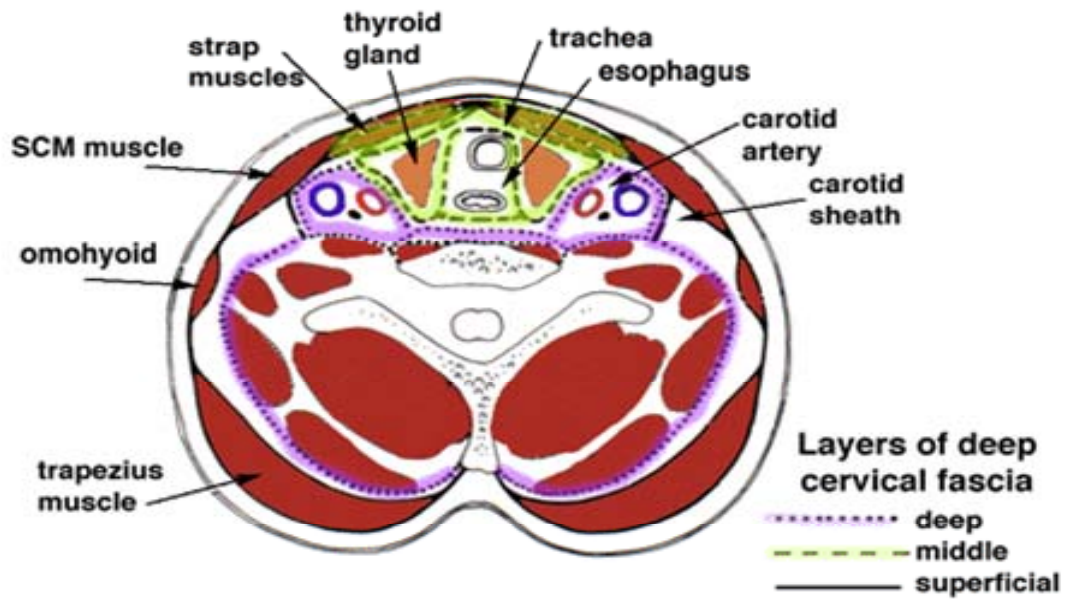
نمای قدامی جایگاه غده تیروئیدی

هر لوب حدود ۵ سانتیمتر ارتفاع دارد و بزرگترین اندازه عرض آن ۳ سانتیمتر و درجهت خلفی ۲ سانتیمتر است. سطح خلفی داخلی posteromedial آن بوسیله لیگامان تیروئیدی طرفی به غضروف کریکوئید می چسبد و سطح طرفی lateral آن محدب و بوسیله عضله استرنوتیروئید sternothyroid پوشیده شده است و سطحی تر از آن عضله استرنوهیوئید sternohyoid و بطن قدامی اوموهیوئید omohyoid قرار دارد و در پائین بوسیله کنار قدامی عضله استرنوکلئیدوماستوئید sternocleidomastoid پوشیده می شود.



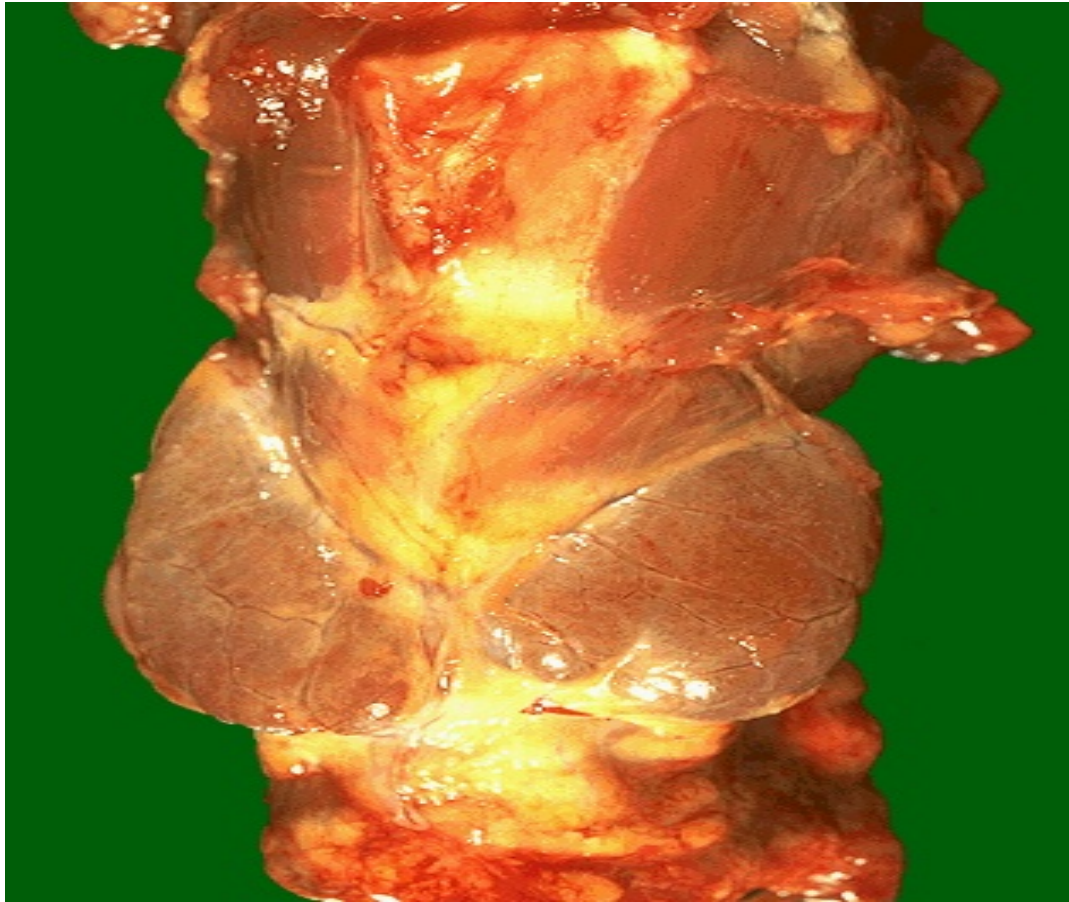
### تومور تیروئید و اثر بر مجاورات آن

سطح داخلی medial با حنجره و نای تطابق یافته و قطب فوقانی آن با عضله تنگ کننده تحتانی (کانستریکتور تحتانی constrictor inferior) تماس می یابد.

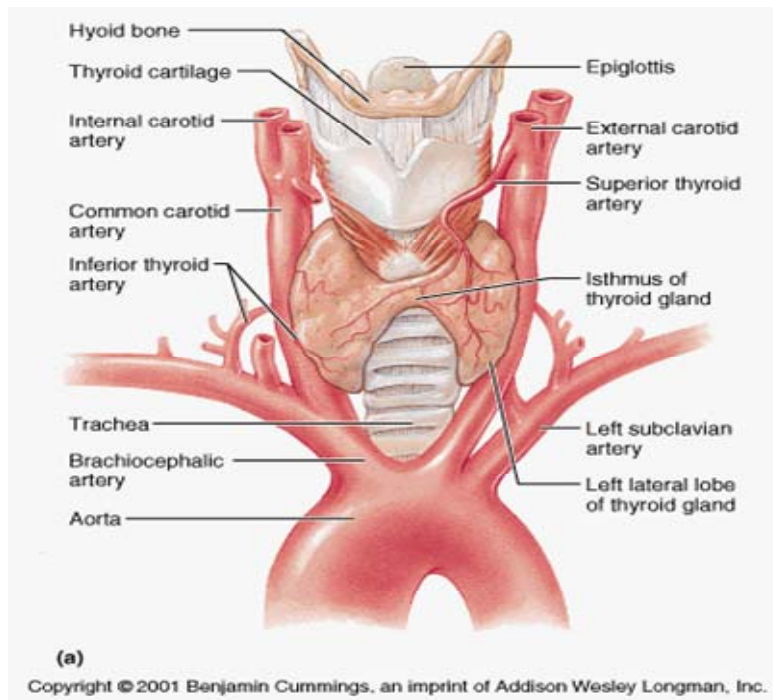


### مجاورات تیروئید در برش عرضی و فاسیاهای آن

شاخه خارجی (lateral branch) عصب حنجره ای فوقانی (لارنژیال سوپریور superior laryngeal) در طرف داخل این غده است و عصب راجعه حنجره (recurrent laryngeal) عقب تر از آن می باشد و مری هم در طرف داخل این بخش قرار دارد .



تیروئید و حنجره در نمای قدامی



### شریان های تیروئید و مجاورتهای آن

سطح خلفی خارجی posterolateral غده در تماس باغلاف کاروتید است و با شریان کاروتید مشترک common carotid مجاورت دارند کنار قدامی anterior border تیز بوده با شاخه قدامی شریان تیروئید فوقانی مجاورت دارد و کنار خلفی posterior border گرد است و با شریان تیروئید تحتانی مجاور می باشد و معمولاً غدد پاراتیروئید در این کناره قرار دارند.

تنگه تیروئید بخش تحتانی لوبها را به یکدیگر متصل می کند و حدود ۱/۲۵ سانتیمتر عرض آن است و معمولاً در جلوی غضروفهای دوم و سوم نای قرار دارد. البته در افراد مختلف کمی بالاتر یا پائین هم قرار می گیرد و اندازه های آن بسیار متغیر است. فاسیای پره تراکه آل آنرا از عضله استرنوهیوئید جدا می کند. سطحی تر از عضله مذکور ورید گردنی قدامی anterior jugular vein است و سپس فاسیای سطحی و پوست قرار دارد.



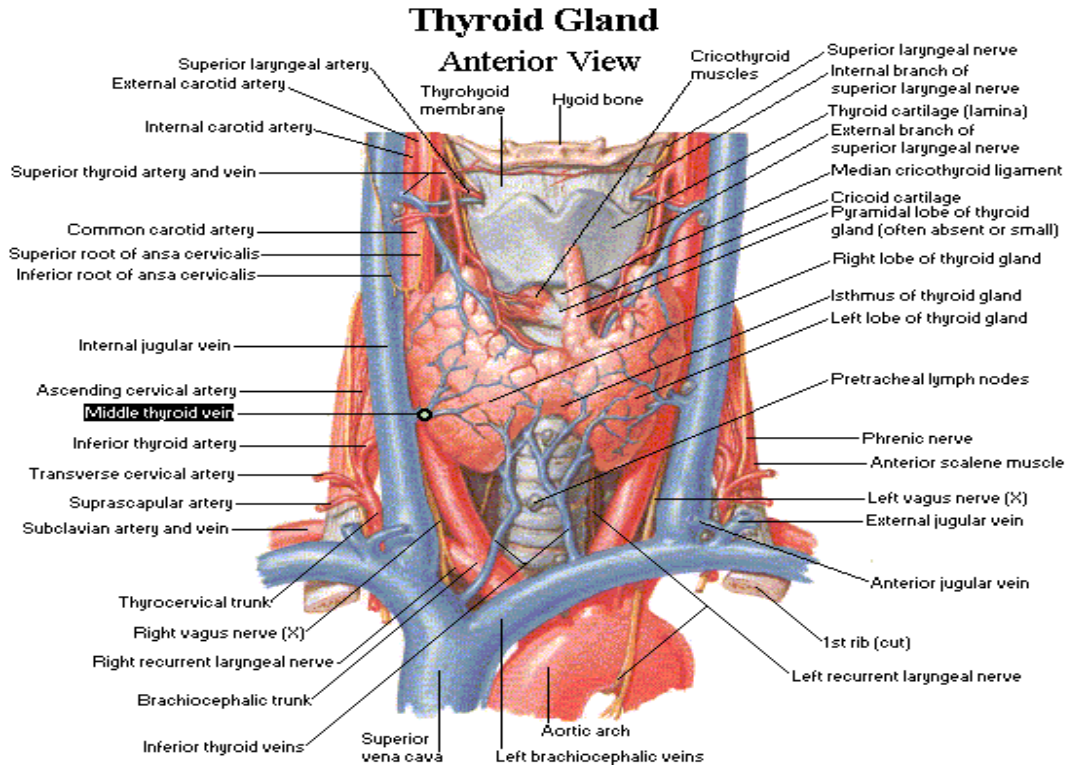
### ورید تیروئیدی تحتانی

از کنار تحتانی تنگه وریدهای تیروئید اینفریور از غده بیرون می روند (شکل ت ۳). در بعضی افراد لوب هرمی پیرامیدال از تنگه و یا اطراف آن ( بیشتر از سمت چپ ) بطرف استخوان هیوئید می رود. در بعضی افراد این هرم به دو یا سه بخش تقسیم می شود یک یا دو باند لیفی یا لیفی عضلانی fibromuscular موسوم به بالابرنده غده تیروئید Levator of the thyroide gland یا عضله بالا برنده غده تیروئید Musculus levator Glandula Thyroid از تنه استخوان هیوئید به تنگه یا لوب هرمی کشیده شده است. ممکن است در بالای لوب ها یا تنگه غده تیروئید فرعی وجود داشته باشد. ممکن است گره های فرعی nodules accessory یا کیست های cysts تیروئید در خط وسط یا در زبان پیدا شود .



تیروئید و سرطان

**عروق:** شریان تیروئید تحتانی از تنه شریان سپری گردنی thyrocervical بوده و شاخه تیروئید فوقانی از کاروتید خارجی extern است. این شریان به شاخه های قدامی میانی و خلفی تقسیم می شود. که باشاخه های شریان تیروئید تحتانی آناستوموز می گردند. در بعضی از افراد شریان تیروئید تنها thyroidea imma از شریان بازوئی سری brachiocephalic یا قوس آنورت جدا شده واز پائین غده به ان وارد می شود.

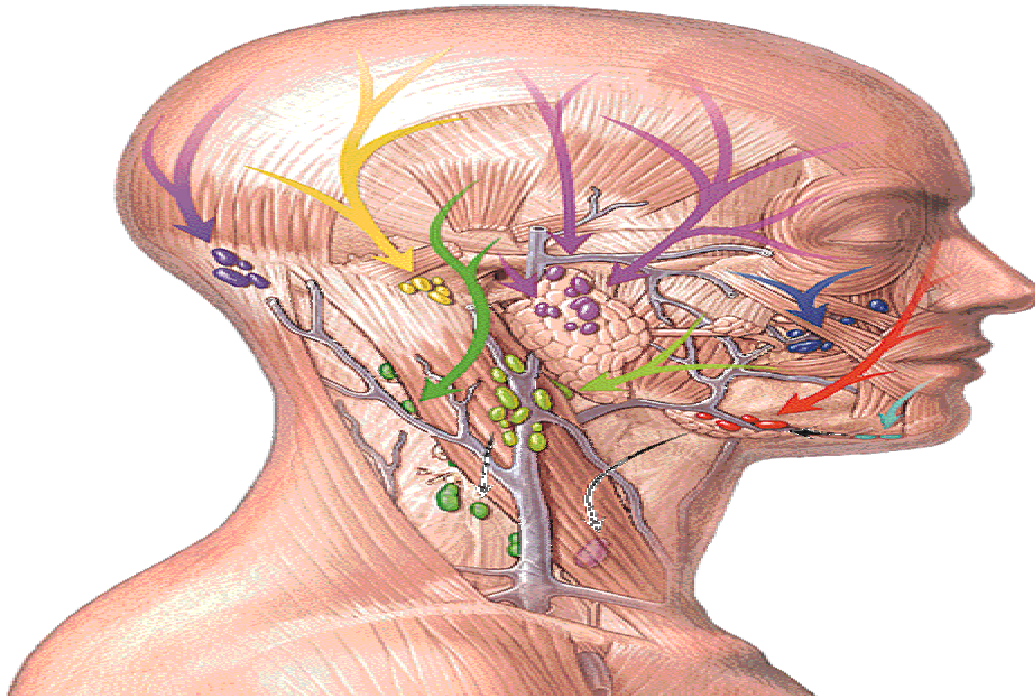


### عروق و مجاورات تیروئید

وریدهای غده از شبکه وریدی سطحی آن مشتق می شود. از این شبکه، وریدهای فوقانی و میانی تحتانی تیروئید منشاء می گیرد. وریدهای تیروئید فوقانی و میانی به ورید ژوگولار داخلی internal jugular ریخته و ورید تیروئید تحتانی به ورید براکیوسفالیک چپ می ریزد.

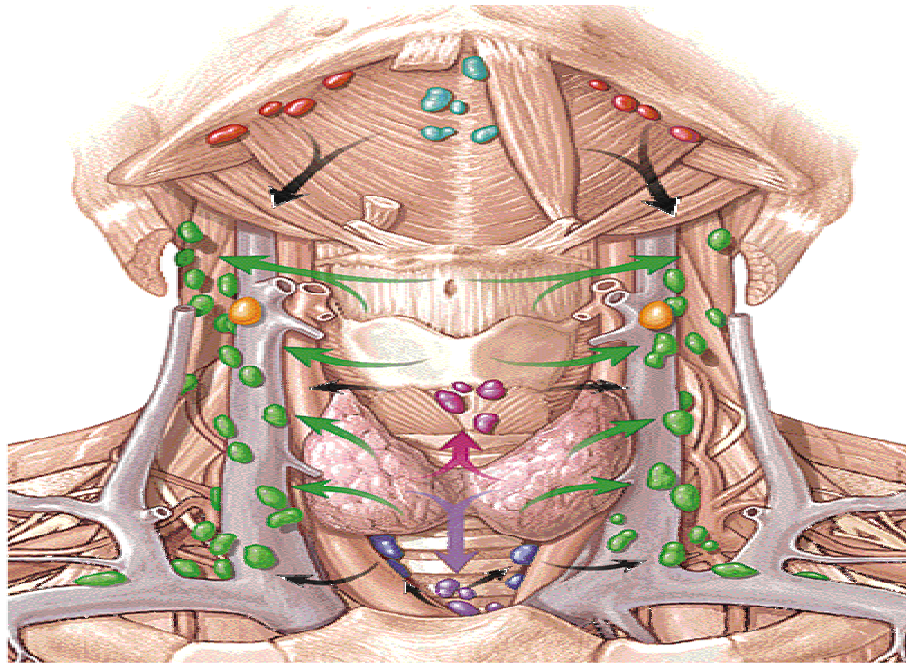






### مسیر لنف تیروئید در نمای لترال

در سمت چپ به مجرای سینه ای thoracic duct و در سمت راست به مجرای لنفاوی راست right lymphatic duct ملحق می شود.

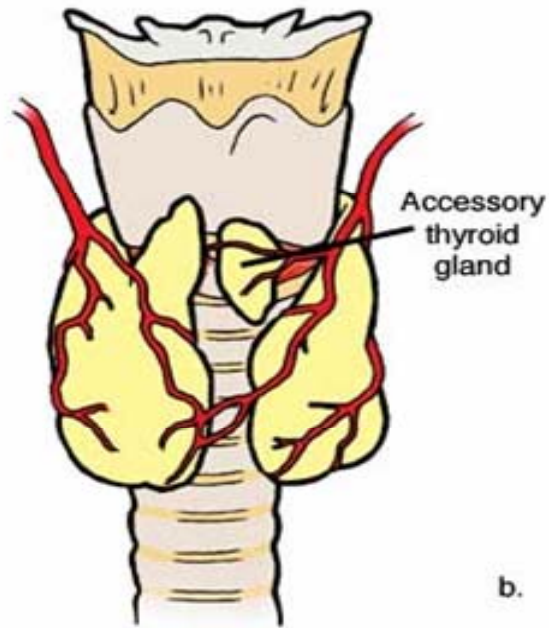


مسیر لنف تیروئید در نمای قدامی

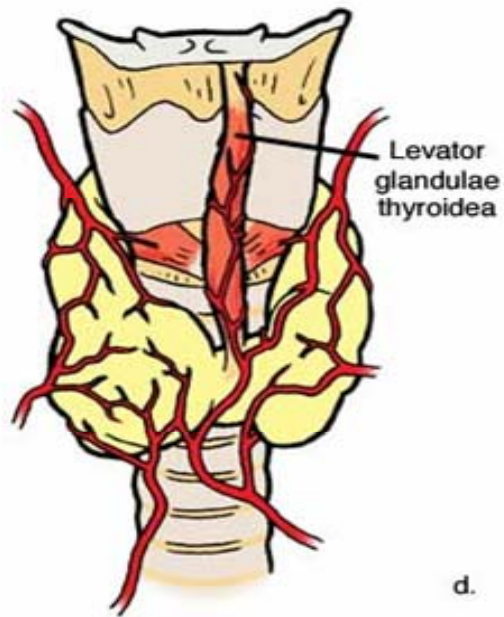


سرطان نودولر تیروئید

**اعصاب:** از گانگلیون های سمپاتیک فوقانی و میانی و تحتانی زنجیره سمپاتیک گردنی منشاء می گیرند. در بعضی از اطلس های آناتومی پاراسمپاتیک غده را از شاخه خارجی عصب حنجره ای فوقانی superior laryngeal nerve و سمپاتیک ان را از طریق نرون های پیرامون شریانها مربوطه نشان داده اند .



تیروئید فرعی



### تصویربرداری

ساده ترین اقدام تصویر برداری تشخیصی در تیروئید، انجام سونوگرافی است. زیرا روشی در دسترس، ارزان و سریع بوده و انجام آن راحت است و در این روش از تشعشعات یونیزان استفاده نمی شود. قدرت تفکیک سونوگرافی در ضایعات تیروئید بسیار مناسب است و تعداد ضایعات قابل کشف توسط سونوگرافی در تیروئید بیش از تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI)، توموگرافی کامپیوتری (CT) و یا اسکن رادیوایزوتوپ می باشد ولی محدودیت اصلی آن در عدم توانایی شناسایی بافت اکتوییک تیروئید، عدم امکان تعیین فعالیت Functional ندولهای تیروئید و همچنین عدم توانایی آن در شناسایی غدد لنفاوی گردنی است.



شکل ۴: تصویر سونوگرافی تیروئید طبیعی

در ارزیابی تصویری بافت، تیروئید طبیعی نمای یکنواختی داشته و غده تیروئید شامل دو لوب راست و چپ و ناحیه isthmic می باشد. ناحیه isthmus تیروئید دقیقاً در جلوی تراشه قرار گرفته و شریانهای کاروتید و وریدهای jugular داخلی در طرفین لوبهای راست و چپ تیروئید بصورت ساختمانهایی تقریباً مدور یا بیضوی شکل در مقطع عرضی دیده می شوند. ناحیه isthmus لوبهای راست و چپ را در قسمت تحتانی به یکدیگر متصل می نماید و گاهی اوقات لوب pyramidal به عنوان یک واریاسیون آناتومیک بصورت عمودی از isthmus بطرف بالا گسترش می یابد. لوبهای راست و چپ در سطح قدامی توسط عضلات strap و sternocleidomastoid پوشیده می شوند و ارتفاع هر لوب تیروئید طبیعی در بررسی سونوگرافیک، حداکثر در حدود ۵-۷ سانتیمتر بوده و قطر عرضی حداکثر تا ۲ سانتیمتر دارند.

مهمترین جایگاه استفاده از مواد رادیوایزوتوپ در تصویر برداری تیروئید، در تعیین فعالیت Functional بافت طبیعی تیروئید و ضایعات داخل آن است و در این روش از موادی مانند ایزوتوپ های ید، Technetium، تالیوم، گالیوم، ایندیوم و .... استفاده می شود.

در تصاویر CT بدلیل محتوای نسبتاً زیاد ید در تیروئید طبیعی، بافت آن بصورت یکنواختی دانسیته نسبتاً بالایی دارد و مخصوصاً پس از تزریق داخل وریدی ماده حاجب که حاوی ید است، enhancement شدید و یکنواختی در تمامی قسمت های بافت تیروئید رخ می دهد.

مهمترین مزیت CT تیروئید فراهم نمودن امکان جستجوی تمام نواحی گردن و مدیاستن از نظر بافت اکتوپیک (ناجای) تیروئید و یا غدد لنفاوی است و حتی ضایعات همزمان ولی غیرمرتبط را نیز در این نواحی نشان می دهد. نقش اساسی دیگر CT، در تعیین میزان گسترش ضایعات تیروئید به ساختمانها و ارگانهای مجاور تیروئید است. انجام MRI نیز مانند CT امکان ارزیابی تمام ساختمانهای گردنی و همچنین ناحیه مدیاستن را فراهم می نماید و در تعیین نحوه گسترش ضایعات بدخیم تیروئید به نسوج مجاور نیز دقت قابل توجهی دارد.

## بافت شناسی

تیروئید در اوایل دوران جنینی از انتهای سری آندودرم دستگاه گوارش بوجود می آید. وظیفه این غده تولید هورمونهای تیروکسین (T4) و تری یدوتیرونین (T3) می باشد که این هورمونها میزان متابولیسم بدن را افزایش می دهند. غده تیروئید که در گردن و در جلوی حنجره قرار گرفته است از ۲ لوب تشکیل می شود که توسط یک بخش باریک بنام تنگه (isthmus) به یکدیگر وصل می گردند.

بافت تیروئید از هزاران فولیکول تشکیل شده است که حاوی گوی هایی پوشیده از اپی تلیوم ساده می باشند که در داخل مجرای آنها یک ماده ژلاتینی بنام کلوئید (colloid) وجود دارد. در برش های بافتی سلولهای فولیکول دارای اشکال مختلف از سنگفرشی تا استوانه ای هستند و قطر فولیکول ها نیز بسیار متغیر می باشد. تیروئید توسط یک کپسول از بافت همبند شل پوشیده شده است که استتاله هایی بداخل پارانشیم غده می فرستد. همچنان که این دیواره ها کم کم نازک می شوند به تمام فولیکولها می رسند فولیکولها توسط بافت همبند ظریف و نامنظم که عمدتاً از الیاف رتیکولر تشکیل شده است از یکدیگر جدا می شوند. تیروئید یک عضو بسیار پر عروق بوده و دارای یک شبکه مویرگی و لنفی وسیع می باشد که فولیکولها را احاطه می نماید. سلولهای آندوتلیال این مویرگها همانند سایر غدد آندوکراین دارای منفذ می باشند. این ساختمان انتقال مولکولها میان سلولهای غده و مویرگهای خونی را تسهیل می کند.

عامل اصلی تنظیم وضعیت فیزیولوژیک و آناتومیک تیروئید، هورمونی بنام هورمون محرکه تیروئید (تیروتروپین) می باشد که توسط بخش قدامی غده هیپوفیز ترشح می گردد.

شکل فولیکولهای تیروئید بر اساس منطقه مورد مطالعه و میزان فعالیت غده متغیر می باشد. حتی در داخل یک غده نیز می توان فولیکولهای بزرگ پر از کلوئید را که دارای اپی تلیوم سنگفرشی یا مکعبی می باشند در کنار فولیکولهایی که اپیتلیوم استوانه ای

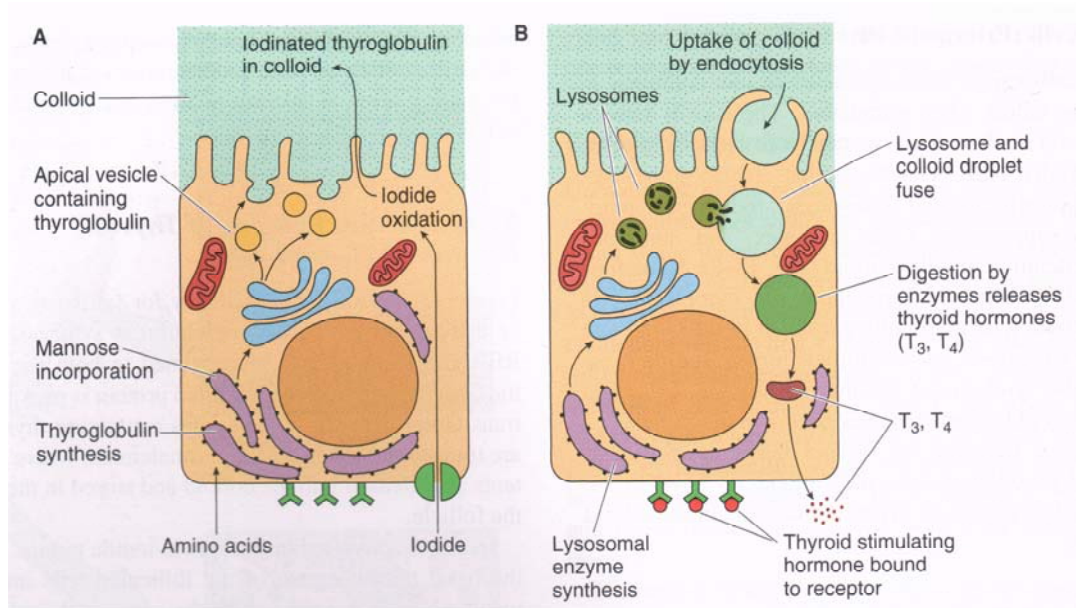


دارند مشاهده نمود. علیرغم تمامی این تفاوتها زمانی که تعداد متوسط فولیکولها دارای اپیتلیوم سنگفرشی باشند غده تیروئید کم کار تلقی می شود تیروتروپین ساخت هورمون تیروئیدی را که تحریک می کند ارتفاع اپی تلیوم فولیکولی را افزایش می دهد و مقدار کلئید و اندازه فولیکولها را کم می کند. غشای سلولی بخش قاعده ای سلولهای فولیکولی غنی از گیرنده های ویژه تیروتروپین است.

اپی تلیوم فولیکولهای تیروئید بر روی یک غشای قاعده ای قرار دارد. اپی تلیوم فولیکولی دارای کلیه ویژگی های سلولهای است که بطور همزمان تولید ترشح جذب و هضم پروتئینها را بعهده دارند. بخش قاعده ای این سلولها دارای شبکه آندوپلاسمیک خشن گسترده ای می باشد. هسته این سلولها معمولاً گرد بوده و در مرکز سلول قرار دارد بخش فوقانی این سلولها دارای دستگاه گلژی مشخص و گرانولهای ترشخی کوچک می باشد که دارای مشخصات مورفولوژیک کلئید موجود در فولیکولها می باشند. لیروزومهای فراوان به قطر ۰/۵ تا ۰/۶ میکرون و چند فاگوزوم بزرگ نیز در این ناحیه یافت می شوند غشای سلولی قطب فوقانی سلول دارای تعدادی میکروویلی نیز می باشد. میتوکندریها و حفرات شبکه آندوپلاسمیک خشن در سراسر سیتوپلاسم وجود دارند. یک نوع سلول دیگر بنام سلول پارافولیکولر یا سلول C نیز بعنوان بخشی از اپیتلیوم فولیکول یا بعنوان توده های سلولی جداگانه در میان فولیکولهای تیروئیدی، یافت می شود. سلولهای پارافولیکولر، بزرگتر از سلولهای فولیکولر تیروئید بوده و خاصیت رنگ پذیری کمتری نسبت به آنها دارند. این سلولها حاوی تعداد کمی شبکه آندوپلاسمیک خشن میتوکندریهای بلند و یک دستگاه گلژی بزرگ می باشند. برجسته ترین جنبه مورفولوژیک این سلولها وجود گرانولهای کوچک متعدد (به قطر ۱۰۰ تا ۱۸۰ نانومتر) می باشد که حاوی هورمون هستند. این سلولها عامل تولید و ترشح کلسی تونین (calcitonin) می باشند که اثر عمده آن کاهش کلسیم خون بکمک مهار جذب استخوانی (سلولهای استئوکلاست) آن می باشد. ترشح کلسی تونین با بالا رفتن غلظت کلسیم خون آغاز می گردد.

تیروئید تنها غده آندوکرین است که محصولات ترشخی آن در مقادیر زیاد در سلولهای آن ذخیره نمی گردند نکته جالب و غیر عادی در این مورد ذخیره هورمونها در کلئید خارج سلولی (به جای گرانولهای داخل سلولی) است. در انسان مایع کلئیدی حاوی ذخایر هورمونی می باشد که می توانند نیازهای فیزیولوژیک فرد را تا ۳ ماه برآورد سازند. مایع کلئید از یک گلیکوپروتئین (تیروگلوبولین) با وزن ملکولی بالا (۶۶۰۰۰۰) تشکیل شده است.

ترشح تیروتروپین با قرار گرفتن در معرض سرما نیز افزایش یافته و با حرارت و تحریکات استرس زا کاهش می یابد. پائین بودن مقدار ید در رژیم های غذایی ساخت هورمونهای تیروئیدی را دچار وقفه می کنند و منجر به هیپوتیروئیدی می شوند. افزایش سطح TSH باعث هیپروتروپی غده تیروئید و اختلالی به نام گواتر ناشی از کمبود ید (iodine deficiency goiter) می گردد که در برخی از مناطق جهان بوفور یافت می شود. (شکل ۴).



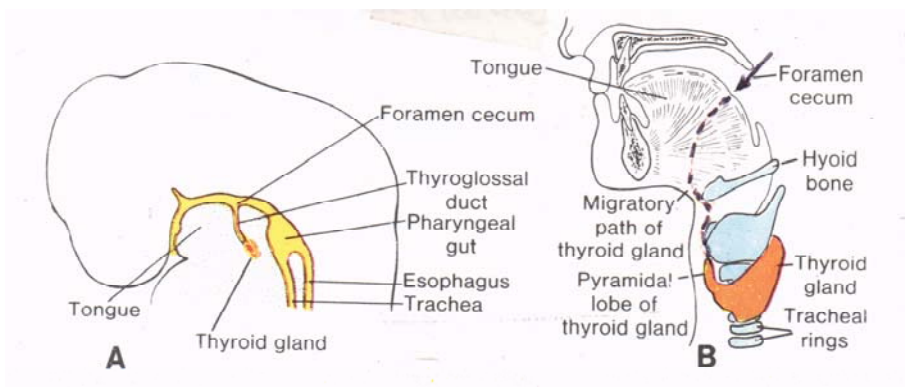
شکل ۴: تصویر شماتیک ساخت و ید دار شدن تیروگلوبولین (A)، و رها شدن هورمونهای تیروئید (B)

### جنین شناسی و تکامل

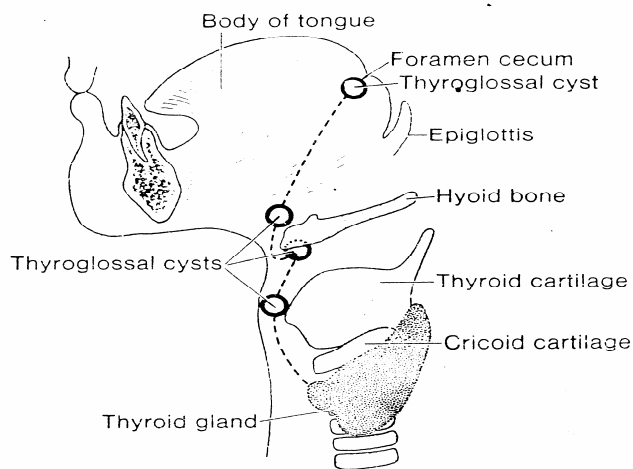
غده تیروئید از افزایش سلولهای آندودرمی کف حلق در ناحیه ای موسوم به سوراخ کور (Foramen Cecum) بوجود می آید ناحیه سوراخ کور حد فاصل دو تکمه یا برجستگی ایمپار (Impar) و کوپولا (Copula) می باشد که از مزودرم قوس های حلقی منشأ گرفته وسازنده زبان هستند. سپس بافت سازنده تیروئید از جلوی روده حلقی بصورت یک دیورتیکول که از دو لب تشکیل شده است به پائین می آید و در طی این مهاجرت غده ارتباط خود را با زبان بتوسط مجرای باریکی بنام مجرای تیروگلسال (Thyroglossal duct) حفظ می کند این مجرا بعداً تو پر شده وبطور طبیعی بایستی از بین برود. با رشد بیشتر غده تیروئید از جلوی استخوان لامی وغضروف حنجره به پائین می آید وبالاخره در مکان نهائی خود در بالا وجلوی تراشه در هفته هفتم قرار می گیرد در اینجا تیروئید شکل نهائی خود را که از یک تنگه ودو لب تشکیل شده است دارد. فعالیت ترشحی تیروئید از آخر ماه سوم (هفته ۱۲) شروع می شود.

در این زمان اولین فولیکولهای تیروئیدی حاوی ماده کلوئیدی که منشأ T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> می باشد مشاهده می گردند، به غیر از سلولهای فولیکولی سلولهای دیگری بنام سلولهای پارافولیکولی (یا سلولهای C تیروئید) که منشأ آنها از اجسام اولتیمو برانشیال (Ultimobranchial) میباشد وجود دارند که کلسی تونین ترشح می نماید. بقایای ناهنجار مجرای تیروگلسال بعد از تولد بصورت فیستول تیروگلسال (Thyroglossal Fistule) که معمولاً در خط وسط گردن قرار دارد وممکن ترشح داشته باشد ویا بصورت کیست تیروگلسال (Thyroglossal cysts) که محل آن اکثراً در خط وسط گردن در نزدیکی یا پائین بدنه استخوان لامی قرار دارد می باشد. (وجه افتراق فیستولها و کیست های تیروگلسال از موارد مشابه که مهمترین آنها فیستولها و کیست های حلقی یا برانشی است، در محل آنهاست. بقایای ناهنجار مجرای تیروگلسال در خط وسط وبقایای ناهنجار شکافهای حلقی که جزئی از سیستم حلقی یا برانشی می باشد در خط طرفی گردن ودر جلوی عضله استرنوکلاید وماستوئید دیده می شود)). (شکل ۵و۴)

بافت تیروئید سرگردان (Aberrant thyroid tissue) هم ممکن است در هر جایی در طول مسیر نزول تیروئید دیده شود ولی شایعترین محل قاعده زبان در عقب سوراخ کور می باشد، تمام اختلالات و بیماریهای تیروئید در این قسمت هم می تواند دیده شود. (شکل ۶A و ۶B).



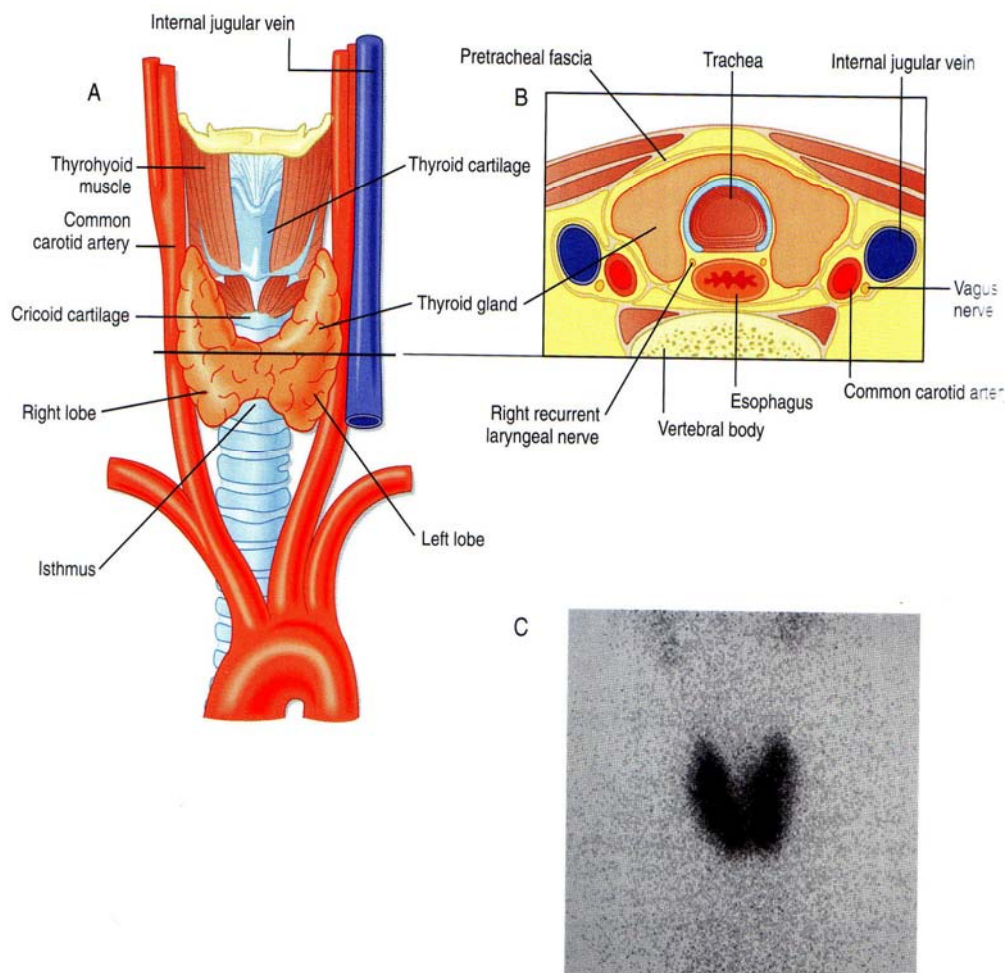
شکل ۴- A: تیروئید بدوی بصورت یک دیورتیکول اپی تلیالی آندودرمی در خط وسط حلق درست در قسمت دمی تکمه ایمپار بوجود می آید. B: وضعیت غده تیروئید در بالغین. خط شکسته نمایانگر راه پائین آمدن غده تیروئید می باشد.



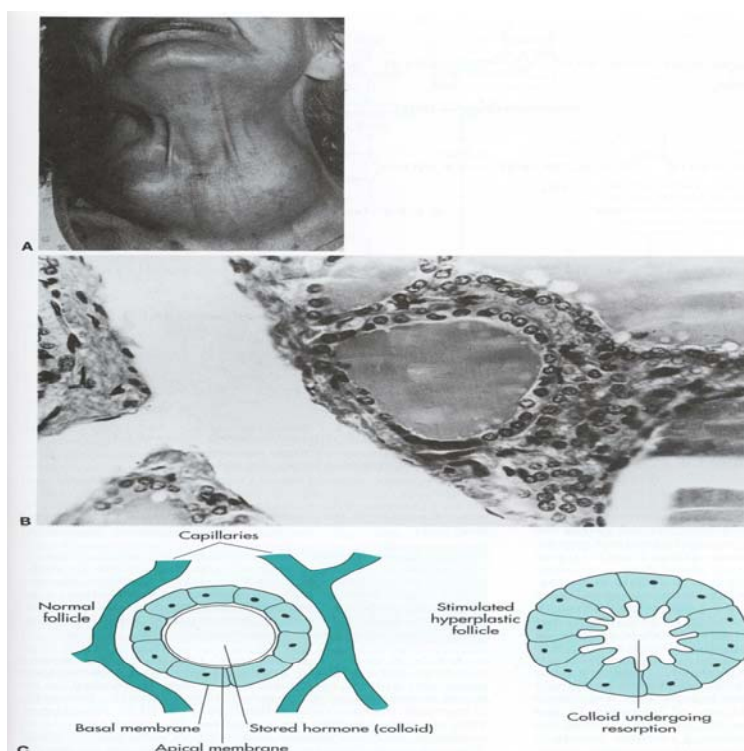
شکل ۵- ترسیم شمائی برای نشان دادن مکان کیست های تیروگلووسی. این کیستها که بیشتر در منطقه تیروئید دیده می شوند همیشه در نزدیک خط وسط قرار دارند.

### بیوشیمی و فیزیولوژی غده تیروئید

غده تیروئید محل تولید پروهورمون tetraiodothyronine (T<sub>4</sub>) و هورمون فعال triiodothyronine (T<sub>3</sub>) می باشد. ساخت T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> نیاز به ید دارد. مقادیر زیادی از T<sub>3</sub> از تبدیل T<sub>4</sub> محیطی به T<sub>3</sub> از طریق رسپتورهای داخل هسته ای که تنظیم کننده بیان ژن هستند حاصل می شود. T<sub>3</sub> برای رشد و توسعه مغز، اثرات گسترده روی متابولیسم و اعمال قلب و عروق بالغین دارد. مهمترین مأموریت غده تیروئید تنظیم متابولیسم بدن است، به علاوه برای رشد و توسعه بدن نقش کلیدی دارد. غده تیروئید در دوران جنینی از آندودرم ناحیه حلق بوجود می آید سپس به قسمت قدامی گردن آمده و روی نای قرار می گیرد. از هفته یازدهم تا دوازدهم دوران جنینی غدد تحت تأثیر ترشح TSH جنینی هورمونهای تیروئیدی را می سازند. هورمونهای تیروئیدی و TSH هر دو برای رشد و توسعه طبیعی سیستم اعصاب و اسکلتی در زندگی داخل رحمی ضروری هستند زیرا میزان ناچیزی از هورمونهای تیروئید مادر به جنین می رسد. غده تیروئید بالغین حدود ۲۰ گرم وزن دارد و از دو لب راست و چپ تشکیل شده است که در جهت قدامی جانبی نای قرار دارد. لبهای تیروئید بوسیله تنگه یا isthmus به یکدیگر متصل می شوند. خون فراوانی از Thyrocervical artery دریافت می کند و از طریق سه ورید فوقانی، میانی و تحتانی تیروئید خون آن خارج می شود. غده تیروئید از سیستم اعصاب اتونوم سمپاتیک که نقش وازوموتور و نه سکرتوموتور دارد عصب دهی می شود (شکل ۱) واحد عملکرد تیروئید فولیکول نامیده می شود که ساختمانهای کروی شکلی با قطر ۲۰۰ تا ۳۰۰ μm می باشد که از یک لایه سلولهای اپی تلیال تشکیل می شوند. سلولهای فولیکولی روی غشاء پایه قرار گرفته اند و از خارج توسط بستر مویرگی پر خونی احاطه می شوند. سلولهای مجاور دارای ارتباطات محکم tight junction در قسمتهای basal و apical می باشند. جهت apical سلولهای اپی تلیوم فولیکولی بطرف لومن قرار می گیرد. لومن فولیکول حاوی کلوئید است. در واقع هورمونها داخل فولیکولها ساخته شده و به شکل کلوئید ذخیره می شوند. کلوئید از تیروگلوبولین تشکیل می شود. تیروگلوبولین بوسیله سلولهای اپی تلیال ترشح شده و ید دار می شود. زمانی که غده غیرفعال است، فولیکولها بزرگ و سلولها مسطح هستند و مقدار کلوئید زیاد است ولی به هنگام فعالیت غده، سلولهای فولیکولی کوچک و columnar می شوند. از سلولهای تیروئید میکروویلیهایی بطرف کلوئید کشیده می شوند. سلولهای فولیکولی همچنین دارای شبکه رتیкулوم اندوپلاسمیک مشخص و تیروگلوبولین قابل رویت می باشند. (شکل ۲). غده تیروئید علاوه بر سلولهای فولیکولی سلول دیگری نیز تحت عنوان parafollicular cells (C cells) دارد که بصورت پراکنده در غده قرار دارند. این سلولها منبع ترشح هورمونی پلی پپتیدی به نام calcitonin می باشد



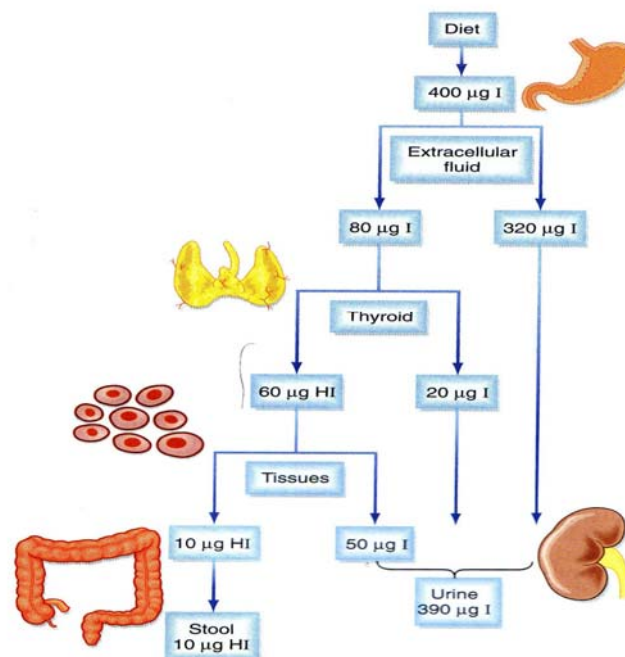
شکل ۱- موقعیت غده تیروئید



شکل ۲: نمای ماکروسکوپی و میکروسکوپی غده تیروئید

نقش غده تیروئید در بدن - تحریک مصرف اکسیژن ( $O_2$  consumption) در بیشتر سلولهای بدن، کمک به متابولیسم لیپید و کربوهیدرات، رشد نرمال و بلوغ همگی از اعمال غده تیروئید می باشد. علیرغم آنکه غده تیروئید برای حیات ضروری نیست ولی در صورت عدم وجود غده، تیروئید کاهش مقاومت به سرما، کاهش فعالیت های مغزی و بدنی، ایجاد عقب افتادگی ذهنی در بچه ها و کوتولگی حاصل می شود.

متابولیسم ید - از آنجاییکه ید ماده مهمی برای سنتز هورمونهای تیروئیدی می باشد تشریح ساخت هورمونهای تیروئید نیاز به درک چرخه ید در بدن دارد. ید خورده شده بصورت Iodine بوده که جهت جذب به شکل iodide درمی آید. بطور متوسط میزان ید مورد نیاز هر فرد  $400 \mu g$  می باشد ولی حداقل میزان ید مورد نیاز روزانه  $150 \mu g$  برای بالغین ،  $90 - 120 \mu g$  برای کودکان و  $200 \mu g$  برای خانمهای حامله می باشد. در شرایط پایدار و ثابت به همان میزان ید خورده شده ید دفع می گردد. تیروئید اورگان اصلی اخذ ید می باشد که از آن جهت ساخت هورمونها استفاده می کند. علاوه بر غده تیروئید غدد بزاقی ، غدد معدی ، غدد اشکی ، غدد پستان و choroid plexus ید را گرفته و تغلیظ می کنند. غده تیروئید حدود  $70 - 80 \mu g$  روزانه از گردش خون که دارای  $250 - 750 \mu g$  ید می باشد برمیدارد. مقدار کل ید غده تیروئید  $7500 \mu g$  می باشد که بصورت یدوتیرونین می باشد. در شرایط پایدار حدود  $1\%$  کل ید یا به عبارتی  $70 - 80 \mu g$  توسط غده تیروئید آزاد می شود. از این میزان  $75\%$  به عنوان هورمونهای تیروئیدی ترشح می شود و مابقی بصورت ید آزاد می ماند. نسبت بسیار بالایی (۱ : ۱۰۰) از ید به شکل هورمون ذخیره می شود تا فرد را از اثرات کمبود ید به مدت دو ماه حفظ کند. زمانیکه غلظت ید در سرم کاهش می یابد دفع کلیوی ید به نحو چشمگیری کاهش می یابد تا بدین ترتیب ید برای بدن حفظ شود. در اثر متابولیزاسیون  $T_4$  و  $T_3$  در کبد ید از آن آزاد شده و وارد ECF می شود. بعضی از مشتقات هورمونهای تیروئیدی به صفا ترشح شده و ید بعضی از آنها دوباره جذب می گردد (جریان خون انتروهپاتیک) و مقداری از ید نیز از طریق مدفوع دفع می گردد (شکل ۳).



شکل ۳- متابولیسم ید

تیروگلوبولین - T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> در کلوئید از ید دار شدن (Iodination) مولکولهای تیروزین تشکیل دهنده تیروگلوبولین ساخته می‌شوند. تیروگلوبولین دارای ۱۲۳ اسید آمینه تیروزین می‌باشد ولی تنها بین ۴ تا ۸ اسید آمینه در تشکیل هورمون دخیل هستند. تیروگلوبولین بوسیله سلولهای تیروئید ساخته شده و بوسیله آگزوسیتوز گرانولهای که حاوی پراکسیداز هستند از طریق غشاء apical به داخل فولیکول ترشح می‌شوند. لذا ساخت هورمون درگیر جابجایی پیش سازها از غشاء basal به apical می‌باشد. هورمونها تا زمان ترشح بصورت اتصال به تیروگلوبولین باقی می‌مانند. پس از ترشح، کلوئید توسط سلولهای تیروئید خورده شده، باندهای پپتیدی هیدرولیز گردیده، آنگاه T<sub>4</sub> و T<sub>3</sub> آزاد و به مویرگها ترشح می‌شوند. سلولهای تیروئید دارای اعمالی از قبیل جمع‌آوری و حمل ید، سنتز تیروگلوبولین و ترشح آن به کلوئید، برداشت هورمونهای تیروئید از تیروگلوبولین و ترشح آن به خون می‌باشند. تیروگلوبولین مانند کلوئید وارد گردش خون می‌شود. غلظت تیروگلوبولین در سرم قابل اندازه گیری است.

تشکیل و ترشح هورمونهای تیروئید - هورمونهای اساسی غده تیروئید شامل تیروکسین T<sub>4</sub> و تری ید و تیرونین T<sub>3</sub> می‌باشد. هر دو هورمون حاوی ید می‌باشند. میزان ناچیزی RT<sub>3</sub> یا T<sub>3</sub> معکوس و ترکیباتی دیگر نیز در خون وریدی تیروئید وجود دارد. T<sub>3</sub> از T<sub>4</sub> فاعلتر بوده و RT<sub>3</sub> غیرفعال است.

### ساخت هورمونهای تیروئیدی (Iodothyronines)

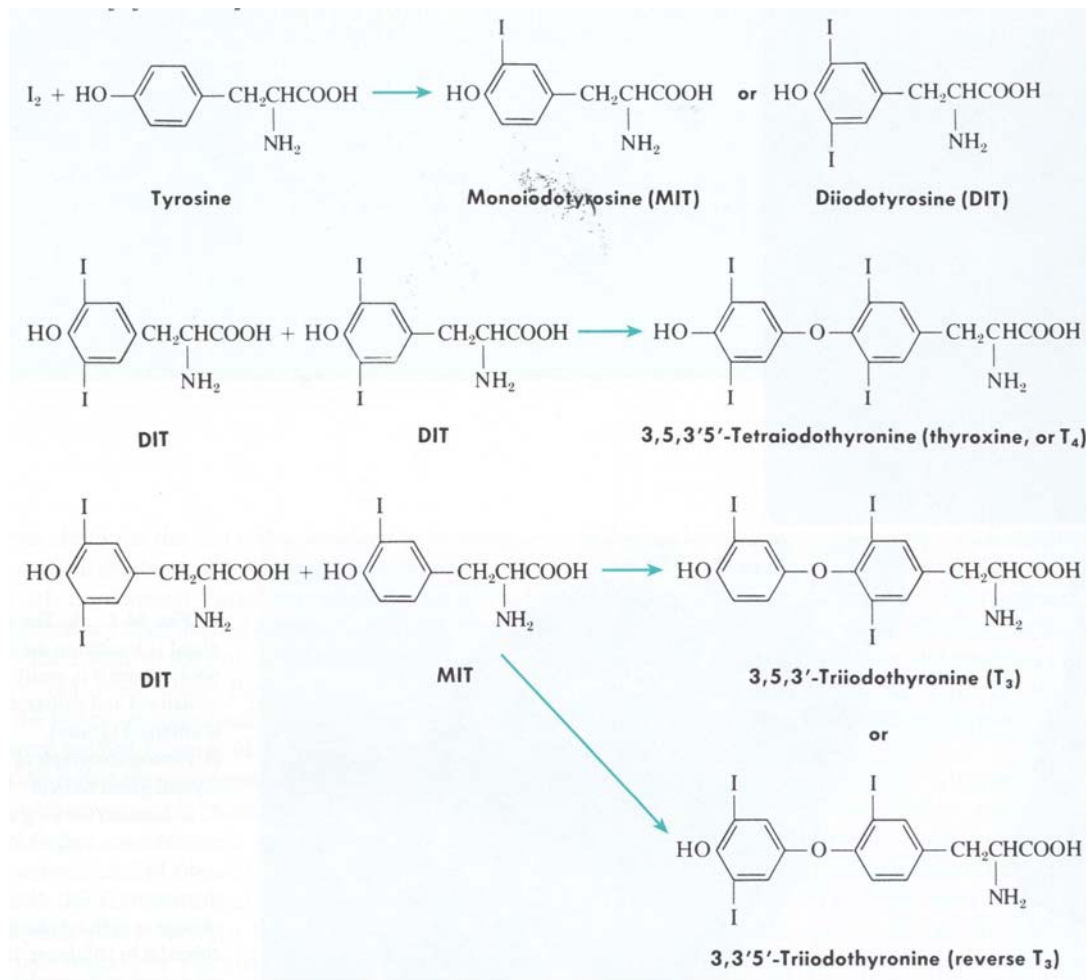
#### ۱- Iodide trapping یا به دام افتادن ید

ساخت هورمونهای تیروئید به دو پیش ساز نیاز دارد: ید و تیروگلوبولین. ساخت یدوتیرینها توسط آنزیمهای فولیکولی در نزدیکی غشاء apical سلولهای اپیتلیال صورت می‌گیرد. تیروئید از طریق انتقال فعال Iodide را از خون به کلوئید آورده و آنرا تغلیظ می‌کند. این مکانیسم تحت عنوان بدام افتادن ید نامیده می‌شود. این عمل را Iodide pump هم می‌نامند. فعالیت پمپ نوعی انتقال فعال ثانویه است. Na<sup>+</sup> و I<sup>-</sup> بصورت هم انتقالی وارد سلول تیروئید می‌شود آنگاه سدیم بوسیله پمپ Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase وارد فضای بینابینی می‌شود. سلول تیروئید نسبت فضای بینابینی و کلوئید ۵۰mv منفی تر است یعنی دارای پتانسیل استراحت -۵۰ mv است. ید علیه گرادیان الکتریکی وارد سلول می‌شود و سپس براساس گرادیان الکتریکی به کلوئید دیفوزیون می‌یابد. ید سریعاً در سلول اکسید شده و با تیروزین باند می‌شود. صرفنظر از میزان ید باند شده، نسبت ید تیروئید به ید پلاسما T/S ratio > 1 می‌باشد. در صورت استفاده از داروهایی مانند Propylthiouracil، ید در تیروئید تجمع یافته و T/S افزایش می‌یابد. Perchlorate و تعداد دیگری از آنیونها انتقال ید را بصورت مهار رقابتی کاهش می‌دهند. ید برای اعمال طبیعی تیروئید ضروری است و در صورت کاهش یا افزایش ید به عملکرد غده تیروئید لطمه وارد می‌شود.

#### ۲- اکسید شدن ید

ید داخل تیروئید اکسیده می‌شود یعنی از فرم Iodide به Iodine درمی‌آید سپس به دو تا سه جایگاه در مولکولهای تیروزین می‌چسبد. آنزیم مسئول این اعمال Thyroid peroxidase می‌باشد. مونویدوتیروزین MIT و دی یدوتیروزین DIT دو ماده ای است که حاصل اتصال ید به مولکولهای تیروزین می‌باشد. از ترکیب یک MIT با یک DIT، T<sub>3</sub> شکل می‌گیرد و جفت شدن دو DIT با یکدیگر، T<sub>4</sub> را می‌سازد. آنزیم پراکسیداز نیز در این پروسه دخالت دارد. از ترکیب یک MIT با یک DIT میزانی T<sub>3</sub> معکوس یا RT<sub>3</sub> نیز حاصل می‌گردد. میزان ترکیبات یددار در یک تیروئید سالم بدین شرح است. MIT=۲۳٪، DIT=۳۳٪، T<sub>3</sub>=۷٪، T<sub>4</sub>=۳۵٪، بسیار ناچیز RT<sub>3</sub>= (شکل ۴).





شکل ۴: مسیر ساخت هورمونهای تیروئیدی

ترشح هورمونهای تیروئیدی - سلولهای تیروئیدی لوکوئید را به روش اندوستوز می‌خورند و در لبه کولوئید حفره‌هایی تحت عنوان **Reabsorption Lacunae** ایجاد می‌نمایند. گلبولهای کولوئید به طرف لیزوزوم رفته و باندهای پپتیدی در اسیدهای آمینه تیروزین و تیروگلوبین توسط پروتئازهای لیزوزوم شکسته می‌شوند. T<sub>3</sub>، T<sub>4</sub>، MIT و DIT به سیتوپلاسم آزاد می‌شوند. تیروزین‌های یددار توسط آنزیم میکروزومال **Iodotyrosine deiodinase** ید خود را از دست می‌دهند این آنزیم به ید و تیروئینها حمله نمی‌کند لذا T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> وارد گردش خون می‌شوند. ید آزاد شده حاصل از **deiodination**. MIT و DIT دوباره توسط غده مصرف می‌شود. در نبود آنزیم میکروزومی یدوتیروزین دی‌یدویناز، MIT و DIT در ادرار ظاهر می‌شوند و علائم کمبود ید دیده می‌شود.

انتقال و متابولیسم هورمونهای تیروئید - میزان زیادی از هورمونهای T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> به پروتئینهای پلاسمایی باند هستند. میزان هورمون آزاد همواره با میزانی که به پروتئین اتصال دارد در تعادل می‌باشد. هورمون آزاد است که فعالیت فیزیولوژیک داشته و در مهار TSH درگیر می‌شود. بنظر می‌رسد عمل پروتئین‌های باند شونده حفظ ذخیره بزرگی از هورمون آزاد قابل دسترس باشد به علاوه از دسترسی بیش از حد سلول به هورمون جلوگیری می‌کند لذا موجب می‌شود توزیع یکنواختی در بافتها دیده شود. هورمونهای تیروئید به سه پروتئین آلبومین، پری‌آلبومین (Transthyretin) و Thyroxine – binding globulin (TBG) متصل می‌شود. از بین این سه پروتئین آلبومین بیشترین ظرفیت را جهت اتصال به T<sub>4</sub> دارد و TBG کمترین ظرفیت اتصال را دارد. میزان میل ترکیبی (affinity) پروتئینها نیز با یکدیگر متفاوت است به طوری که TBG

بیشترین میل ترکیبی و آلبومین و پری آلبومین کمترین تمایل را برای اتصال به  $T_4$  دارند. بصورت طبیعی ۹۹/۹۸ از  $T_4$  و ۸/۹۹ از  $T_3$  در پلاسما به پروتئینها باند هستند و مابقی هورمون آزاد است. نیمه عمر  $T_4$  معادل شش تا هفت روز و  $T_3$  کمتر از  $T_4$  است.  $RT_3$  نیز به TBG متصل می شود. افزایش پروتئینهای باند شونده باعث کاهش هورمونهای تیروئیدی می شود که البته موقت است زیرا کاهش آن موجب تحریک TSH می شود  $T_4$  در کبد و کلیه و بسیاری بافتهای دیگر بد خود را از دست می دهند در بالغین یک سوم  $T_4$  در گردش خون به

$T_3$  تبدیل می شود نتیجه آنکه تنها ۱۳٪ از  $T_3$  توسط تیروئید ترشح می شود و ۸۷٪ آن از  $T_4$  deiodination حاصل می شود. همچنین در مورد  $RT_3$  تنها ۵٪ آن توسط غده تیروئید ترشح می شود، ۹۵٪ آن از  $T_4$  deiodination بدست می آید. دو آنزیم  $5'$ -deiodinase و  $5$ -deiodinase در این واکنشها دخالت دارند.  $5'$ -DI در تبدیل  $T_4$  به  $T_3$  و  $5$ -DI در تبدیل  $T_4$  به  $RT_3$  دخالت دارد.  $T_3$  و  $RT_3$  خود به سایر ترکیبات دی ید و تیرونین تبدیل می شوند. در کبد  $T_4$  و  $T_3$  گونژوگه شده و به فرم سولفات و گلوکورونیده درمی آیند ترکیبات گونژوگه از طریق صفرا به روده وارد می شوند پس از هیدرولیز برخی توسط گردش خون انتروپاتیک دوباره جذب و برخی دیگر از طریق روده دفع می گردند. در دوران جنینی میزان زیادی  $RT_3$  و کمتر  $T_3$  تشکیل می شود و شیفت آن به میزان بالغین از هفته ششم پس از تولد صورت می گیرد. داروهایی که  $5'$ -DI را مهار می کنند سطح  $T_3$  را در پلاسما کاهش می دهند ولی به افزایش  $RT_3$  در خون افزایش می یابد. از آنجائیکه در ساختمان آنزیم  $5'$ -DI سلنیوم وجود دارد در صورت کمبود سلنیوم هم تولید  $T_3$  کاهش و  $RT_3$  افزایش می یابد. تعداد زیادی بیماریهای غیر تیروئیدی موجب دپرس  $5'$ -DI می شوند مانند سوختگی ها، تروما، سرطان پیشرفته، سیروز، Renal failure، سکت قلبی و تب، که در صورت بهبودی سبب م شود که میزان  $T_3$  به حد نرمال گردد. رژیم غذایی نیز روی تبدیل  $T_4$  به  $T_3$  اثر دارد. در شرایط Fasting میزان پلاسمایی  $T_3$  کاهش می یابد ولی  $RT_3$  بالا می رود ولی  $T_4$  تغییری نمی کند. اگر بی غذایی برای مدت طولانی ادامه یابد  $RT_3$  به حد طبیعی باز می گردد ولی  $T_3$  همچنان پائین می ماند، BMR کاهش می یابد و دفع کلیوی نیتروژن حاکی از کاهش شکسته شدن پروتئینها است. نقش  $T_3$  در این شرایط حفظ کالریها و پروتئین برای بدن می باشد. برعکس پرخوری  $T_3$  را افزایش و  $RT_3$  را کاهش می دهد.

اثرات فیزیولوژیک هورمونهای تیروئید - هورمونهای تیروئیدی اثرات گسترده ای روی تمام سلولها و بافتهای بدن دارد. عدم بالانس هورمونهای تیروئیدی عامل بیشترین بیماریهای رایج اندوکرینی است. هورمونهای تیروئیدی علاوه بر اعمال مستقیم زیاد همچنین نقش برجسته ای برای به اپتیم رساندن عملکرد هورمونها و نوروترانسمیترهای زیادی دارد. هورمونهای تیروئیدی روی رشد و development در پستانداران، تنظیم متابولیسم چربی، افزایش جذب روده ای کربوهیدراتها، و افزایش dissociation اکسیژن از هموگلوبین اثر دارند. هورمونهای تیروئیدی اثر خود را از طریق رسپتورهای داخل هسته انجام می دهند. بدینصورت که  $T_4$  و  $T_3$  با مکانیسم Carrier-mediated و طی پروسه ای وابسته به انرژی وارد سلول می شوند. این ترانسپورترها برای تروکسین اختصاصی تر از تری یدوتیرونین هستند. مطالعات اخیر نشان داده است که در اثر موتاسیون یکی از ترانسپورترهای هورمون تیروکسین و ایجاد نقص داخل سلولی هورمون و به دنبال آن افزایش  $T_3$  نوعی عقب افتادگی psychomotor retardation بوجود می آید. انتقال  $T_4$  به سلول به علت تولید  $T_3$  محدود می باشد و در نتیجه بیشتر  $T_4$  نه همه آن در داخل سلول به  $T_3$  و  $rT_3$  تبدیل می شود. بسیاری و نه همه اعمال  $T_3$  بواسطه اتصال به یکی از خانواده رسپتورهای غشایی هورمونهای تیروئید TR صورت می گیرد. خانواده TR متعلق به خانواده رسپتورهای هسته ای فاکتورهای ترانس کریپشنی هستند. در اکثر اعمال فیزیولوژیک هورمونهای تیروئیدی،  $T_3$  سریعتر و ۳ تا ۵ برابر قویتر از  $T_4$  عمل می نماید. این اثر می تواند ناشی از محکم نبودن اتصال  $T_3$  به پروتئینهای پلاسمایی و اتصال حریصانه به رسپتورهای هورمونی باشد.  $rT_3$  خنثی است و فعالیت فیزیولوژیک ندارد.

-اثرات قلبی - احتمالاً مهمترین عمل هورمونهای تیروئیدی از نظر کلینیکی اثر آنها روی فیزیولوژی قلب می باشد.

- $T_3$  با افزایش برون ده قلبی موجب رسیدن اکسیژن بیشتری به بافت می شود.

-ریت قلبی را در شرایط استراحت، حجم ضربه ای، سرعت و قدرت انقباضات قلب را نیز افزایش می دهد (positive chronotropic and inotropic effects) و زمان استراحت دیاستولی را کوتاه می کند (positive lusitropic effect).

- فشار خون سیستولیک بطور متوسط تقویت و فشار خون دیاستولیک کاهش می یابد.

-

هورمونهای تیروئیدی مقاومت عروق محیطی را با اتساع آرتریولهای محیطی کاهش داده ولی حجم کلی خون با فعالیت سیستم رنین آنژیوتانسین- آلدوسترون و بدنبال آن باز جذب توبولی سدیم افزایش می یابد.

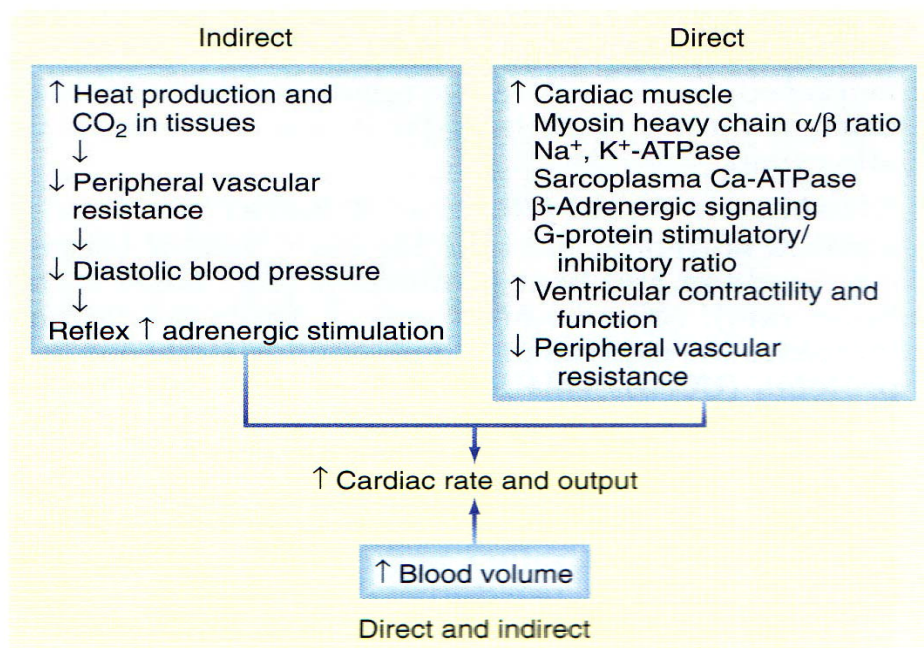
- اثرات **inotropic** هورمون  $T_3$  غیر مستقیم و حاصل پاسخ به کاتهکولامینها است.

- هورمونهای تیروئیدی **uptake** کلسیم را توسط میوسیتها افزایش داده و نیروی انقباض قلب را اعتلا می بخشد.

- هورمونهای تیروئیدی بیان **antiport  $Na^+ - Ca^{++}$**  را کاهش داده و موجب افزایش کلسیم داخل سلولهای عضلانی می شود.

- هورمونهای تیروئیدی با افزایش **ryanodine  $Ca^{++}$  channels** در رتیکولوم سارکوپلاسمیک ریلیز کلسیم را در خلال سیستول افزایش می دهد.

-  **$T_3$  , sarcoplasmic reticulum  $Ca^{++}$ -ATPase (SERCA)** را افزایش داده نتیجه آنکه جدا شدن کلسیم در حین دیاستول تسهیل شده و زمان استراحت کوتاه می شود (شکل ۶).



شکل ۶- اثرات قلبی عروقی هورمونهای تیروئید

- اثر روی متابولیسم پایه - هورمونهای تیروئید ریت پایه ی مصرف اکسیژن و تولید حرارت (به عنوان مثال ریت متابولیک پایه ) را افزایش می دهند.

- هورمونهای تیروئیدی بیان **uncoupling proteins (UCPs)** میتوکندریایی را در بافتها افزایش می دهد البته در این میان استثناءهایی وجود دارد مانند مغز ، گنادها و طحال.

- **Uptake** گلوکز و اسیدهای چرب و اکسیداسیون همانطور که لاکتات - گلوکز و اسیدهای چرب - تری گلیسرید بازیافت می شوند کلا افزایش می یابند.

- هورمونهای تیروئید به علت عدم تغییر مصرف اکسیژن حاصل از رژیم غذایی کیفیت استفاده از انرژی را در خلال ورزش تغییر نمی دهد.

\* تولید حرارت ( Thermogenesis ) به همراه استفاده از  $O_2$  تولید حرارت باید افزایش یابد. بنابراین تغییرات درجه حرارت بدن با نوسانات هورمونهای تیروئیدی موازی می باشد. البته راههای جبرانی دفع حرارت از طریق هورمونهای تیروئید نیز اعمال می گردد مانند افزایش در جریان خون، تعریق و تهویه. هیپرتیروئیدی سبب عدم تحمل به گرما و هیپوتیروئیدی موجب عدم تحمل به سرما می شود. افزایش استفاده از  $O_2$  بستگی به میزان مواد برای اکسیداسیون دارد.  $T_3$  بازجذب گلوکز را روده و همچنین turnover گلوکز (uptake گلوکز، اکسیداسیون ، و سنتز ) را افزایش می دهد. در بافت چربی با افزایش تعداد رسپتورهای  $\beta$  آدرنرژیک باعث القاء آنزیمهایی می شود که منجر به ساخت اسیدهای چرب ، استیل CO-A کربوکسیلاز ، و fatty acid synthase و افزایش لیپولیز می شود. هورمونهای تیروئیدی کلیرنس شیلومیکرونها را افزایش داده و بنابراین turnover یا چرخه چربی ( ریلیز اسیدهای چرب از بافت چربی و اکسیداسیون ) افزایش می یابد.

\* Turnover یا چرخه پروتئین هورمونهای تیروئیدی سبب آزاد شدن اسیدهای آمینه از عضله که ناشی از دگرده شدن پروتئین است و همچنین بمیزان کمتر ساخت پروتئین و تشکیل اوره می شود.  $T_3$  اثرات تحریکی اپی نفرین ، نوراپنفرین ، گلوکاگن، کورتیزول ، و هورمون رشد را روی گتو کونژونز ، لیپولیز، کتوژنز و پروتئولیز تقویت می کند. در مجموع هورمونهای تیروئیدی اکسیداسیون و ترشح کلسترول را بیش از ساخت آن افزایش می دهند. اثر خالص شامل کاهش میزان لیپوپروتئین کلسترول با دانسیته پایین می باشد.  $T_3$  دفع کلیوی نیتروژن را افزایش می دهد و اگر ورود غذا تغییر نکند به علت شکسته شدن ذخائر پروتئین و چربی ، وزن کاهش می یابد. در کودکان هیپوتیروئیدی دز کمی از هورمونهای تیروئیدی بالانس مثبت نیتروژن ایجاد می کند زیرا باعث تحریک رشد می شود. با افزایش ریت متابولیکی نیاز به ویتامین افزایش می یابد لذا امکان پیدایش سندرم کمبود ویتامین می رود. هورمونهای تیروئید برای تبدیل کاروتن به ویتامین A ضروری است لذا در هیپوتیروئیدی تجمع آن منجر به رنگ زرد پوست می شود. هورمونهای تیروئیدی روی متابولیسم رحم اثری ندارند ولی برای برقراری سیکلهای ماهیانه و باروری ضروری هستند.

-اثرات تنفسی- هورمونهای تیروئیدی مصرف  $O_2$  و تهیه آن را افزایش می دهد.  $T_3$  ریت تنفس را در شرایط استراحت ، میزان تهویه در دقیقه و پاسخهای تهویه ای را به هیپرکاپنه و هیپوکسی افزایش می دهد. این اعمال در حفظ طبیعی فشار اکسیژن آرتریولی  $P_{O_2}$  به هنگام افزایش مصرف اکسیژن و فشار  $P_{CO_2}$  بهنگام افزایش تولید  $CO_2$  نقش دارد. تعداد گلبولهای قرمز بدن با افزایش اریتروپوئین بوسیله کلیه افزایش یافته و در مجموع با افزایش ناچیز هماتوکریت ظرفیت حمل  $O_2$  نیز ارتقاء می یابد .

-اثر روی عضله اسکلتی - عملکرد نرمال عضلات اسکلتی به میزان معینی از هورمونهای تیروئید نیاز دارد که در ارتباط با تنظیم و ذخیره ی انرژی می باشد. بدن با افزایش  $T_3$  و  $T_4$  گلیکولیز و گلیکوژنولیز افزایش ، گلیکوژن و کره آتین فسفات کاهش می یابد. ناتوانی عضله در گرفتن کره آتین فسفریله منجر به افزایش دفع ادراری کره آتین می شود. افزایش  $T_3$  و  $T_4$  همچنین موجب ضعف عضلانی می شود که بخشی از آن به علت کاتابولیسم پروتئینها می باشد. کم کاری تیروئید هم با ضعف عضلانی، سختی و کرمپ همراه است.

-اثر روی سیستم اعصاب اتونومیک و عمل کاته کولامینها - از وجوه برجسته هورمونهای تیروئیدی اثر سینرژیک آنها با کاته کولامینها می باشد. بسیاری از اثرات سینرژیک آنها با کاته کولامینها عبارت است از: افزایش ریت متابولیکی، تولید حرارت ، ریت قلبی، فعالیت حرکتی و تحریک اعصاب مرکزی  $T_3$  . با افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک بعلت افزایش تعداد و میل ترکیبی affinity رسپتورهای  $\beta$  - آدرنرژیک در قلب تولید cAMP را افزایش می دهد حتی در درمان با  $T_4$  مسمومیت کاته کولامینی حاصل می شود که با محو اثر سمپاتیک و یا با استفاده از داروهایی مانند Propranolol می توان رسپتورهای  $\beta$  را بلوک نمود. Propranolol و داروهای  $\beta$  بلوکر به مقیاس وسیعی در درمان مشکلات تیروئیدی کاربرد دارد.

-اثر روی سیستم عصبی - هورمونهای تیروئیدی یک سری اعمال مهم روی زمان و سرعت development سیستم عصبی مرکزی دارند به عهده دارند. نقص هورمونهای تیروئید در دوران زندگی جنینی و ابتدای تولد رشد مغز، کورتکس مغز،

پرولیفراسیون اکسونها، انشعابات دندریتها، تولید سیناپس، میلین دار شدن و مهاجرت سلولی کاهش می یابد. آسیب مغزی غیر قابل برگشتی در نقصهای هورمونی شناخته نشده و بلافاصله درمان نشده پس از تولد، ایجاد می شود. آسیبهای ساختمانی شرح داده شده با غیر طبیعی های بیوشیمیایی نیز همراه است. کاهش میزان هورمونهای تیروئیدی موجب کاهش اندازه سلول، RNA میزان پروتئین، توبولین و پروتئینهای وابسته میکروتوبولی، محتویات پروتئین و لیپید میلین، تولید موضعی فاکتورهای رشد حیاتی و ریت ساخت پروتئین می شود. هورمونهای تیروئیدی همچنین موجب افزایش هوشیاری و بیداری، پاسخ به تحریکات مختلف، حس شنوایی، آگاهی از گرسنگی، حافظه و ظرفیت یادگیری می شوند. در مجموع حالات خلق و خوی طبیعی نیز بستگی به میزان هورمونهای تیروئیدی قابل دسترس دارد. بعلاوه سرعت و امپلیتود فلکسهای اعصاب محیطی و حرکت دستگاه گوارش در حضور هورمونهای تیروئیدی افزایش می یابد.

- اثر روی استخوانها، بافت سخت و پوست - هورمونهای تیروئیدی روی استخوانی شدن اندوکندریال، رشد طولی استخوان و بلوغ مراکز اپی فیزی استخوانها نقش دارند.  $T_3$  بلوغ و فعالیت کندریوسیتها در صفحات رشد را افزایش می دهد که بخشی با افزایش تولید و عملکرد فاکتور رشد موضعی می باشد. اگرچه هورمونهای تیروئیدی برای رشد طولی تا بعد از تولد مورد نیاز نمی باشند ولی برای بلوغ طبیعی مراکز رشد در استخوانهای جنین در حال توسعه ضروری است.  $T_3$  bone remodeling را در بالغین تحریک می کند. رشد دندانها و دندان درآوردن، سیکل نرمال رشد و بلوغ اپی درم، فولیکولهای مو و ناخن نیز به هورمونهای تیروئید وابسته است. جالب آنکه تخریب طبیعی این بافتها نیز بوسیله هورمونهای تیروئیدی تحریک می شود. از اینرو هرگونه تغییری اعم از کم یا زیاد بودن هورمون منجر به از دست دادن مو و تشکیل ناخنها غیر طبیعی می شود. هورمونهای تیروئیدی بافتهای زیر جلدی را نیز تغییر می دهند که این عمل با مهار ساخت و افزایش دگرده نمودن پلی ساکاریدها ( glycosaminoglycans و فیبرونکتین در بافت پیوندی خارج سلولی صورت می گیرد.

- اثر روی رشد و بلوغ - اساسی ترین اثر هورمونهای تیروئیدی افزایش رشد و بلوغ است. مقدار بسیار ناچیز ولی حیاتی از هورمون رشد از جفت عبور کرده و موجب فعال شدن محور جنینی تیروئید در میانه بارداری می شود. هورمونهای تیروئیدی برای رشد نرمال جهت توسعه نورولوژیک و تشکیل صحیح استخوانها در جنین بسیار مهم می باشند. رشد استخوانهای صورت و همخوانی سن با چهره نیز به عهده هورمونهای تیروئیدی می باشد. مقدار نا کافی هورمون در نوزاد سبب پیدایش cretinism می شود که همراه با عقب افتادگی غیر قابل برگشت و کوتولگی است. در بچه های هیپوتیروئیدی رشد استخوان نیز آهسته بوده و بسته شدن اپی فیز به تأخیر می افتد. در نبود هورمونهای تیروئیدی هورمون رشد هم ترشح نمی شود.

- اثر روی اندامهای تولید مثل و غدد درون ریز - هورمونهای تیروئیدی روی تنظیم سیستم تولید مثل در هر دو جنس نقش پریمیسیو مهمی در تنظیم اعمال تولید مثل دارند. توسعه سیکل نرمال فولیکولی تخمدانها اوولاسیون، بلوغ، اسپرماتوژنز و حفظ حاملگی سالم نیاز به رنج نرمال هورمون دارد، تحریک کبدی سنتز sex steroid-binding protein و تمایز سلولهای سرتولی قبل از بلوغ از اثرات  $T_3$  می باشد. هورمونهای تیروئیدی روی سایر سیستمهای اندوکرینی نیز اثر دارند از جمله افزایش تولید هیپوفیزی هورمون رشد و کاهش پرولاکتین می باشد. ترشح کورتیزول و کلیرنس متابولیک آن بوسیله هورمونهای تیروئیدی تحریک می شود. (میزان کورتیزول آزاد پلازما نرمال باقی می ماند). نسبت استروژن به آندروژن را در مردها افزایش داده (در هیپرتیروئیدیسم منجر به بزرگ شدن سینه ها می شود). کاهش تولید هورمونهای پاراتیروئید و ویتامین D یک اثر جبرانی بعلت تاثیر هورمون تیروئیدی روی جذب اسخوان می باشد. افزایش سائز کلیه، RPF، GFR، و ریت انتقال تعدادی از مواد بوسیله هورمونهای تیروئیدی افزایش می یابد.

تنظیم ترشح هورمونهای تیروئید - مهمترین تنظیم کننده عمل غده تیروئید و رشد آن محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی (TRH-TSH) می باشد. TSH تمام وجوه اعمال تیروئید را تحریک می کند. TSH روی اپی تلیوم تیروئید دارای عمل سریع، متوسط، و طولانی می باشد. ترشح TSH بوسیله گرما و استرس کاهش و توسط سرما افزایش می یابد. TSH موجب افزایش این اعمال می شود: Iodide binding، سنتز  $T_3$  و  $T_4$ ، سنتز ید و تیروزینها، ترشح تیروگلوبولین به کولوتید و اندوسیتوز کولوتید. هر زمان تحریک TSH طولانی بشود، تیروئید بطور محسوسی بزرگ می شود. آنرا goiter می گویند. دوپامین سوماتوستاتین و گلوکوکورتیکوئید TSH را مهار می کنند.

عوامل مختلفی سبب افزایش غلظت سرمی پروتئینهای حامل می شوند. در این موارد میزان توتال  $T_4$  و  $T_3$  افزایش یافته، اما میزان هورمون آزاد ثابت باقی می ماند به عنوان مثال در زنان حامله به علت اثر استروژن میزان TBG افزایش می یابد. در این شرایط چون سطح آزاد هورمونها طبیعی است علائمی دال بر پرکاری تیروئید مشاهده نمی شود. همچنین میزان TSH نیز طبیعی است چون در فرآیند باز خورد سطح آزاد هورمونها تأثیر گذار می باشد.

مصرف برخی داروها و همچنین بسیاری از بیماریهای غیر تیروئیدی از طریق کاهش تبدیل  $T_4$  به  $T_3$  موجب کاهش غلظت سری  $T_3$  می گردند. به عنوان مثال به دنبال مصرف یکی از داروهای درمان کننده نامنظمی ضربانات قلب به نام آمیدودارون و همچنین در شرایط ناشای طول کشیده از این طریق سطح  $T_3$  کاهش می یابد. به نظر در بیماریهای شدید غیر تیروئیدی و هم چنین در شرایط ناشای کاهش  $T_3$  و کاهش متابولیسم یک مکانیسم تطابقی به شمار می آید.

**TSH** با اتصال به گیرنده مربوطه بر روی سلولهای فولیکولر تیروئید تمامی مراحل سنتز هورمونهای تیروئید را تحریک می نماید. این گیرنده می تواند توسط اتصال عوامل محرک دیگری غیر از TSH نیز تحریک شود. در بیماری گریوز که یکی از شایعترین علل پرکاری تیروئید می باشد، آنتی بادیهای محرک تیروئید با اتصال به گیرنده TSH سبب تحریک سنتز هورمونهای تیروئید و افزایش غلظت این هورمونها در خون می شوند. وجود آنتی بادیهای محرک گیرنده TSH وجه مشخصه این بیماری می باشد. لذا این آنتی بادیها نقش TSH را در تحریک تیروئید تقلید می نمایند.

در اختلالاتی که با آسیب مستقیم به بافت تیروئید موجب کاهش تولید هورمونهای تیروئید (کم کاری اولیه تیروئیدی) می شوند. بر اثر کاهش  $T_4$  و  $T_3$  و طبعاً کاهش باز خورد منفی بر روی نواحی مرکزی، میزان TSH افزایش می یابد افزایش TSH آزمون مناسبی جهت تشخیص کم کاری اولیه تیروئید می باشد طبعاً در مواردی که تیروئید به هر علت دچار پرکاری می شود، بر اثر افزایش  $T_4$  و  $T_3$  و افزایش باز خورد منفی میزان TSH کاهش می یابد. لذا TSH کاهش یافته آزمون مناسبی جهت پرکاری تیروئید می باشد

# فصل چہارم

لوزالمعدہ

و

مفہیم جدید بیوشیمی انسولین

## فصل چهارم

### نگاهی به مطالب این فصل

- ۱- آناتومی و تصویربرداری
- ۲- بافت شناسی و تکامل
- ۳- ساخت و ترشح هورمونهای جزایر پانکراس
- ۴- اثرات متابولیک انسولين و گلوکاگن

### مفاهيم کلیدی Key Concepts

- ۱- پانکراس از دو بخش درون ریز و برون ریز تشکیل شده است. بهترین و دقیق ترین روش تصویربرداری تشخیصی پانکراس توموگرافی کامپوتری (CT) می باشد.
- ۲- جزایر لانگرهانس ارگانهای درون ریز کوچکی از پانکراس می باشند که هورمونهای مختلفی تولید می کنند این مناطق بصورت توده های گرد سلولی که در میان بافت برون ریز پانکراس قرار دارند دیده می شوند.
- ۳- سلولهای مترشح انسولين و گلوکاگن در بین قسمتهای اگزوکراین پانکراس به صورت جزایر کوچک منتشر هستند. جزایر پانکراسی از ۶۰٪ سلولهای  $\beta$  که منبع انسولين می باشد، ۲۵٪ سلولهای  $\alpha$  که منبع گلوکاگن است و باقیمانده از سلولهای D با ترشح سوماتوستاتین و سلولهای F با ترشح پلی پتید پانکراسی تشکیل شده اند.
- ۴- پانکراس از دو جوانه که از پوشش آندودرمی دوازدهه منشأ می گیرد بوجود می آید.
- ۵- چگونگی توزیع سلولهای  $\alpha$ ،  $\beta$  و  $\Delta$  در جزایر پانکراس امکان حضور برخی تنظیمات پاراکرینی را تقویت می کند.
- ۶- گلوکز پلازما اولین تنظیم کننده ترشح انسولين و گلوکاگن می باشد ولی جهت تنظیم انسولين باید به نقش اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و هورمونهای گوارشی نیز اشاره نمود.
- ۷- انسولين با اثرات آناتومیک روی متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین در سلولهای هدف موجب افزایش ذخائر این مواد می شود.
- ۸- گلوکاگن با اثرات کاتابولیک روی متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین بخصوص در کبد موجب کاهش ذخائر این مواد می شود.

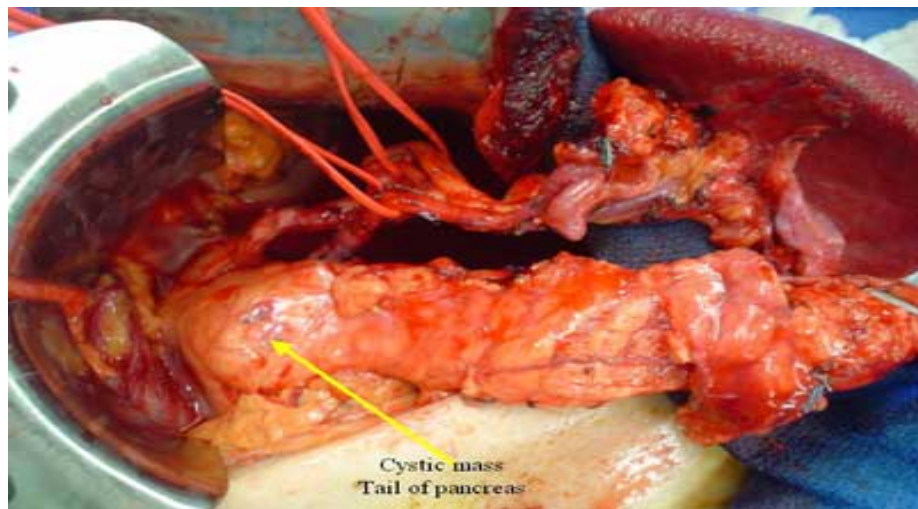


## آناتومی

### بادام شکم

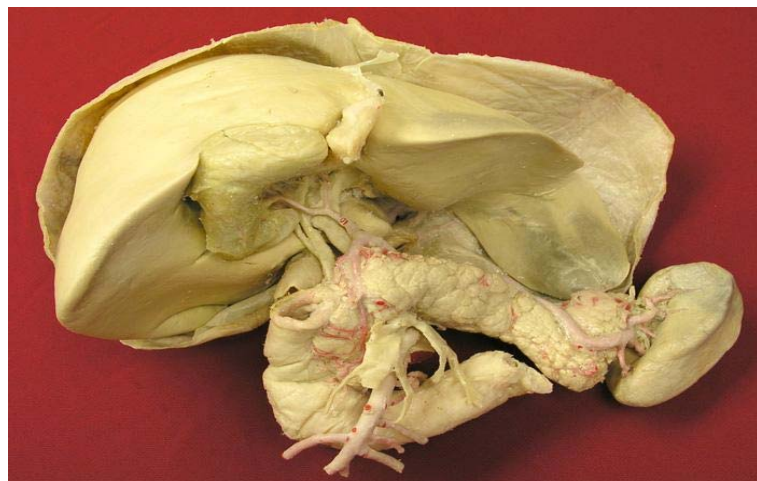
### Pancreas

**Pancreas** در زبان یونانی از دو کلمه **pan** یعنی همه و **creas** یعنی گوشت ترکیب شده است و در زبان انگلیسی به آن Sweetbread و در فارسی به آن خوش گوشت و در عربی به آن لوزالمعده یا البانکراس میگویند، رنگ این غده خاکستری متمایل به صورتی بوده و نسج آن نرم ولطیف و با ظاهری دانه دانه lobular می باشد . طول این عضو حدود ۱۵ - ۱۲ سانتیمتر است و تقریباً بطور افقی قرار دارد.



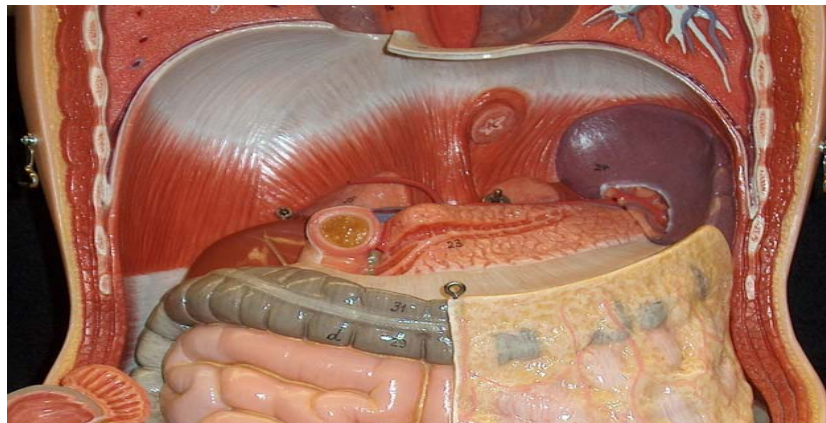
### پانکراس در نمای جراحی

محل استقرار پانکراس در جدار خلفی شکم بوده و از انحنای دوازدهه تا ناف طحال امتداد دارد و در این مسیر در پشت معده واقع شده است.



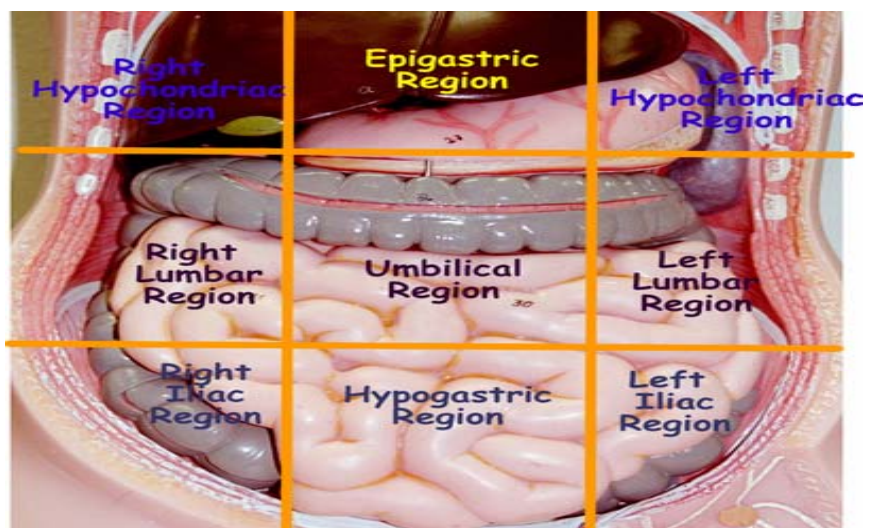
### پانکراس در حالت پلاستینیشن

انتهای پهن پانکراس در سمت راست بوده (انتهای دوازدهه ائی) و سر پانکراس نامیده می شود، این بخش توسط یک گردن باریک به تنه اتصال دارد و دم آن در انتهای چپ قرار گرفته است (انتهای طحالی).



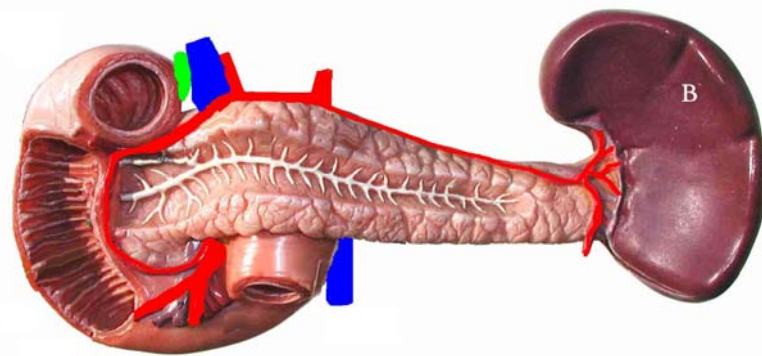
پانکراس در مولاژ پس از برداشتن معده

جایگاه این عضو حساس و در نواحی ۹ گانه جدار قدامی شکم lapara regions در ناحیه روشکمی region epigastric و زیرغضروفی چپ left hypochondriac می باشد.



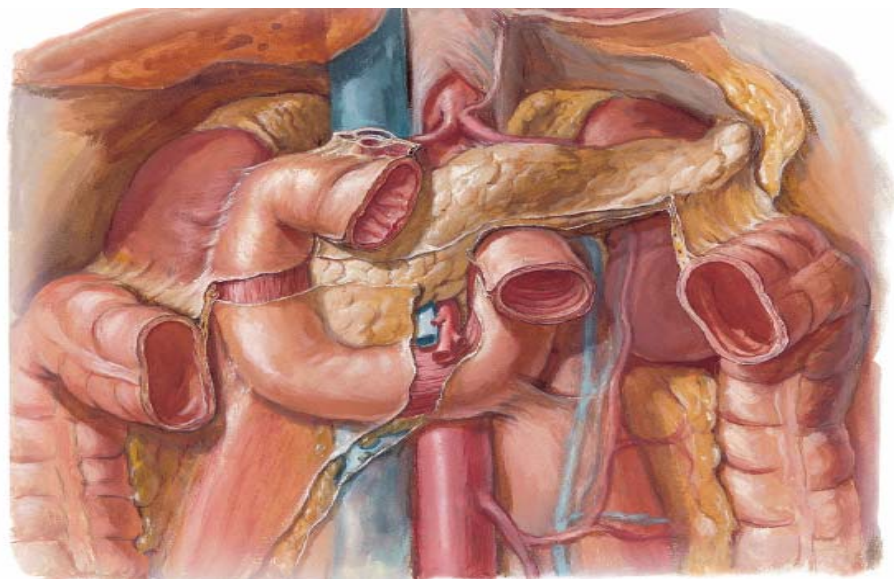
جایگاه پانکراس در پشت معده و در نواحی مربوطه

**سر پانکراس:** از جلو به عقب پهن شده و دور آن را دوازدهه گرفته است و ممکن است بخش کوچکی از سر غده در دیواره دوازدهه فرو رود. از بخش تحتانی و چپ سر پانکراس، یک زائده قلاب مانند بنام زائده قلابی uncinata process منشأ گرفته و از پشت عروق مزانتریک فوقانی به سمت چپ می رود.



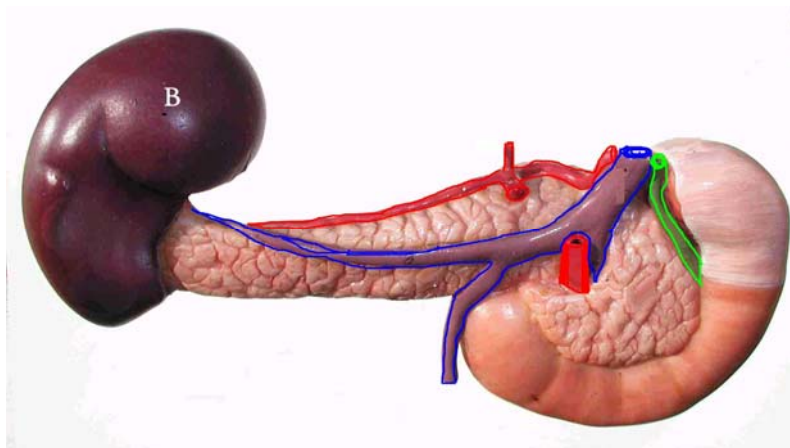
نمای قدامی پانکراس در مولاژ

سطح قدامی سر: این بخش توسط بند کولون عرضی transvers mesocolon به دو بخش فوقانی و تحتانی تقسیم می شود (سوپرا کولیک و اینفراکولیک) در بخش قدامی داخلی این سطح، گردن پانکراس واقع شده. در بین سر و گردن، ناودان شریان شکمی دوازدهه ائی groove artery gastroduodenal قرار دارد، سطح قدامی سر توسط بافت همبند از بند کولون عرضی جدا می شود، بخش اینفراکولیک سر پانکراس بوسیله صفاق لایه تحتانی مزو کولون عرضی پوشیده شده است و باروده تهی jejunum مجاورت دارد.



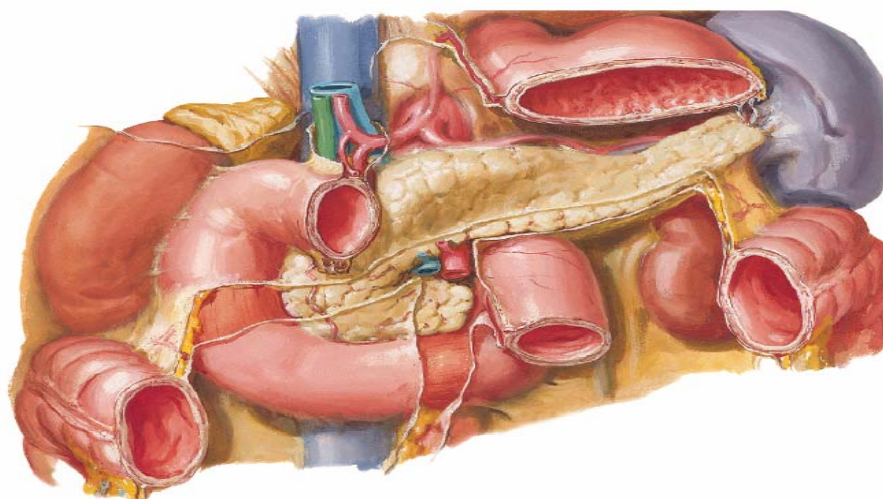
نمای قدامی سر پانکراس

سطح خلفی سر: این سطح با ورید اجوف فوقانی vena cava inferior و بخش انتهایی ورید کلیوی renal vein و ستون راست دیافراگم و مخزن مایع cisterna chili (مخزن پکه) مجاورت دارد، زائده قلبی سر پانکراس هم در جلوی آنورت قرار می گیرد و مجرای صفراوی chole duct در ناودانی در این سطح یا در نسج سر پانکراس قرار دارد.



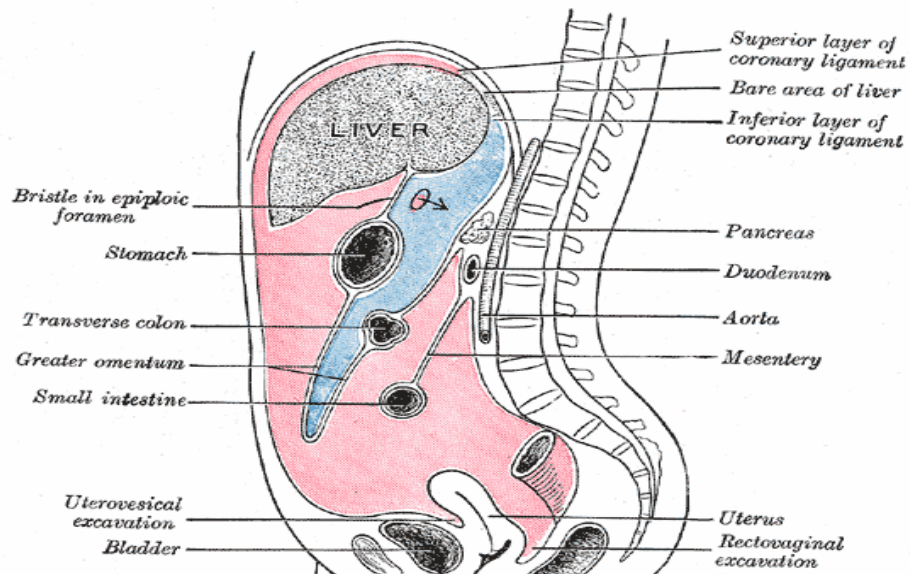
نمای خلفی پانکراس در مولاژ

گردن پانکراس : حدود دو سانت طول داشته و در مجاورت پیلور قرار دارد و در جلو از صفاق پوشیده است .  
تنه پانکراس: منشوری شکل است و سطوح قدامی خلفی و تحتانی دارد.

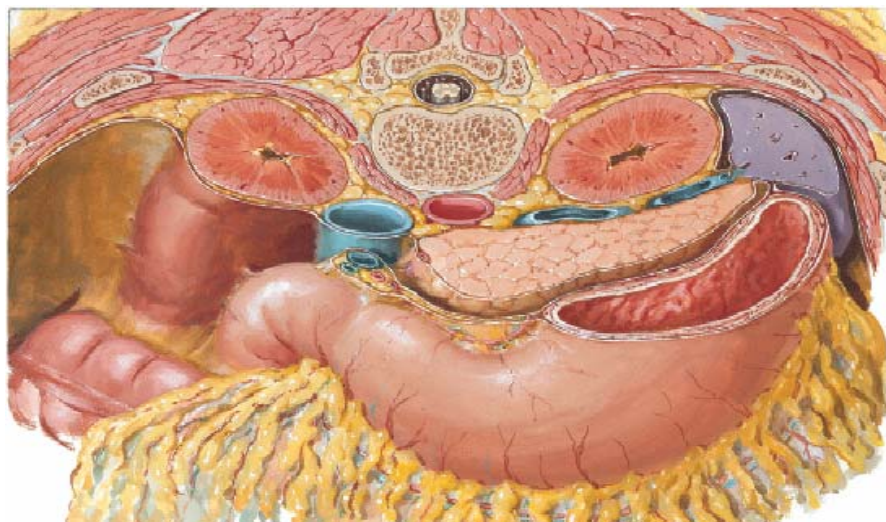


نمای قدامی پانکراس و صفاق آن

سطح قدامی تنه : از صفاق جدار خلفی کیسه چادرینه ها bursa omentalis پوشیده شده و از طریق فضای بورسای  
امنتالیس سطح خلفی معده جدا می باشد.

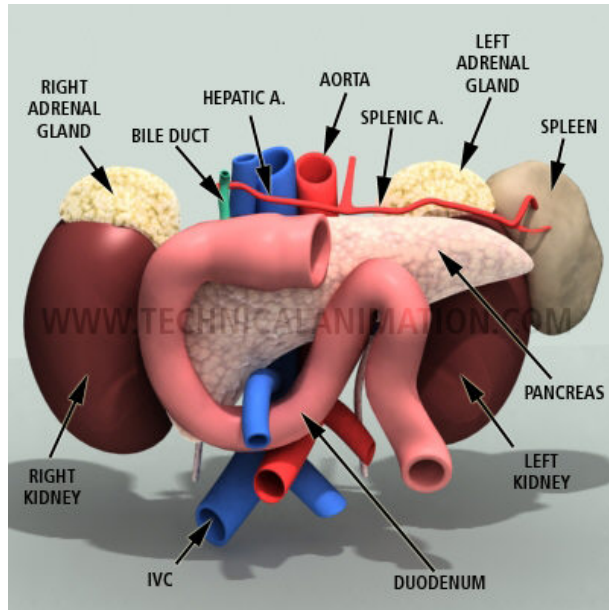


پانکراس در پشت بورس امتالیس در برش ساژیتال تنه



مجاورات پانکراس در بورس امتالیس

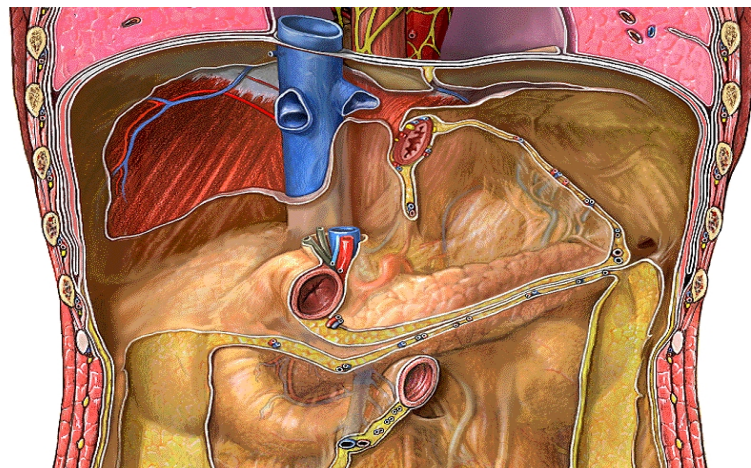
سطح خلفی تنه: فاقد صفاق است و در تماس با ائورت و مبداء شریان مزاتریک فوقانی است و با غده سورنال چپ و کلیه و عروق کلیوی چپ مخصوصاً ورید آن مجاورت دارد. همچنین با ورید طحال مجاورت نزدیک دارد.



مجاورات پانکراس در نمای قدامی

**سطح تحتانی تنه:** از صفاق پوشیده شده و با ژژنوم مجاورت دارد.  
**کنار فوقانی تنه:** در نزدیکی انحنای کوچک معده یک برآمدگی موسوم به برآمدگی چادرینه (امنتال توبروزیته omental tuberosity) دارد که با چادر کوچک (اومنوم مینور omentum minor) مجاورت دارد. در بالا با تنه شریان خورشیدی (شریان سولیاک coeliac artery) و شریان کبدی مشترک common hepatic و شریان طحالی lienal مجاورت دارد.

**کنار قدامی تنه:** به کنار خلفی مزوکولون عرضی اتصال دارد.

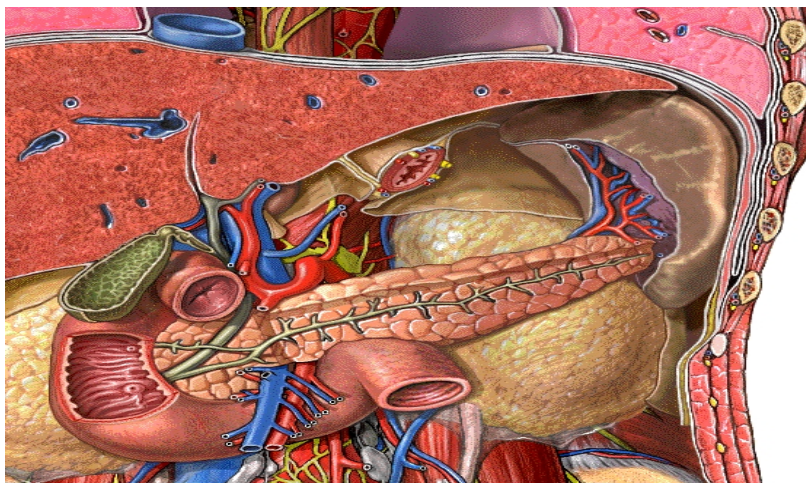


صفاق پانکراس و مزوکولون عرضی

**کنار تحتانی تنه:** از انتهای راست آن عروق مزانتریک فوقانی می گذرد.  
**دم پانکراس:** باریک است و معمولاً به بخش تحتانی سطح معدی طحال (gastric surface of spleen) می رسد. دم پانکراس معمولاً در بین دولایه صفاقی رباط طحالی کلیوی (لیگامان لینورنال lienorenal ligament) قرار دارد و عروق طحال از این ناحیه می گذرد.

مجرای پانکراس **pancreatic duct:** جهت مجرا به طور افقی از چپ به راست (از سر به دم) بوده و به سطح خلفی آن نزدیکتر است. این مجرا از اتحاد مجاری کوچک لوپکی (lobular ducts) در نزدیک دم شروع

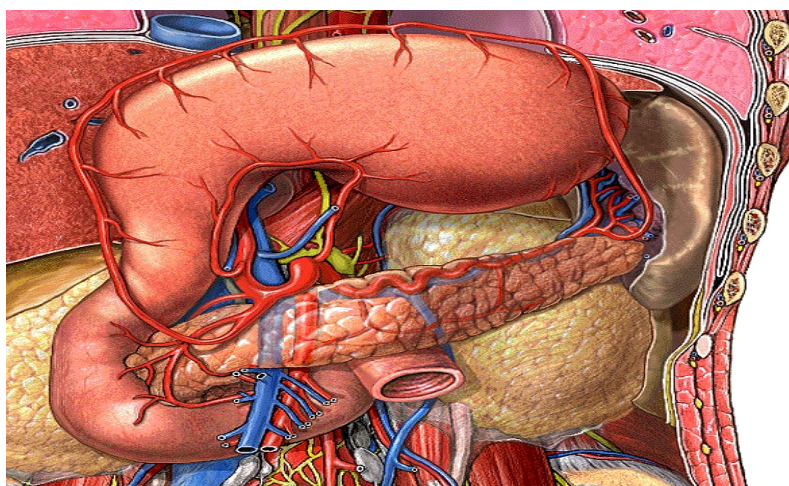
می شود که به طور عمودی به مجرای اصلی ملحق می شوند . مجرای پانکراس در سمت راست به مجرای صفاوی نزدیک شده و بطور مایل در نسج بخش دوم دوازدهه بان یکی شده و حباب کبدی لوزامعده ایی (آمپول هیپاتو پانکراتیک hepatopancreatic ampul) را می سازند که انتهای آن به برجستگی بزرگ دوازدهه ( دوئودنال پاپیلاری بزرگ greater duodenal papilla) باز می شود که ۸ - ۱۰ سانت از پیلور ( pylor ) فاصله دارند در بعضی افراد این مجاری جداگانه به دوازده باز می شوند. معمولاً مجرای پانکراتیک فرعی accessory وجود دارد که به برآمدگی کوچک دوازدهه lesser duodenal papilla سر باز می کند.



مجاری پانکراس

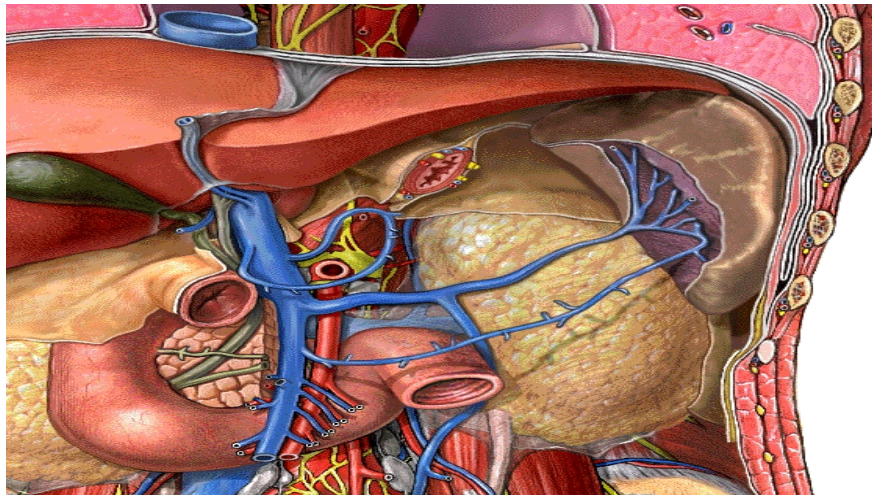
ممکن است سوراخ این مجرای فرعی باز نباشد و از طریق کانالهای ارتباطی به مجرای اصلی بریزد. بخش اندوکراین غده شامل جزایر لوزالمعده ( pancreas islets = islets of Langerhans ) است .

**سرخرگهای پانکراس** : شاخه های شریانی متعددی به پانکراس خون می رسانند ، این شاخه ها شامل شریان های زیر می باشند : شریان بادامی دوازدهه ائی بالائی superior pancreaticoduodenal (شاخه ائی از شریان معدی دوازدهه ائی gastrodeodenal) و شریان بادامی دوازدهه ائی تحتانی inferior pancreaticoduodenal (شاخه ائی از شریان بند روده ائی فوقانی inferior mesenteric ) ، باید توجه نمود که هر یک از دو شریان مذکور به دو شاخه قدامی و خلفی تقسیم می شوند ایت شاخه ها بیشتر به سر و تنه پانکراس خون میرسانند ، از شریان طحالی lienal شاخه شریانی بادامی بزرگ pancreatic magna جدا مگردد که شاخه های آن به سطح خلفی تنه و دم پانکراس وارد می شود .



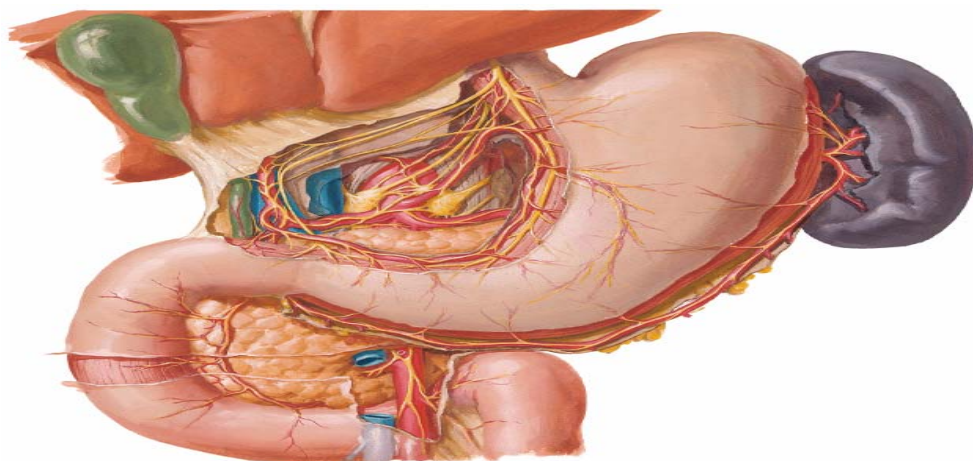
شریان های پانکراس

**وریدهای پانکراس:** بهای ورید های پانکراس عمدتا همراه و هم نام شاخه های شریانی بوده و به ورید های طحالی و مزانتریک تحتانی و مزانتریک فوقانی و سرانجام به ورید باب port می ریزند ورید.



### ورید های پانکراس

**اعصاب پانکراس:** از شبکه سلیاک بوده و از طریق همراهی با شریان ها وارد ان می شود . رشته های سمپاتیک و ابران پس عقده ای ( پوست گانگلیونیک post ganglionic ) بوده و رشته های آوران ، ناشناخته است . رشته های پاراسمپاتیک پانکراس از واگ است . رشته های محرکه ( وازوموتور vasomotor ) سمپاتیک بوده و رشته های سمپاتیک و پاراسمپاتیک پارانشیمال نیز از طریق جدار عروق به جزایر وارد می شوند. گانگلیونهای پاراسمپاتیک در بافت همبند بین بخشی Interloubar و درون بخشی intraloubar قرار دارد.



### شبکه سولیاک و اعصاب پانکراس



## روشهای تصویربرداری

تصویربرداری پانکراس در طی دهه اخیر کاملاً متحول شده و امروزه بهترین و دقیق ترین روش تصویربرداری تشخیصی پانکراس توموگرافی کامپیوتری (CT) از نوع multi-slice spiral CT می باشد. با این حال از روش های سونوگرافی (شکل ۱۵) و تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) نیز در این مورد استفاده می شود. در ارزیابی آناتومیک داخلی پانکراس، تعیین حدود پانکراس و تغییرات پاتولوژیک آن، بطور کلی CT بعنوان بهترین روش تصویر برداری شناخته می شود و تکنیکهای multi-slice spiral CT به بهترین نحو امکان تصویربرداری پانکراس را فراهم نموده اند.

سونوگرافی علیرغم آنکه مزایایی مانند عدم استفاده از اشعه یونیزان، ارزان، و قابل دسترس بودن را دارد، بدلیل عدم امکان تصویربرداری پانکراس در افراد چاق، محدودیت دارد و لذا در ارزیابی معمول پانکراس، تنها در درجه دوم اهمیت نسبت به CT قرار دارد. با این حال ترکیب سونوگرافی در دستگاههای اندوسکوپي (endosonography) قدرت تشخیص قابل ملاحظه ای در پانکراس دارد.

استفاده از MRI در ضایعات پانکراس عمدتاً مربوط به ضایعات غیرمعمول پانکراس و از جمله تومورهای اندوکراین پانکراس می باشد.

همچنین از تکنولوژی MRI برای تصویر برداری مجاری داخلی پانکراس نیز استفاده می شود که بنام MRCP(Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography) شناخته می شود.



شکل ۱۵: تصویر سونوگرافی پانکراس طبیعی

## بافت شناسی

جزایر لانگرهانس Islets of Langerhans ارگانهای درون ریز کوچکی از پانکراس می باشند که هورمونهای مختلفی تولید می کنند این مناطق بصورت توده های گرد سلولی که در میان بافت برون ریز پانکراس قرار دارند دیده می شوند اگر چه اغلب این جزایر بین ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرون قطر دارند و دارای چند صد سلول می باشند ولی جزایر کوچک سلولهای آندوکراین نیز در میان سلولهای اگزوکراین پانکراس یافت می شوند درانسان جزایر لانگرهانس پانکراس ممکن است متجاوز از یک میلیون باشند که تعداد این جزایر در دم پانکراس کمی بیشتر از سایر نواحی این غده می باشد. در مقاطع بافتی هر جزیره از سلولهای چند وجهی یا گردی که بصورت طناب هایی قرار گرفته و دارای خاصیت رنگ پذیری کمی می باشند تشکیل شده است. این طناب ها توسط یک شبکه از مویرگهای خونی از یکدیگر جدا می شوند. در مدل های بازسازی شده سه بعدی، جزایر لانگرهانس توده های فشرده مدوری از سلولهای اپی تلیال ترشحي هستند که یک شبکه لابیرنتی از مویرگهای خونی به درون آنها نفوذ کرده است. سلولهای آندوکراین و عروق خونی هر دو، توسط الیاف عصبی خود

مختار عصب دهی می شوند . کپسول ظریفی از الیاف ریتکولر هر یک از این جزایر را در بر می گیرد و آنرا از بافت آگزوکرین مجاور جدا می سازد.

رنگ آمیزی های معمول یا رنگ آمیزی با تری کروم امکان تشخیص اسیدوفیلها ( آلفا ) و بازوفیلها ( بتا ) را فراهم می کنند با استفاده از روش های ( immunohistochemistry ) ۴ نوع سلول به نامهای F, D, B, A در جزایر لانگرهانس شناسایی شده اند. جزئیات ساختمانی این سلولها مشابه سلولهای سازنده پلی پپتیدها است . در انسان سلولهای نوع A دارای گرانولهای منظم با یک هسته متراکم مرکزی می باشد . در اطراف این هسته ، یک ناحیه روشن و پس از آن غشای گرانول قرار دارد. سلولهای نوع B دارای گرانولهای نامنظم بوده و بخش مرکزی از کریستالهای نامنظم انسولین که با روی ترکیب شده اند ، تشکیل می گردد. تعداد این ۴ نوع سلول نسبت بیکدیگر در جزایر مختلف مقدار ثابتی نبوده و نسبت به محل مورد بررسی تفاوت چشمگیری دارند در جدول ۳ نوع ، تعداد و اعمال هورمونهای مترشحه بوسیله این جزایر بطور خلاصه نشان داده شده اند. به کمک میکروسکوپ نوری و الکترونی میتوان پایانه های عصبی را بر روی سلولهای این جزایر دید. پایانه های سمپاتیک و پاراسمپاتیک ، در ارتباط نزدیک با حدود ۱۰ درصد از سلولهای D, B, A دیده شده اند . احتمالاً ارتباطاتی از نوع شکافدار، تغییرات یونی حاصل از تخلیه نورونهای خودکار را به سلولهای دیگر منتقل می سازند . این اعصاب در واقع بخشی از سیستم کنترل انسولین و گلوکاگون می باشند.

## تکامل

پانکراس از دو جوانه که از پوشش آندودرمی دودنوم منشأ می گیرد بوجود می آید. جوانه پشتی درمزانتر پشتی قرار دارد و جوانه شکمی مجاور مجرای صفراوی است. با چرخش معده و سپس دودنوم جوانه شکمی در زیر و پشت جوانه پشتی قرار می گیرد. از یکی شدن پاراننشیم و مجاری داخلی هر جوانه ، پانکراس ساخته می شود (قسمت اعظم پانکراس از جوانه پشتی مشتق می شود) مجرای اصلی پانکراس یا ویرسونگ (Wirsung duct) از یکی شدن دو مجرای جوانه ها درست می شود که همراه مجرای صفراوی در محل پایلای ماژور به دودنوم می رسد گاهی اوقات یک مجرای فرعی بنام سانتورینی (Santorini duct) از مجرای جوانه پشتی هم ممکن است وجود داشته باشد که ترشحات خود را حدود دو سانتیمتر بالاتر از پایلای ماژور در محل پایلای مینور تخلیه می کند، پاراننشیم آندودرمی پانکراس شبکه ای از توبولها (مجاری اولیه) را میسازد. در مراحل اولیه جنینی آسینیها (acini) از سلولهای اطراف انتهای این توبولها تکامل می یابد، جزائر پانکراس (جزائر لانگرهانس یا islets of langerhans) از گروههای سلولی که از توبولها جدا شده و سپس ما بین آسینی ها قرار می گیرد تشکیل یافته است که در ماه سوم جنینی تکامل می یابند و در لابلای تمام پاراننشیم لوزالمعده پراکنده هستند. در ماه پنجم جنینی ترشحات اندوکرینی پانکراس بصورت انسولین آغاز می شود همچنین سلولهای مترشحه گلوکاگون و سوماتوستاتین هم از جنس پاراننشیم آندودرمی هستند. ترشحات آگزوینی پانکراس از هفته دوازدهم آغاز می شود (ترشحات گوارشی)

(جهت مطالعه بیشتر به میحث پانکراس در درسنانه گوارش مراجعه شود.)

## انسولین

انسولین شبیه بیشتر پروتئین های ترشچی بصورت یک ملکول پیشگام که پره پروانسولین نامیده می شود سنتز شده و پپتید پیامی (Signal Peptide) یا رهبر را حمل می نماید .وزن ملکولی پره پروانسولین 11500 است با ۱۱۰ اسید آمینه. در شبکه اندوپلاسمیک خشن پپتید پیامی توسط آنزیم پپتیداز حذف و پره پروانسولین تبدیل به پروانسولین می شود با

وزن ملکولی 9000. پروانسولین سپس به ناحیه سپس دستگاه گلژی منتقل می شود جایی که تبدیل می شود به انسولین وپیتید متصل کننده (C- پیتید) که متصل می نماید C انتهائی زنجیره B را به NA انتهائی زنجیره

**پروانسولین:** تشکیل شده است از یک زنجیر پلی پپتیدی منفرد با 86 اسید آمینه که شامل زنجیر های A و B ملکول انسولین است و نیز قطعه اتصالی با 35 اسید آمینه. آنزیم های تبدیل کننده (احتمالاً پروتازهای شبیه تریپسین و کر بوکسی پیتیداز B) دوجفت از اسید های آمینه بازی (سه آرژینین و یک لیزین) را از ملکول پروانسولین حذف می نمایند (شکل ۱) نتیجه ملکول انسولین است با 51 اسید آمینه و پیتید C با 31 اسید آمینه.

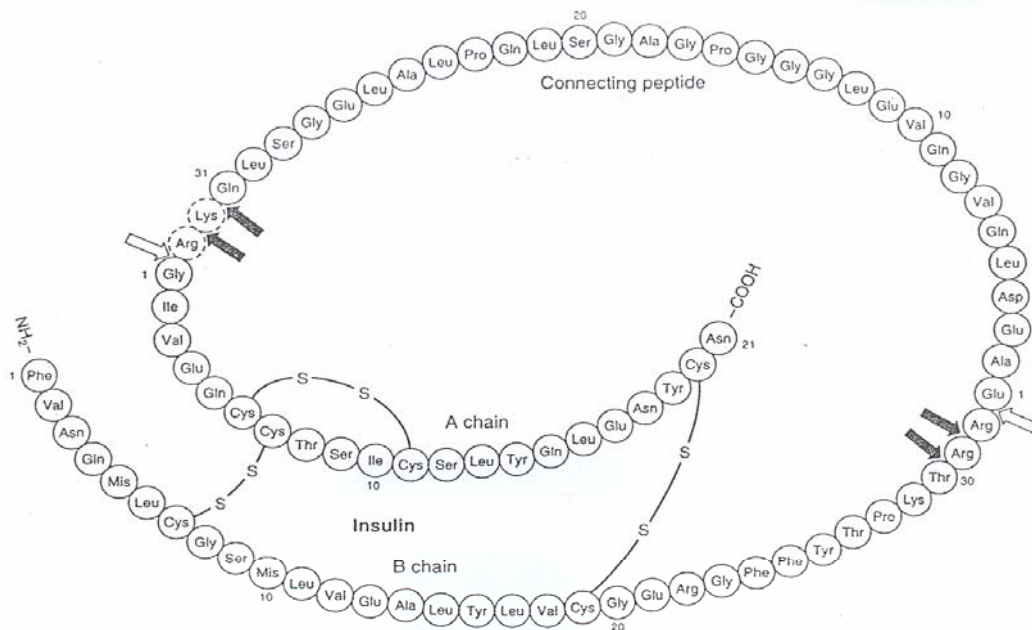
**پیتید C:** دارای 31 اسید آمینه است با وزن ملکول 3000 و در طی تشکیل انسولین از پروانسولین حاصل می شود. دارای فعالیت بیولوژیک نیست. از سلول های B آزاد می شود بمقدار معادل مولی انسولین .

**انسولین:** یک پروتئینی است با 51 اسید آمینه و حاوی دوزنجیر است: زنجیر A با 21 اسید آمینه و زنجیر B با 30 اسید آمینه. زنجیرها توسط دو پیوند دی سولفیدی بهم متصل شده اند. یک پل دی سولفیدی داخل زنجیری نیز در زنجیر A وجود دارد. وزن ملکولی انسولین 5808 است. انسولین انسانی بطور جزئی اختلاف دارد با انسولین پستاندارانی که جهت معالجه مورد استفاده قرار می گیرند. انسولین خوک با انسان مختلف است توسط یک اسید آمینه و آلانین جانشین تریونین شده است در کر بوکسیل انتهائی زنجیر B. انسولین گاوی درسه اسید آمینه با انسولین انسانی مختلف است. انسولین داخلی دارای نیمه عمر گردش 3-5 دقیقه دارد. کاتابولیسم آن عمدتاً توسط انسولیناز در کبد، کلیه و جفت صورت می گیرد. تقریباً 50% انسولین در هر دوره عبور از کبد حذف می شود.

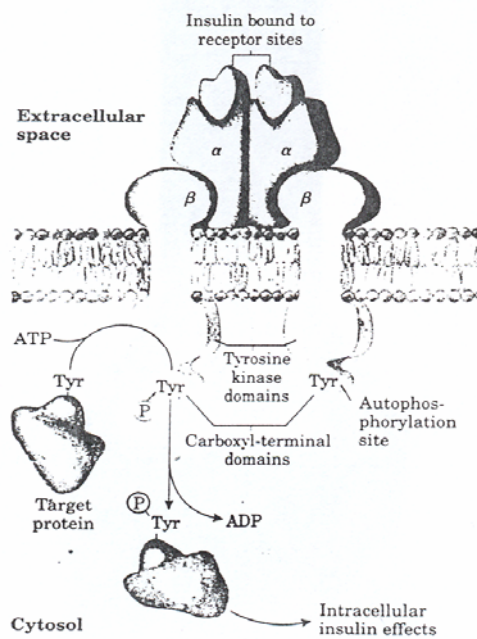
منومر انسولین شکل فعال است که متصل به گیرنده سلول هدف می شود، با این حال انسولین در محلول بخودی خود تشکیل دیمر را می دهد که خود آنها نیز تشکیل هگزامر را می دهند سطحی که تشکیل هگزامر را می دهد همچنین سطحی است که متصل به گیرنده انسولین در سلول هدف می شود و بنابراین انسولین هگزامر غیر فعال است. انسولین آزاد شده از پانکراس منومر بوده و در بافت هدف سریع عمل می نماید. با این حال هنگامیکه انسولین بطور تزریقی در افراد دیابتی بکار برده می شود، انسولین هگزامر باآرامی تجزیه می شود و سطح گلوکز خون بیمار باآرامی پائین می آید. درسال 1980 G.Dodson توسط مهندسی ژنتیک و تکنولوژی DNA نو ترکیبی تولید انسولین را نمودند با اسپار تات بجای پرولین در حد فاصل محل اتصال دوزیر واحد مجاور. بار منفی اسپار تات زنجیر جانبی ایجاد دفع الکترواستاتیکی را بین زیر واحدهای نماید وثابت تجزرا را برای تعادل منومر هگزامر افزایش می دهد. تزریق این انسولین موتانت یافته به حیوانات آزمایشی تولید کاهش سریع تر گلوکز خون را می نمایند تا انسولین معمولی. در یک شکل آنالوگ واحدهای پرولیل و لیزیل در موقعیت های 28 و 29 بر روی زنجیر B معکوس می شوند و این آنالوگ Lisproinsulin نامیده می شود. ظرفیت این آنالوگ جهت تشکیل هگزامر کاهش می یابد .

**گیرنده انسولین:** گیرنده انسولین از یک زنجیر پلی پپتیدی منفرد مشتق می شود که محصول ژنی می باشد که بر روی بازوی کوتاه کروموزم 19 قرار دارد. پرورسپتور تحت تغییرات پس از ترجمه قرار می گیرد که شامل گلیکوژیله شدن و پروتئولیزه شدن است. محصول شکستن پروتئولتیک زیر واحدهای  $\alpha$  و  $\beta$  می باشد که تجمع می نمایند بداخل کمپلکس تترامر ( $\alpha_2 \beta_2$ )

زیر واحد ها بهم متصل هستند هم توسط اتصال دی سولفیدی وهم اتصالات غیر کووالانسی . گیرنده هتر و تترامر در غشاء سلول قرار می گیرد با زیر واحد  $\alpha$  که بطرف فضای خارج سلولی است و زیر واحد  $\beta$  در بطرف فضای سیتوسول سلولی قرار دارد. زیر واحد  $\alpha$  دارای ناحیه اتصالی برای انسولین است. قسمت داخل سلولی زیر واحد  $\beta$  دارای فعالیت پروتئین تیروزین کینازی اختصاصی است. فعالیت تیروزین کینازی آغاز می شود توسط اتصال انسولین به زیر واحد  $\alpha$  و منجر به اتوفسفریله شدن زیر واحد  $\beta$  می شود (شکل ۲). پروتئینهای دیگر هدف فسفوریلاسیون هستند توسط تیروزین کینازی زیر واحد  $\beta$  فعال شده. یکی از پروتئین های کلیدی که توسط گیرنده انسولین فسفوریله می شود سوبسترای ۱- گیرنده انسولین (IRS-1) است، که دارای جایگاههای فسفوریلاسیون متعدد تیروزین می باشد و همچنین واحد های سرین و تریونین .



شکل ساختمان پروانسولین انسانی. ملکولهای انسولین و پپتید C با اتصال دی پپتیدی از دو محل به هم وصلند. ابتدا آنزیمی شبه تریپسین (پیکانه‌های سفید) بر آن اثر می‌کند و سپس نوعی آنزیم شبه کربوکسی پپتیداز (پیکانه‌های سیاه) آن را از چند محل می‌شکند. حاصل آن ملکول هترو دایمر (AB) انسولین و نیز پپتید C است.



**Insulin receptor.** The insulin receptor consists of two  $\alpha$  chains on the outer face of the plasma membrane and two  $\beta$  chains that traverse the membrane and protrude from the cytosolic face. Binding of insulin to the  $\alpha$  chains triggers a conformational change that allows the auto-phosphorylation of Tyr residues in the carboxyl-terminal domain of the  $\beta$  subunits. Auto-phosphorylation further activates the tyrosine kinase domain, which then catalyzes phosphorylation of other target proteins.

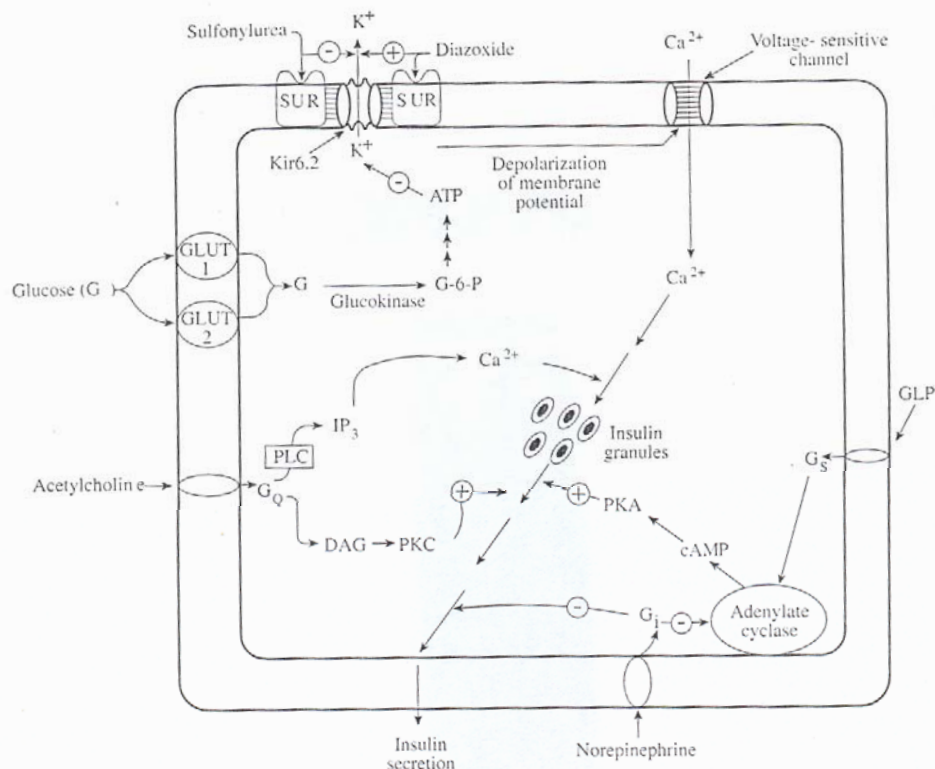
IRS-1 فسفوریله شده با پروتئین های دیگر وارد واکنش شده و واکنش های آبخاری را آغاز می نماید .

**ترشح انسولین :** عوامل متعدد ترشح انسولین را از سلول های  $\beta$  پانکراس کنترل می نمایند. گلوکز ، اسید های آمینه، گلوکاگون ، استیل کولین ، و عوامل  $\beta$  آدرنژیک ترشح انسولین را تحریک می نمایند ، در حالیکه سوماتواستاتین ، و عوامل

$\alpha$  - آدرنژیک اثرات منع کنندگی اعمال می نمایند. شاخص ترین مولد ترشح انسولین گلوکز است. پیامد های دنبال هم که منجر به ترشح انسولین از سلول های  $\beta$  پانکراس می شود در شکل (۳) نشان داده شده است. گلوکز پلازما ناشتای طبیعی بین 70 و 102 میلی گرم در دسی لیتر (5.83 - 3.89)  $\text{mmol/L}$  نگاه داری می شود. گلوکز توسط ناقل های  $\text{GLUT}_2$  و  $\text{GLUT}_1$  وارد سلول های  $\beta$  پانکراس می شوند.  $\text{GLU } T_1$  ناقل ضروری انتقال گلوکز است و  $\text{GLU } T_2$  یک ناقل گلوکز با میل ترکیبی پائین است و بیشتر موثر است در تسهیل انتقال گلوکز در طی هیپر گلیسمی بعد از غذا نسبت به سطح گلوکز پائین تر در طی پرهیز شبانه. بعد از ورود گلوکز بدخل سلول  $\beta$ ، توسط گلوکو کیناز به گلوکز --6 فسفات تبدیل می شود. گلوکو کیناز ایزو آنزیم هگز و کیناز است، دارای میل ترکیبی پائین با گلوکز است، پله محدود کننده در متابولیسم گلوکز است و تحت اثر منع پس نورد قرار نمی گیرد. متابولیسم گلوکز جهت تحریک ترشح انسولین ضروری است، موادی مانند 2-دی اکسی گلوکز که متابولیسم گلوکز را منع می نمایند تداخل می نمایند در ترشح انسولین. اکسید شدن گلوکز از طریق گلیکولیز، سیکل TCA، سیستم انتقال الکترون که با فسفویلاسیون اکسید اتیو جفت شده است منجر به افزایش سطح ATP (یا نسبت  $\frac{ATP}{ADP}$ ) در سلول های  $\beta$  پانکراس می شود. افزایش سطح ATP سبب بسته شدن کانال  $K^+$  حساس به ATP شده و منجر به منع ریزش خارجی  $K^+$  و دی پلاریزه شدن غشاء سلول  $\beta$  می شود. کانال  $K^+$  حساس به ATP از دو زیر واحد پروتئینی متفاوت تشکیل شده است، یعنی گیرنده سولفونیل اوره (SUR) و کانال پتاسیم (kir6.2): SUR زیر واحد تنظیم کننده است و زیر واحد kir6.2 در هدایت واقعی  $K^+$  شرکت می نمایند. دی پلاریزاسیون غشاء سلول های  $\beta$ ، کانال کلسیم حساس به ولتاژ را فعال نموده و منجر به ریزش داخلی  $Ca^{2+}$  شده و نهایتاً منجر به آزاد شدن انسولین از گرانول های ذخیره انسولین می شود. مکانیسم هائی غیر از متابولیسم گلوکز که منجر به تغییر سطح کلسیم سیتوسولی سلول های  $\beta$  می شود همچنین بر آزاد شدن انسولین اثر می گذارند. برای مثال پروتئین تنظیمی همراه کانال  $K^+$  حساس به ATP هنگامیکه توسط سولفونیل اوره اشغال می شود، ریزش برونی  $K^+$  منع شده و موجب ترشح انسولین می شود. سولفونیل اوره دارویی است که جهت اداره دیابت شیرین نوع II بکار برده می شود. Diazonide اثر عکس سولفونیل اوره را دارد. سوماتواستاتین ریزش داخلی کلسیم را منع و موجب کاهش ترشح انسولین می شود. استیل کولین موجب بالا رفتن سطح سیتوسولیک  $Ca^{2+}$  می شود. بلت فعال شدن پروتئین Gq، فسقولیپاز C- اینوزیتول سه فسفات  $Ca^{2+}$  و پروتئین کیناز C که ترشح انسولین را دنبال دارد. نوراپی نفرین و اپی نفرین ترشح انسولین را کاهش می دهند توسط اتصال به گیرنده  $\alpha$  - آدرنژیک و منع آدنیلیل سیکاز که میانجی می شود توسط فعال شدن پروتئین G منع کننده (Gi). این منجر به منع تولید AMP c می شود و در نتیجه کاهش فعالیت پروتئین کیناز A. کاهش سطح پروتئین کیناز A تعیین می نماید فسفوریلاشدن مربوط به اگزوسیتوز را که جهت ترشح انسولین مورد نیاز است.

آزاد شدن اپی نفرین در طی فشار، پیامی است که بیشتر برای کاتابولیک لازم است تا فعالیت آنابولیک. فروکشی ترشح انسولین در طی تمرین یا ضربه همچنین همراه است با ترشح اپی نفرین ( کاتیکول آمین ) . هورمون دستگاه گوارشی که پپتید شبیه گلوکاگون (GLP-1) شناخته می شود ترشح انسولین را افزایش می دهد از طریق فعال نمودن سیستم پروتئین G آدنیلیل سیکلاز cAMP پروتئین کیناز A. گلوکاگون پانکراس ترشح انسولین را تحریک می نماید، در حالیکه سوماتواستاتین آنرا کاهش می دهد.

بعضی از اسید های آمینو بعنوان مولد ترشح انسولین عمل می نمایند. مثال آن لوسین است که افزایش می دهد آزاد شدن انسولین را توسط فعال نمودن آلوستریک گلو تامات دهیدرژناز. گلو تامات دهیدرژناز آنزیم میتو کندریائی است که گلو تامات را تبدیل به  $\alpha$  - کیتوگلو تارات می نماید.  $\alpha$  کیتوگلو تارات اکسید شده و ATP را فراهم می نماید که سد نماید کانال  $K^+$  حساس به ATP را و نهایتاً منجر به ترشح انسولین می شود.



FIGURE

Diagrammatic representation of insulin secretion from pancreatic  $\beta$  cells. The sequence of events of insulin secretion coupled to glucose entry into  $\beta$  cells consists of glucokinase action, ATP production, inhibition of the ATP-sensitive  $K^+$  channel, membrane depolarization,  $Ca^{2+}$  influx, and insulin release. Neurotransmitters acetylcholine and norepinephrine stimulate and inhibit insulin secretion via trimeric G-proteins  $G_Q$  and  $G_i$ , respectively. Glucagon-like peptide (GLP) promotes insulin release via the G-protein  $G_s$ . Sulfonamides and diazoxide have direct effects on sulfonylurea receptors (SURs): the former promotes insulin release and the latter inhibits insulin release. +, Stimulation; -, inhibition. Other abbreviations are given in the text.

هر دوموتاسیون های از دست دادن عمل و بدست آمدن عمل برای گلوکوکیناز شناخته شده اند. موتاسیون فعال شدن گلوکوکیناز با افزایش میل ترکیبی برای گلوکز منجر به هیپر انسولینمی با هیپوگلیسمی ناشنا می شود. موتاسیون های دیگر شناخته شده اند که به فعالیت گلوکوکیناز لطمه زده و موجب هیپرگلیسمی و دیابت می شود (MODY).

**گلوکاگن:** گلوکاگن پانکراس که ژن آن بر روی کروموزوم 2 قرار دارد یک زنجیر پلی پپتیدی منفرد است با 29 اسید آمینه و وزن ملکولی 3485. در سلول های  $\alpha$  پانکراس سنتز می شود، و از یک ملکول پیشگام بزرگتر با 160 اسید آمینه که پنج تا شش بار بزرگتر از گلوکاگن است مشتق می شود (شکل 4). در داخل این ملکول پروگلوکاگن چندین پپتید اتصال یافته بدنبال هم قرار دارند. گلوکاگن، پپتید 1 شبیه گلوکاگن (GLP-1)، پپتید 2 شبیه گلوکاگن (GLP-2) و پپتید مربوط به گلیسنتین (glicenti-nrelated-peptide). ترکیب پپتید مربوط به گلیسنتین (GRPP) و گلوکاگن از 69 اسید آمینه تشکیل شده است و تشکیل هورمون گلیسنتین را می دهد که بطور عمده ای از روده ترشح می شود و نه از پانکراس مشتق بریده شده داخلی GLP-1، بدون شش اسید آمینه آغازی از 37 اسید آمینه GLP-1(7-37) یک محرک فوق العاده قوی سلول های  $\beta$  پانکراس است و دانسته می شود بعنوان عامل عمده فیزیولوژی روده ای که تقویت می نماید ترشح انسولین القاء شده گلوکز را پس از غذا. ترشح گلوکاگن توسط گلوکز منجم می شود و تحریک می شود توسط آلانین و آرژینین. ترشح گلوکاگن از سلول های  $\alpha$  و سوماتواستاتین توسط سلول های  $\delta$  توسط هورمونهای دیگر پانکراس تنظیم می شود (شکل 5). نیمه عمر گردش گلوکاگن پانکراس 3-6 دقیقه است. گلوکاگن عمدتاً توسط کبد و کلیه برداشت می شود.

### اعمال بیولوژیک انسولین :

انسولین در واقع بر روی همه بافتها اثر دارد. انسولین یک پیام آنابولیک است و افزایش می دهد ذخایر سوختی را بشکل گلیکوژن و تری گلیسیرید در حالیکه منع می نماید شکستن این دو ذخیره سوختی را. انسولین همچنین سنتز پروتئین را افزایش و شکسته شدن آنرا منع می نماید. تنظیم بیان چندین ژن چه مثبت و یا منفی توسط انسولین میانجی می شود. ژن های دخیل در بیان آنزیم هائی که شرکت می نمایند در ذخائر سوختی (برای مثال گلوکوکیناز کبدی ) القاء می شوند و آنها که آنزیم های کاتابولیک را (مانند فسفوانول پیر ووات کر بوکسی کیناز کبدی ) رمز برداری می نمایند منع می شوند. اثر اصلی انسولین بر روی گلوکز خون برداشت آن بداخل بافت ادیپوز وعضلات است از طریق فراخوانی ناقل گلوکز ۴ (GLUT<sub>4</sub>) به غشاء. اثرات اندوکرین انسولین در جدول ۱ آورده شده است .

نتایج پیام انسولین

۱- انسولین مستقیماً پیام های خالص دی فسفوریلاسیون گروهی از آنزیم ها است که تغییر مسیر عمده را آغاز می نمایند بطرف حفظ متابولیت ها با کربن فراوان.

درکید وعضلات : افزایش جریان گلوکز به گلیکوژن.

درکبد و بافت چربی: گلوکز به پیرووات واستیل کوآ: استیل کوآ به اسیدهای چرب بازنجیر بلند واسیدهای چرب به تری گلیسیرید. درکبد : کاهش جریان از گلیکوژن به گلوکز ، از اسید های آمینه به گلوکز واکسیداسیون اسید های چرب در بافت چربی : کاهش لیپولیز از تری گلیسیرید .

آزاد شدن انسولین بداخل خون موجب تغییر در حالت فسفوریلاسیون آنزیم ها می شود و دسته ای از آنزیم ها دی فسفوریله می شوند. تغییر بحالت دی فسفوریلاسیون بطور ساده ای یعنی پروتئین های در ارتباط با فسفات فسفاتاز ها بطور نسبی بیشتر فعال هستند نسبت به پروتئین کیناز ها که بر روی جایگاههای سرین وتریونین ویژه آنزیم های کلیدی متابولیک عمل می نمایند.

عناصر اصلی این دسته از آنزیم های دی فسفوریله شده عبارتند از

گلیکوژن سنتاز	فعال	( کبد ، عضلات )
فسفوریلاز کیناز	غیر فعال	( کبد ، عضلات )
گلیکوژن فسفوریلاز	غیر فعال	( کبد ، عضلات )
فسفو فروکتو-۲- کیناز	فعال	( کبد )
فروکتوز ۲ ، ۶ دی فسفاتاز	غیر فعال	( کبد )
پیرووات کیناز	فعال	( کبد ، عضلات ، ادیپوز )
استیل کوآ کربوکسیلاز	فعال	( کبد ، عضلات ، ادیپوز )
لیپاز حساس به هورمون	غیر فعال	( ادیپوز )

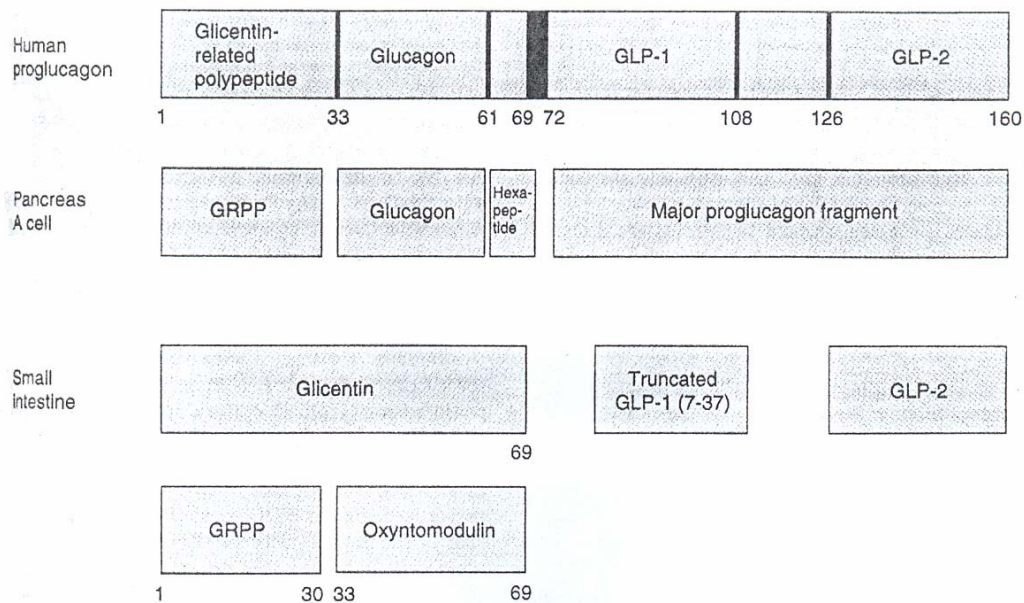


Figure 18-6. Tissue-specific secretory products of human proglucagon. (GLP-1, glucagon-like peptide-1; GLP-2, glucagon-like peptide-2; GRPP, glicentin-related polypeptide.)

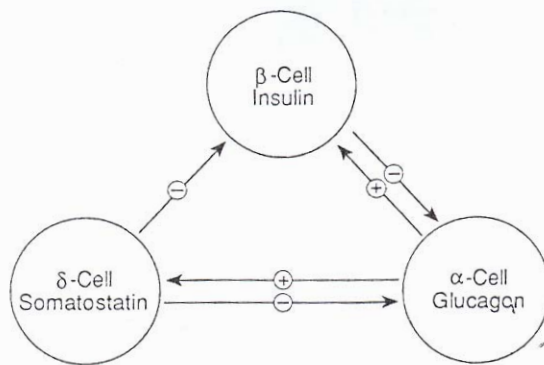


FIGURE 22-9 Paracrine regulation of islet cell hormonal secretion. ⊕, Stimulation; ⊖, inhibition. [Drawn after R. H. Unger, R. E. Dobbs, and L. Orci. Insulin, glucagon, and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. *Annu. Rev. Physiol.* 40, 307 (1978). © 1978 by Annual Reviews Inc.]



<p><b>Effects on liver</b>  <b>Anabolic effects:</b>                  Promotes glycogenesis                  Increases synthesis of triglycerides, cholesterol, and VLDL.                  Increases protein synthesis  <b>Anticatabolic effects:</b>                  Inhibits glycogenolysis.                  Inhibits ketogenesis.                  Inhibits gluconeogenesis.</p> <p><b>Effects on muscle</b>  <b>Promotes protein synthesis:</b>                  Increases amino acid transport.                  Stimulates ribosomal protein-synthesis.  <b>Promotes glycogen synthesis:</b>                  Increases glucose transport.                  Enhances activity of glycogen synthetase.                  Inhibits activity of glycogen phosphorylase.</p> <p><b>Effects on fat</b>  <b>Promotes triglyceride storage:</b>                  Induces lipoprotein lipase, making fatty acids available for absorption into fat cells.                  Increases glucose transport into fat cells, thus increasing availability of <math>\alpha</math>-glycerol phosphate for triglyceride synthesis.                  Inhibits intracellular lipolysis.</p>
---

**۲- تنظیم آلستر یکی آنزیم ها:** سطح متابولیک تعدادی از میانجی ها در غلظت افزایش می یابد در پاسخ به پیام انسولین. یکی از این مواد فروکتوز ۲، ۶ فسفات است، که در کبد موجب تحریک گلیکولیز می شود، از طریق فعال نمودن آنزیم ۶ فسفوفروکتو ۱-۶- کیناز توسط اتصال بان، بطوریکه فروکتوز ۶- فسفات بتواند تبدیل به فروکتوز ۱، ۶ دی فسفات شود، فروکتوز ۱، ۶ دی فسفاتاز منع می شود توسط اتصال آلستریک فروکتوز ۲، ۶ دی فسفات. این افکتور آلستریک در راه اصلی گلیکولیتیک نیست و حاصل می شود از طریق عمل انسولین در کبد بدنبال غذا خوردن و از بین می رود توسط پیام گلوکاگون در گرسنگی. سنتز فروکتوز ۲، ۶ فسفات توسط یک کیناز کاتالیز می شود (بر روی فروکتوز 6 فسفات عمل می نماید) که در شکل دی فسفوریله اش فعال است و انسولین موجب دی فسفوریله شدن آنزیم می شود (شکل ۶). دی فسفوریله شدن آنزیم موجب سد شدن فعالیت فروکتوز ۲، ۶ دی فسفاتاز می شود. این دو فعالیت توسط یک پلی پپتید منفرد انجام می شود که دارای دو حوزه است و یک آنزیم دو عمل کننده می باشد. انسولین موجب دی فسفوریله شدن این آنزیم می شود و در نتیجه فعالیت کینازی آنزیم افزایش و فسفاتازی کاهش می یابد. گلوکاگون از طریق PKA موجب فسفوریله شدن این آنزیم دو عمل کننده می شود، در نتیجه غلظت فروکتوز ۲، ۶ دی فسفات کاهش و گلیکولیز منع می شود.

انسولین علاوه بر قدرت القاء آنزیم استیل کو آ کربوکسیلاز با فعال نمودن آنزیم پروتئین فسفاتاز موجب دی فسفوریله شدن و فعال شدن آنزیم استیل کو آ کربوکسیلاز می شود. سیترات و مالونیل کو آ هر دو از میانجی های متابولیک هستند که بعنوان افکتور آلستریک عمل می نمایند. بالا رفتن انسولین موجب بالا رفتن غلظت هر دو می شود. استیل کو آ کربوکسیلاز بطور آلستریکی توسط سیترات فعال شده و تشکیل مالونیل کو آ و نیز سنتز اسید چرب را افزایش می دهد. مالونیل کو آ موجب منع اکسید اسیدهای چرب می شود توسط اثر آلستریک منفی بر روی فعالیت کارنتین پالمیتوئیل ترانسفراز ۱ (CPT1) آنزیمی که محدود می نماید ورود اسید کو آ- اسید چرب با زنجیر بلند را بداخل میتوکندری جهت اکسیداسیون. این عمل حمایت می نماید: نیروی لیپوژنیک انسولین را در حالیکه جلوگیری می نماید که اسیدهای چرب توسط اکسیداسیون از دست نروند.

**۳- انتقال:** اتصال انسولین به گیرنده اش در سلولهای چربی و عضلات موجب بنظم در آمدن و زیکول هائی که در بر گیرنده GIUT4 هستند از داخل سلول به غشاء پلاسمائی می شود. این عمل را احتمالاً از طریق پیام PI- 3 Kinase انجام می دهد. پروتئین های معین که دخیل هستند در لنگر انداختن و ادغام و زیکول ها به غشاء پلاسمای طی اگزوسیتوز ممکن است که حساس به انسولین باشند. برداشت گلوکز توسط سلولهای عضلات استخوانی و ادیپوز توسط انسولین افزایش می یابد، اما

سلولهای کبد، اریتروسیت ها، سلولهای عصبی توبول های کلیوی و سلولهای مخاط روده جهت برداشت گلوکز نیاز به انسولین ندارند.

۴- **رونویسی**: پیام انسولین هماهنگی القاء دسته ای از آنزیم های کلیدی در بافت چربی و کبد است که گلیکولیز را کاتالیز می نمایند و در سنتز اسیدهای چرب نقش دارند، مانند آنزیم های استیل کوآکربوکسیلاز، سنتاز اسیدهای چرب، سترات لیاز، گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز و مالیک آنزیم، در حالیکه سد می نماید رونویسی آنزیم هایی را که تسهیل می نمایند گلوکونئوژنز را در کبد. فاکتورهای رونویسی که وسائل مستقیم در القاء و فردو نشانی این ژنهای ویژه هستند یا مستقیماً تعدیل می شوند و یا خود القاء می گردند. شکل (۷) سرکوب و القاء ژن فسفواینول پیرووات کربوکسی کیناز را نشان می دهد.

گلوکاگون با فعال نمودن PKA موجب فسفوریله شدن فاکتور رونویسی پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ به cAMP (CREB) شده و CREB متصل به عنصر پاسخ به cAMP (CRE) می شود و روند رونویسی ژن PEPCK افزایش و گلوکز نئوژنز افزایش می یابد در حالیکه انسولین رونویسی ژن را سرکوب و گلوکونئوژنز را منع می نماید.

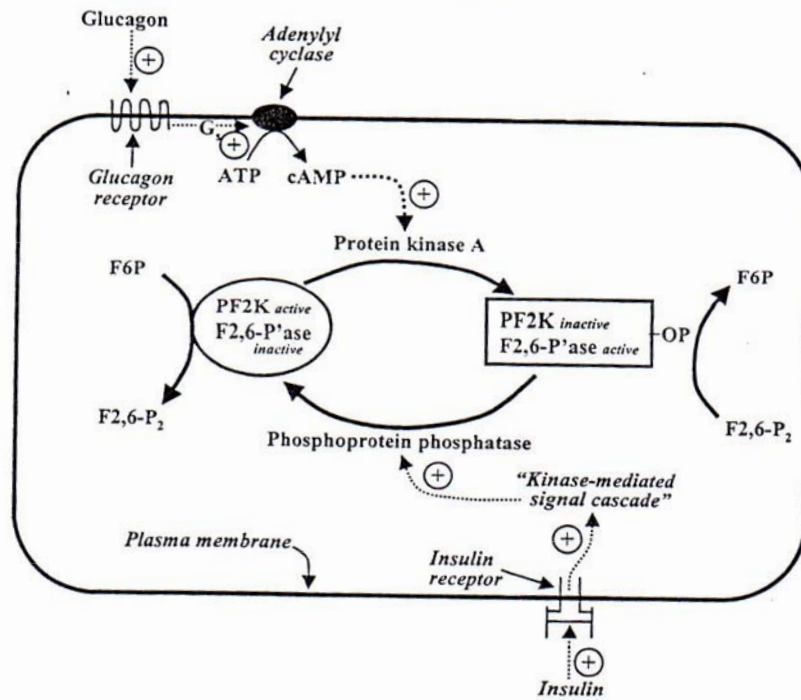
۵- **بیوسنتز پروتئین**: فسفوریله شدن پروتئین های ویژه، هدف انتهائی هستند که تسهیل می نمایند ترجمه mRNA معین و سنتز پروتئین را بطور کلی (شکل ۸).

انسولین از طریق راه (PI-3Kinase) و فعال نمودن PKB موجب فسفوریله شدن و غیر فعال شدن گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ (GSK-3) می شود و در نتیجه eIF2B بشکل غیر فسفوریله و فعال خود باقی مانده و  $\frac{eIF2}{GTP}$  تشکیل و قادر است که روند بیوسنتز را انجام دهد و همچنین 4EBP-1 با فسفوریله شدن از eIF-4E جدا شده و eIF-4E بشکل فعال خود در انتهای  $mRNA5'$  قرار گرفته و روند بیوسنتز پروتئین انجام می گیرد. و نیز پروتئین S6 فسفوریله شده و روند ترجمه mRNA می تواند انجام گیرد.

۶- شکستن: انسولین بطور عموم آنابولیک است و شکستن پروتئین را محدود می نماید.

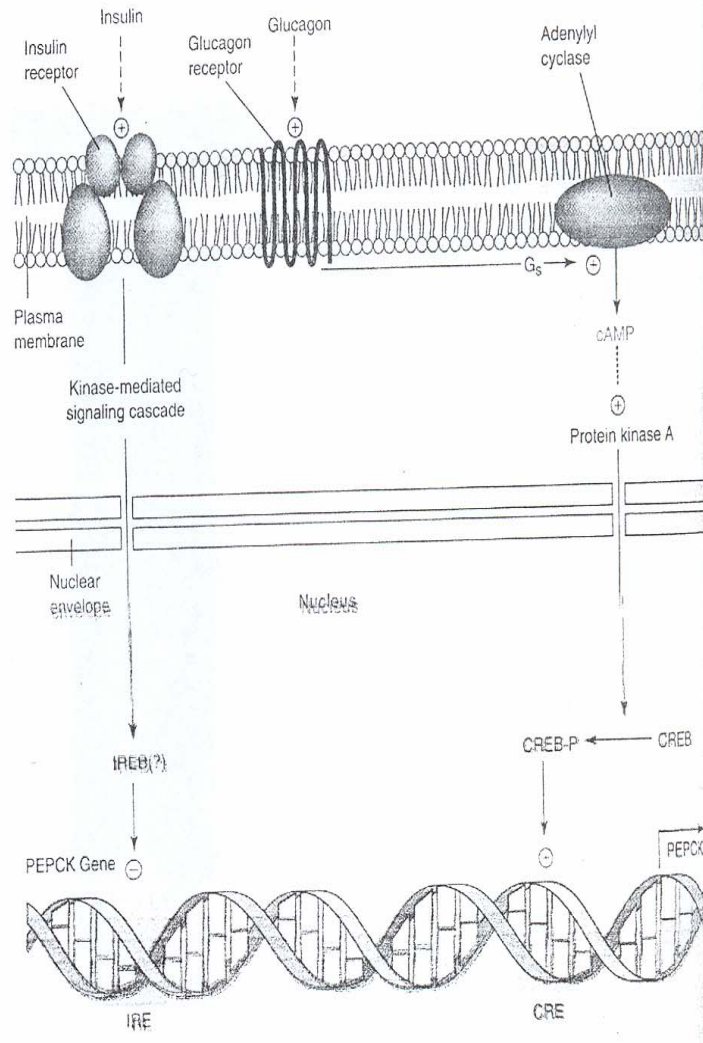
۷- آپوپتوز: انسولین برنامه مرگ سلول را نیز می تواند بتأویق بیاندازد.

• Figure 6.5 Regulation of 6-phosphofructo-2-kinase and fructose 2,6-bisphosphase activities



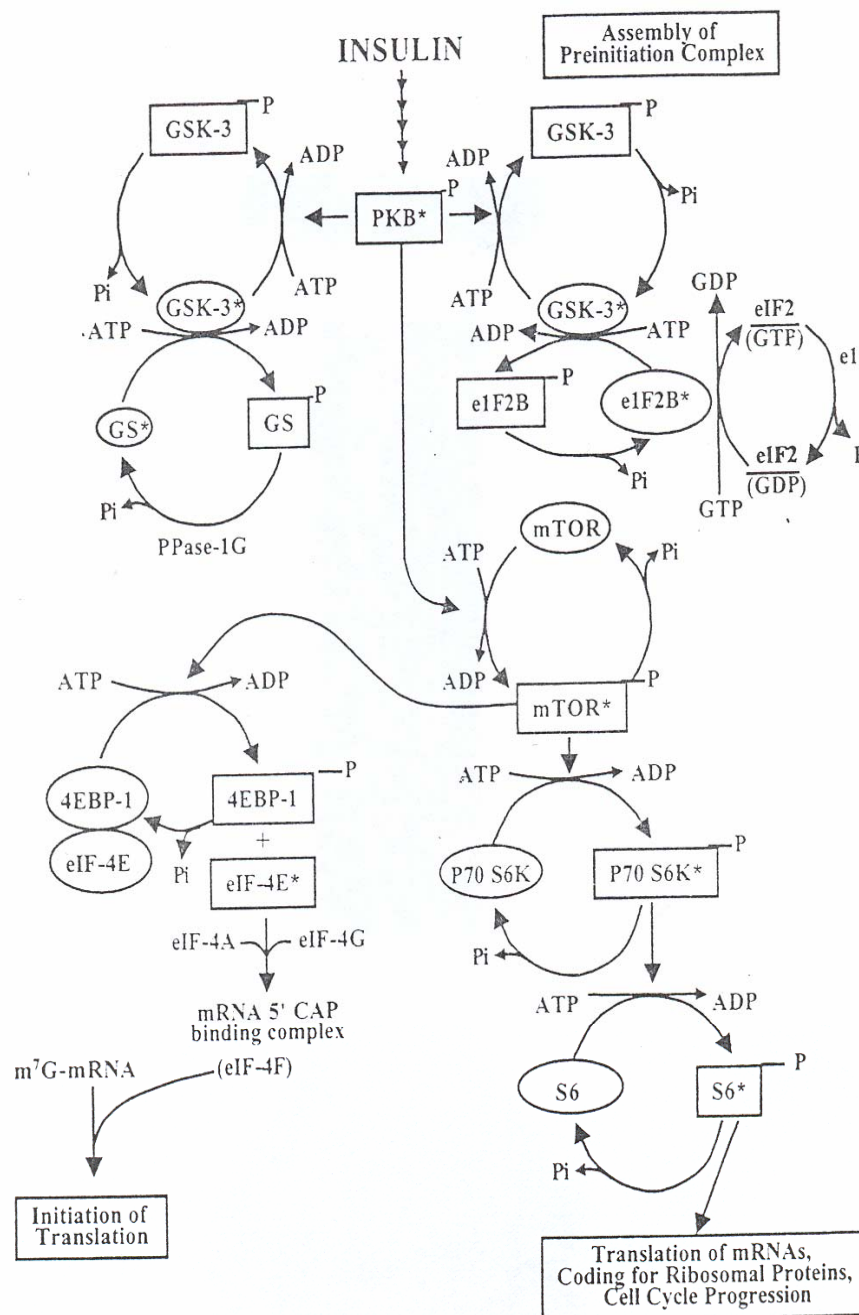
cAMP-mediated activation of protein kinase A results in phosphorylation of the double headed 6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatase (PF2K/F2,6P'ase) enzyme. This inactivates PF2K and activates F2,6-P'ase and lowers cellular fructose 2,6-bisphosphate (F2,6-P<sub>2</sub>) levels. Activation of phosphoprotein phosphatase by a signaling cascade initiated by insulin produces the opposite effects on the enzyme activities and increases fructose 2,6-bisphosphate levels. (Compare with the system in cardiac muscle, Figure 6.12, Chapter 6.)

BOHYDRATE METABOLISM I: MAJOR METABOLIC PATHWAYS AND THEIR CONTROL



46  
 promotes transcription of the gene  
 s PEP carboxykinase.  
 s: PEPCK, PEP carboxykinase;  
 response element; CREB, cAMP-  
 ment binding protein; IRE, insulin-  
 ment; IREB, insulin-response ele-  
 ig protein.

• Figure 3.9 Insulin-sigaled translation



The anabolic thrust of insulin signaling is mediated in part by stimulating the translation of ribosomal proteins on a limited set of mRNAs through (a) the protein kinase identified as p70 S6K; (b) the assembly of protein transcription factors through the modulation of a mRNA 5' CAP-binding component (4E-BP 1, also designated PHOS-1) and (c) the activation of a G-protein exchange factor (eIF2B). These terminal events rely on the activation of the insulin-dependent signal pathway leading through PI-3K and PKB (Figure 3.8). Amino acids act in concert with insulin in supporting protein synthesis and diminishing protein degradation.

### راههای پیامی انسولین :

راه پیامی PI-3K و فعال شدن PKB دخیل است در سنتز گلیکوژن ، فراخوانی *GIUA* در عضلات استخوانی و بافت چربی ، و حمایت کلی برای سنتز پروتئین از طریق کنترل ترجمه . راه پیامی انسولین از طریق MAPK بیشتر مربوط است به القاء (رونویسی) آنزیم های کاتالیز کننده گلیولیز ، تشکیل اسیدهای چرب و همچنین سرکوب آنزیم های کبدی که گلوکو نوژن را کاتالیز می نمایند .

یکی از اعمال عمده اثرات انسولین دی فسفوریله نمودن پروتئین های فسفوریله شده است که توسط پروتئین کیناز وابسته به cAMP در بافت های محیطی و کبد فسفوریله شده اند . دی فسفوریله شدن پروتئین ها و افزایش نفوذ پذیری و انتقال گلوکز و اسیدهای آمینه بداخل سلول موجب تعدادی از نتایج متابولیک مهم می شود که در شکل ۹ نشان داده شده است – اثر عمده انسولین بر روی بافت چربی است هم با توجه به برداشت گلوکز و نیز اثرات متابولیک داخل سلولی . انسولین از طریق چند مکانیسم موجب افزایش ذخیره تری گلیسرید در بافت ادیپوز می شود. ۱- القاء می نماید تولید لیپوپروتئین لیپاز را. (لیپوپروتئین لیپازی که به سلول های اندوتلیال اتصال دارد در بافت ادیپوزیتر عروق دیگر) که منجر به هیدرولیز تری گلیسرید از لیپوپروتئین های در گردش می شود و اسید های چرب می توانند توسط بافت ادیپوز برداشت شوند . ۲- انسولین لیپولیز داخل سلولی را منع می نماید از تری گلیسرید ذخیره شده توسط منع لیپاز داخل سلولی که بنام لیپاز حساس به هورمون (HSL) خوانده می شود . انسولین احتمالاً از طریق دی فسفوریله نمودن HSL آنرا غیر فعال می نماید . ۳- افزایش برداشت گلوکز به داخل سلول که موجب فراهم شدن آلفا گلیسرول فسفات می شود. بعنوان سوستر بکار برده می شود جهت استریفیکه شدن اسیدهای چرب بداخل تری گلیسرید. انسولین همچنین موجب افزایش تبدیل پیرووات بداخل اسیدهای چرب و تری گلیسرید می شود توسط تحریک فسفاتاز که پیرووات دهیدروژناز را تبدیل به شکل دی فسفوریله شده فعال می نماید ، بعلاوه تبدیل استیل کوآ به مالونیل کوآ نیز توسط تحریک شدن آنزیم استیل کوآ کربوکسیلاز افزایش می یابد .

اثر انسولین بر روی کبد از دو راه عمده صورت می گیرد . انسولین موجب افزایش سنتز گلیکوژن می شود و شکسته شدن آنرا منع می نماید . این اثر از طریق تغییر در فعالیت آنزیم ها صورت می گیرد . انسولین همچنین سنتز پروتئین ، تری گلیسرید و تشکیل VLDL را در کبد افزایش می دهد. انسولین راههای گلیکولیتیک را نیز افزایش می دهد. انسولین همچنین گلیکوژنولیز کبدی، کیتوزن و گلوکونوژن را منع می نماید.

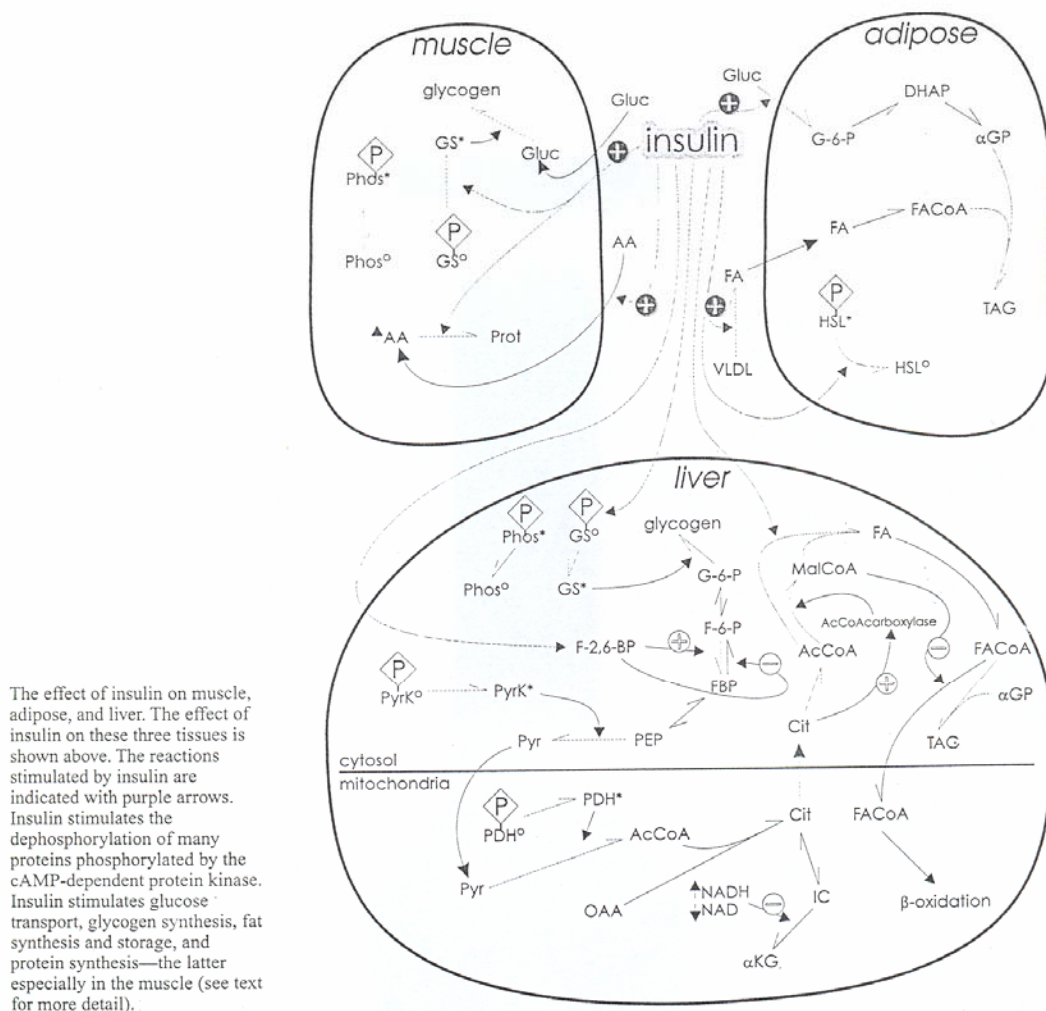
در عضلات انسولین پروتئولیز را کاهش و نیز موجب افزایش سنتز پروتئین می شود توسط افزایش انتقال اسیدهای آمینه و همچنین تحریک سنتز پروتئین ریپوزومی. بعلاوه انسولین سنتز گلیکوژن را افزایش می دهد و این صورت می گیرد از طریق افزایش انتقال گلوکز بداخل سلول عضلات ، افزایش فعالیت گلیکوژن سنتاز و منع فعالیت گلیکوژن فسفوریلاز .

### اعمال بیولوژیک و راه پیامی گلوکاگن :

گلوکاگن توسط سلولهای  $\alpha$  پانکراس ترشح می شود در پاسخ به سطح پائین غلظت گلوکز پلاسما . نیمه عمر آن حدود ۵ دقیقه است. شبیه ایی نفرین گلوکاگن متصل به گیرنده اش بر روی غشاء پلاسما بافت کبد و ادیپوز می شود و پیام آزاد شدن گلوکز و اسیده های چرب است بترتیب از ذخایر سوخت متابولیک گلیکوژن و تری گلیسرید می باشد . گیرنده گلوکاگن دارای هفت ناحیه بین غشائی است مانند گیرنده های  $\beta$  آدرنژیک کبد ، ادیپوز و عضلات . اگر چه گیرنده های گلوکاگن بر روی سطح عضلات وجود ندارند و هورمون اثر مستقیم بر روی متابولیسم عضلات ندارد . اتصال گلوکاگن به گیرنده اش موجب افزایش cAMP و آزاد شدن واحد کاتالیتیکی PKA در سیتوسول می شود . در کبد PKA گلیکوژنولیز را تحریک می نماید از طریق فسفوریله نمودن آنزیم های کلیدی گلیکوژن . در بافت چربی لیپاز حساس به هورمون فسفوریله و فعال می شود که منجر به آزاد شدن اسیدهای چرب می شود . در همان زمان آنزیمهای دیگر که سنتز اسیدهای چرب را انجام می دهند فسفوریله و غیر فعال می شوند . کنترل رونویسی توسط گلوکاگن از طریق CAM انجام می شود . واحد کاتالیتیکی PKA وارد هسته شده و CREB را فسفوریله می نماید . CREB فسفوریله شده متصل به محل معینی بر روی DNA می شود .

گلوکاگن موجب سرکوب آنزیم هایی می شود که توسط انسولین القاء شده اند مانند آنها که تشکیل اسیدهای چرب از گلوکز را کاتالیز می نمایند (استیل کوآ کربوکسیلاز ، کمپلکس سنتاز اسید چرب ، گلوکز - 6 فسفات دهیدروژناز). انسولین و گلوکاگن در تمام سیستم ها عکس یکدیگر عمل می نمایند (شکل ۱۰) . پیام گلوکاگن فسفوریله نمودن (غیر فعال نمودن) آنزیم

گلیکوژن سنتاز در کبد است، در حالیکه انسولین موجب دی فسفوریله شدن (فعال نمودن) آن می شود. انسولین  $cAMP$ -فسفودی استراز را که دارای  $k_m$  پائین است فعال نموده و منجر به هیدرولیز  $cAMP$  می شود و بدینوسیله کاهش می دهد عمل گلوکاگن را. هر دو هورمون در تمام زمان ها در خون حضور دارند و نسبت غلظت آنها است که تعیین می نماید محصول پاسخ سلول را.



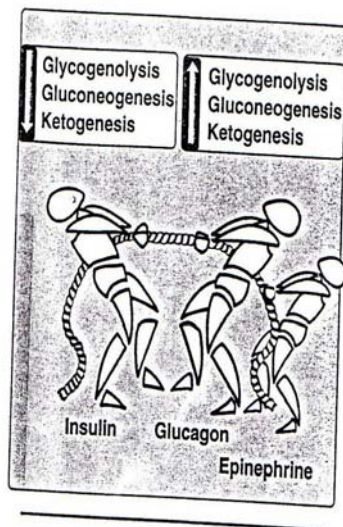
با توجه به اینکه در پاسخ به سطح پائین گلوکز خون گلوکاگن از سلولهای  $\alpha$  پانکراس ترشح می شود و سلولهای  $\alpha$  برای ورود گلوکز نیاز به انسولین دارند، در حالت دیابت علی رغم سطح بالای گلوکز، ادراک سلولهای  $\alpha$  نسبت به گلوکز خون کاهش یافته و با افزایش ترشح گلوکاگن مشکلات مشاهده شده در دیابتی ها افزایش می یابد. اثرات عمده گلوکاگن عمدتاً بر روی دو بافت کبد و چربی است که در هر دو مورد  $cAMP$  افزایش می یابد. اثرات گلوکاگن بر روی بافت های چربی و کبد برترتیب در شکل های ۱۱ و ۱۲ نشان داده شده است. در بافت چربی با بالا رفتن  $cAMP$  و فعال شدن لیپاز حساس به هورمون آزاد شدن اسیدهای چرب بداخل خون افزایش یافته و برای مصرف شدن به بافت های دیگر منجمله کبد و عضلات می روند. در کبد آنزیم گلیکوژن سنتاز فسفوریله و غیر فعال می شود در حالیکه فسفوریلاز کیناز با فسفوریله شدن فعال می شود. این دو واکنش موجب کاهش سنتز گلیکوژن شده و گلیکوژنولیز را برجسته می نماید. افزایش  $cAMP$  همچنین مطلوب گلوکونئوز است. این شامل فسفوریله شدن فسفو فروکتوکیناز ۲ در کبد و تبدیل نمودن آن به فروکتوز ۲، ۶ دی فسفاتاز و کاهش سطح فروکتوز ۲، ۶ دی فسفات است. کاهش فروکتوز ۲، ۶ دی فسفات منجر به افزایش گلوکونئوز می شود چون این ساختمان فعال کننده آنزیم فسفوفروکتوکیناز و منع کننده فروکتوز ۱، ۶ دی فسفاتاز است. افزایش  $cAMP$  نیز منجر به

فسفوریله شدن پیرووات کیناز و کاهش فعالیت آن می شود و بنابراین فسفوانیول پیرووات قادر به ادامه گلیکولیز نیست و بجای آن وارد راه گلوکونئوژنز می شود. علاوه بر اهمیت تغییرات کووالانسی اثرات آلوستریک در کنترل گلوکو نئوژنز نیز مهم است. اسیدهای چرب حاصل از لیپولیز در بافت ادیبوز وارد کبد شده و فعال می شوند، سپس اسیدهای چرب می توانند وارد میتوکندری شده و از طریق  $\beta$  اکسیداسیون تولید ATP و NADH را بنمایند که هر دو جهت گلوکونئوژنز لازم هستند. کاتابولیسم اسیدهای چرب نیز منجر به تجمع استیل کوآ در میتوکندری می شود که در اتصال با غلظت بالای ATP منجر به اثرات عمده معین می شود. از اهمیت های ویژه منع پیرووات دهیدروژناز و فعال شدن پیرووات کربوکسیلاز است (شکل ۱۲). این مطمئن می سازد که پیشگام گلوکونئوژنز یعنی پیرووات تبدیل به استیل کوآ نشود و بطور قوی تبدیل به اگزوالاستات شود که پیشگام گلوکز است، در طی متابولیسم اسیدهای چرب میزان بالای NADH، استیل کوآ و ATP منجر به فسفوریله شدن پیرووات دهیدروژناز و بیشتر غیر فعال شدن آن می شود و سطح پیرووات نگاهداری می شود.

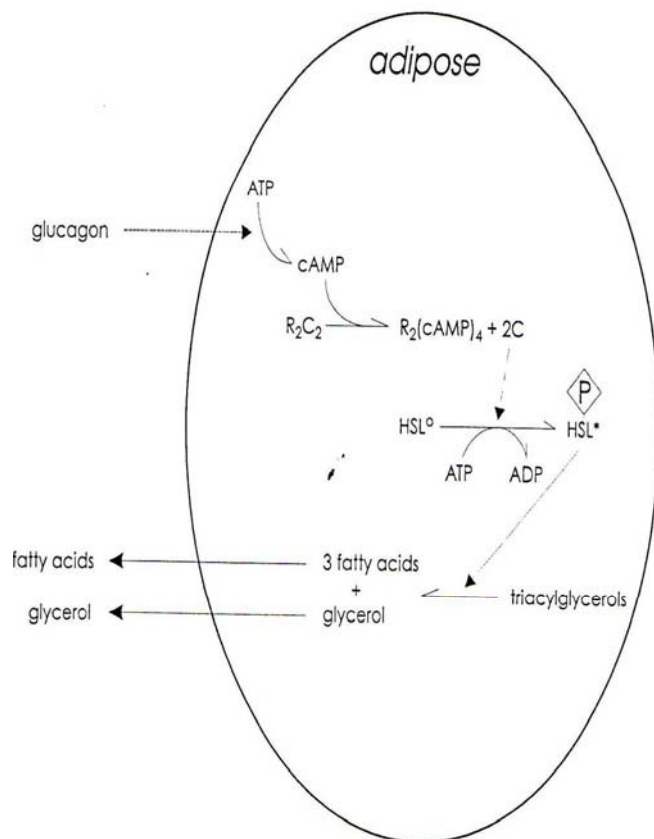
### دیابت شیرین :

دیابت شیرین اختلال متابولیسم گلوکز می باشد که منجر به افزایش قند خون می شود. این بیماری ناشی از کاهش مطلق و type1 میزان ترشح انسولین و یا نقص عملکرد انسولین در بافتهای محیطی می باشد. دو شکل عمده این بیماری دیابت بیماری نادری می باشد. شیوع دیابت type1 می باشد. دیابت type2 می باشد. بیش از ۹۰٪ موارد دیابت، type2 در کلیه کشورها من جمله کشور ما روبه افزایش است و یک مشکل عمده بهداشتی درمانی به شمار می آید. در دیابت type2 پانکراس در جریان B که در سنین زیر ۴۰ سال و به خصوص در حول و حوش بلوغ دیده می شود، سلولهای type1 علائم بیماری آشکار می شود. نشانه های این تخریب B فرآیندهای اتوایمیون تخریب می شود با تخریب ۹۰٪ سلولهای می باشد. کلیه آثار کاتابولیک ناشی از Anti GAD Ab و Islet cell Ab(ICA) اتوایمیون وجود آنتی بادیهایی نظیر فقدان انسولین در این بیماری دیده می شود. این آثار عبارتند از افزایش قند خون ناشی از افزایش تولید کبدی و کاهش ... محیطی. افزایش تولید کبدی ناشی از افزایش گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز می باشد. لیپولیز چربی ها، افزایش اسیدهای چرب آزاد و متعاقباً افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری سلولهای کبدی و نهایتاً تولید اجسام کتون و اسیدوز حاصله موجب بروز کتو اسیدوزیس می گردد. فقدان اثرات آنابولیک هم چنین سبب پروتئولیز نیز می گردد. لذا علاوه بر اختلال در متابولیسم گلوکز، در سطح متابولیسم چربی و پروتئین نیز اختلال وجود دارد. پانکراس وجود ندارد. این بیماری محصول مقاومت محیطی به انسولین، نقص B فرآیند تخریب سلولهای type2 در دیابت ترشحی انسولین و افزایش تولید کبدی گلوکز می باشد. بیماران اکثراً بالای ۴۰ سال و چاق بوده، و افزایش فشار خون و افزایش چربیهای خون به فراوانی مشاهده می شود.

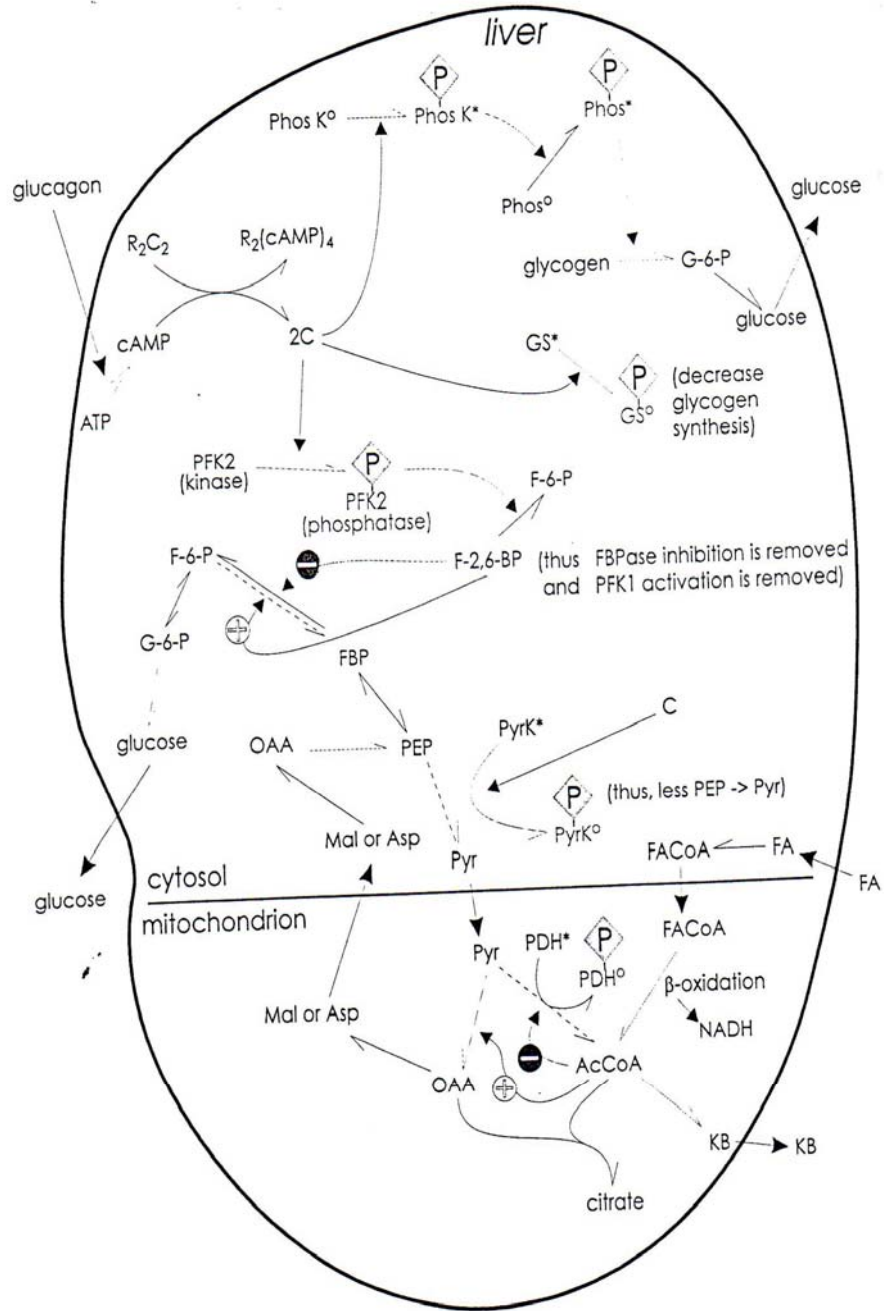




Opposing actions of insulin and glucagon plus epinephrine.



Glucagon and adipose. The action of glucagon on the adipose is shown above. The major overall effect is the release of fatty acids into the bloodstream (see text for more detail).



Glucagon and the liver. The action of glucagon on the liver is shown above. The major overall effect is an increase in blood glucose, from glycogen and gluconeogenesis, and an increase in ketone bodies (see text for more detail). Major allosteric and covalent effects are shown, with the final form of covalently converted enzymes shown in purple, and reactions increased by glucagon shown with purple arrows and those slowed shown with dashed lines (see text for more detail).

## پانکراس

### دیابت

دیابت شیرین اختلال متابولیسم گلوکز می باشد که منجر به افزایش قند خون می شود. این بیماری ناشی از کاهش مطلق میزان ترشح انسولین و یا نقص عملکرد انسولین در بافتهای محیطی می باشد. دو شکل عمده این بیماری دیابت type1 و دیابت type2 می باشد. بیش از ۹۰٪ موارد دیابت، type2 می باشد. دیابت type1 بیماری نادری می باشد. شیوع دیابت type2 در کلیه کشورها من جمله کشور ما روبه افزایش است و یک مشکل عمده بهداشتی درمانی به شمار می آید. در دیابت type1 که در سنین زیر ۴۰ سال و به خصوص در حول و حوش بلوغ دیده می شود، سلولهای B پانکراس در جریان فرآیندهای اتوایمیون تخریب می شود با تخریب ۹۰٪ سلولهای B علائم بیماری آشکار می شود. نشانه های این تخریب اتوایمیون وجود آنتی بادیهای نظیر Islet cell Ab(ICA) و Anti GAD Ab می باشد. کلیه آثار کاتابولیک ناشی از فقدان انسولین در این بیماری دیده می شود. این آثار عبارتند از افزایش قند خون ناشی از افزایش تولید کبدی و کاهش ... محیطی . افزایش تولید کبدی ناشی از افزایش گلوکونئوزنریس و گلیکوژننورس می باشد. لیپولیز چربی ها، افزایش اسیدهای چرب آزاد و متعاقباً افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری سلولهای کبدی و نهایتاً تولید اجسام کتون و اسیدوز حاصله موجب بروز یکی از دوزژانهای دیابت به نام کتو اسیدوزیس می گردد. فقدان اثرات آنابولیک هم چنین سبب پروتئولیز نیز می گردد. لذا علاوه بر اختلال در متابولیسم گلوکز، در سطح متابولیسم چربی و پروتئین نیز اختلال وجود دارد.

در دیابت type2 فرآیند تخریب سلولهای B پانکراس وجود ندارد. این بیماری محصول مقاومت محیطی به انسولین، نقص ترشحی انسولین، نقص ترشحی انسولین و افزایش تولید کبدی گلوکز می باشد. بیماران اکثراً بالای ۴۰ سال و چاق بوده، و افزایش فشار خون و افزایش چربیهای خون به فراوانی مشاهده می شود.

# فصل پنجم

عدد فوق کلیوی

## فصل پنجم

### نگاهی به مطالب این فصل

آناتومی و تصویربرداری  
 بافت شناسی  
 جنین شناسی و تکامل  
 مکانیسم عمل هورمونهای فوق کلیوی  
 ساخت، ترشح و متابولیسم هورمونهای فوق کلیوی  
 عملکرد و متابولیسم هورمونهای فوق کلیوی

### مفاهیم کلیدی Key Concepts

- ۱- غده فوق کلیوی در انسان حدود ۵ تا ۷ گرم وزن دارد از دو قسمت قشری و مرکزی تشکیل یافته اند این دو قسمت چه از نظر منشأ رویانی و چه از نظر ترشحات کاملاً متفاوت هستند.
- ۲- قسمت قشری تقریباً ۹۰ درصد و قسمت مرکزی ۱۰ درصد وزن غده را تشکیل می دهد. قسمت قشری هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها و آندروژنها را می سازد. قسمت مرکزی محل نستر هورمونهای کاتکولامینی می باشد.
- ۳- غده فوق کلیوی از دو قسمت تشکیل شده است یک قسمت قشری که از مزودرم مشتق شده و یک قسمت مرکزی که منشأ اکتودرمی داشته و قسمتی از سلسله سمپاتیک (ستیغ عصبی) را تشکیل می دهد.
- ۴- هومون آزادکننده هیپوتالاموسی (CRH) ترشح ACTH را در هیپوفیز قدامی تحریک می کند افزایش ACTH به نوبه خوی باعث ترشح کورتیزول در قسمت قشری می گردد. در جهت مخالف افزایش غلظت کورتیزول آزاد در پلازما که نقش تنظیم منفی NEGATIVE Feed Back را به عهده دارد از ترشح ACTH و (CRH) جلوگیری می کند.
- ۵- غلظت زیاد کورتیزول آزاد دارای دو نوع اثر مهار کنندگی بر روی هیپوفیز و هیپوتالاموس می یاشند الف- اثر زودرس با سرعت افزایش غلظت کورتیزول پلاسمائی رابطه دارد احتمالاً در نتیجه اثر کورتیزول بر روی غشاءهای سلولهای هیپوتالاموس حاصل می شود. ب- اثر دیر رس مربوط به مقدار مطلق غلظت کورتیزول در پلازما می باشد در نتیجه اثر آن در سلولهای بازوفیل هیپوفیز قدامی واز طریق مهار کردن سنتز MRNA خاص پپتید پرواوپیوملانوکورتین (Pomc) صورت می گیرد آزاد شدن کورتیزول با نوعی ریتم شبانه روزی همراه است که با مقدار ACTH تنظیم می گردد. حداکثر میزان آن بلافاصله بعد از بیدار شدن و حداقل آن اوایل شب است عواملی مانند درد ترس اضطراب و موجب افزایش سریع ترشح کورتیزول می گردد.
- ۶- گلوکوکورتیکوئیدها بر متابولیسم پایه مکانیسم های دفاعی میزان فشار خون و پاسخ به استرس ها مؤثر می باشد اثرات این هورمونهای در جدول زیر نشان داده می شود.
- ۷- مینرالوکورتیکوئیدها با افزایش سرعت انتقال فعال یون های  $Na^+$  بدخل سلولهای ماریپچی دیستال و لوله های جمع کننده کلیه ها باعث احتباس سدیم و دفع یونهای  $K^+$  و  $H^+$  و  $NH_4$  می گردند.

۷- افزایش سنتز و ترشح اپی نفرین به دنبال استرس حاد که شامل ورزش، جراحی، عفونت، انفارکتوس، هیپوگلیسمی، بطور کلی هر استرس فیزیکی به بدن می باشد، و معمولاً افزایش آن همراه با افزایش هورمونهای دیگر از قبیل کورتیزول و هورمون رشد همراه است.

## آناتومی

### گره بروکی

#### غدد فوق کلیوی

#### gland Adrenal

#### Surrenal gland

#### Suprarenal gland



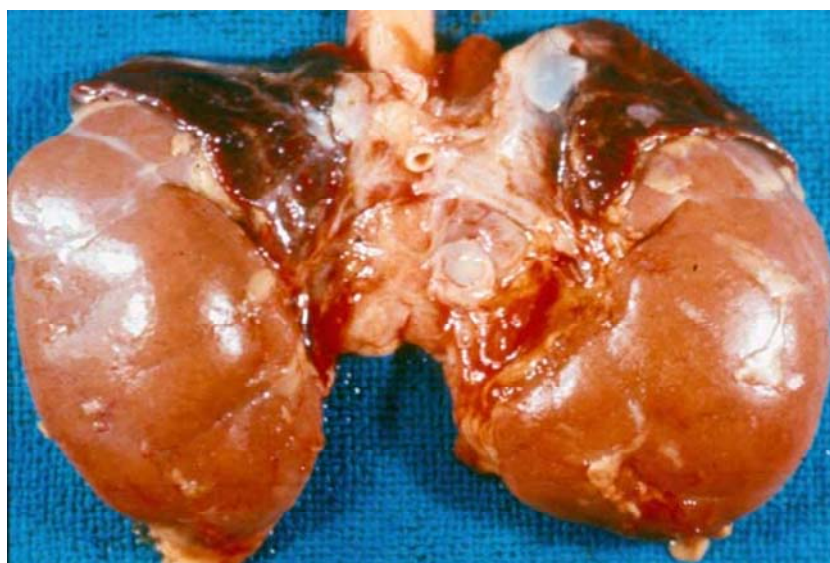
به نظر شما چه غده ای سبب شده این دانشجوی پزشکی این کار را انجام دهد

دو غده زرد رنگ کوچک هستند که در جهت قدامی خلفی پهن شده اند و در جلو و بالای قطب فوقانی کلیه ها قرار دارند.

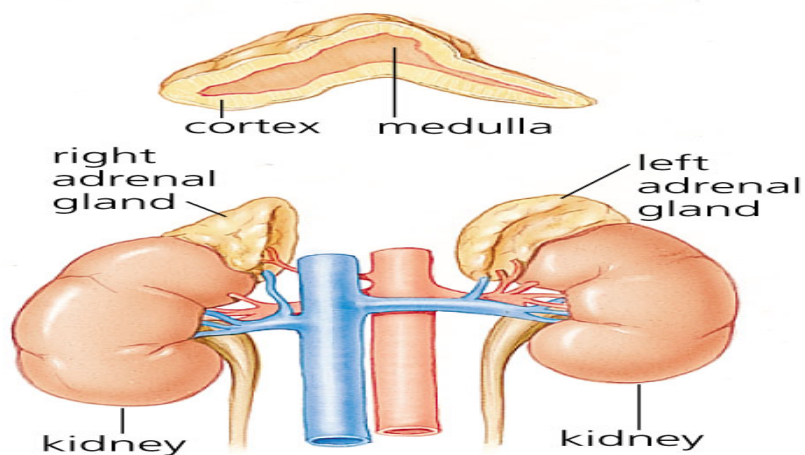


غده سورنال راست و چپ در حالت طبیعی

و بوسیله بافت همبند حاوی چربی احاطه شده و در فاسیای رنال قرار گرفته اند ولی به آسانی از قله جدا می شوند .

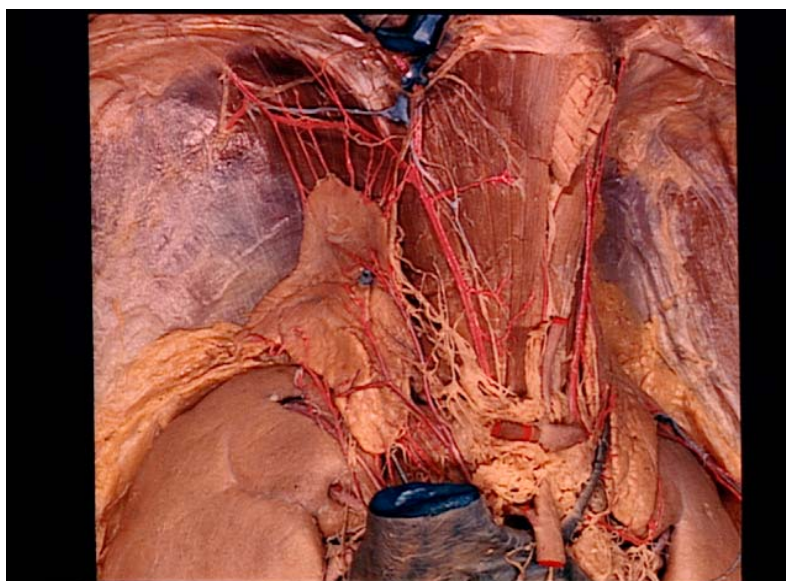


غدد سورنال در حالت پاتولوژیک



### غده سورنال در نمای قدامی و برش آن

غده سورنال یک کمر بند قشری غنی لیپیدی دارد اما بافت کرومافین ندارد ولی بخش مغزی آن عمیقاً با نمک های کرومافینی رنگ می گیرد.



### غده سورنال راست و چپ در جایگاه طبیعی

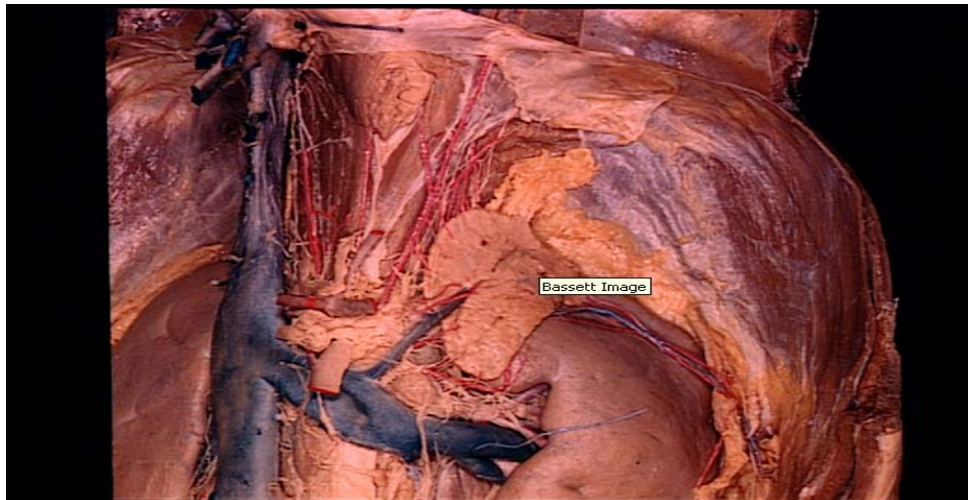
اجسام قشری cortical bodies توده ای کوچکی از قشر فوق کلیوی هستند که اغلب نزدیک غده اصلی و جاهای دیگر وجود دارند.





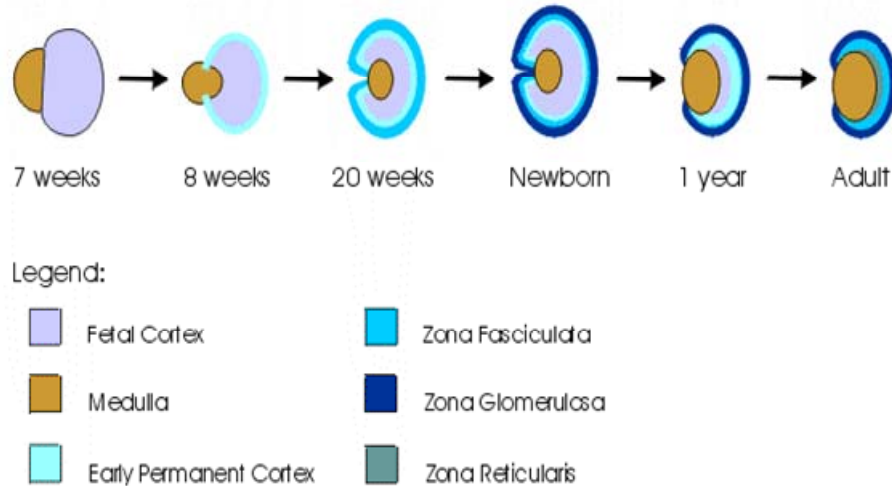
سورنال راست در نمای قدامی

از نظر تکاملی و جنین شناسی phylogenically ، ontogenically و ساختاری structurally و کارکردی Functionally کورتکس و مدولا یا یکدیگر اختلاف دارند اما از نظر توپوگرافی با یکدیگر متحد هستند.



غده سورنال چپ در جایگاه طبیعی

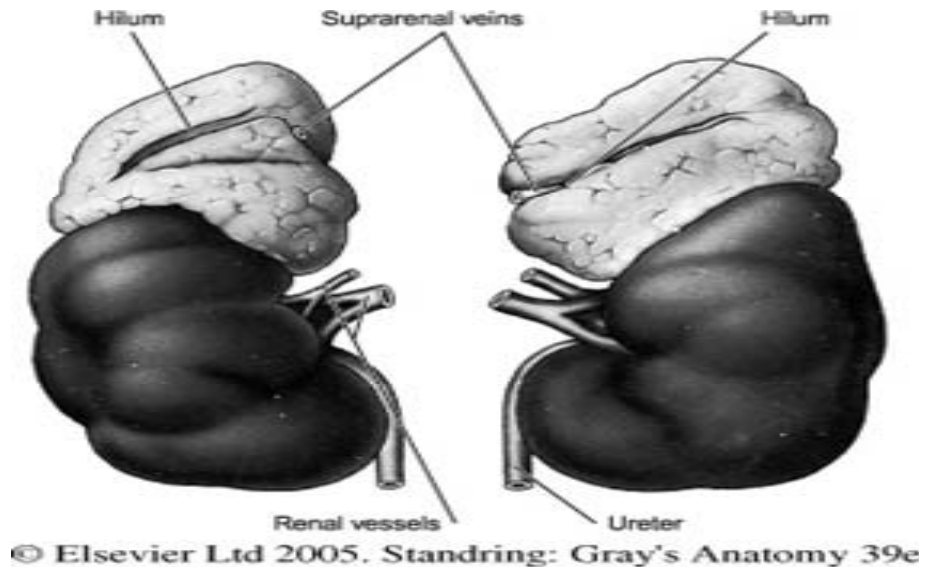
غده سمت راست تقریباً هرمی شکل بوده و شبیه یک چهار ضلعی نامنظم است در حالیکه غده سمت چپ هلالی شکل است و معمولاً بزرگتر و بالاتر است. کلاً در افراد بالغ ارتفاع هر غده ۵۰ میلیمتر عرض ۳۰ میلیمتر و ضخامت (قدامی خلفی) آن ۱۰ میلیمتر و وزن آن ۵ گرم است و مغز غده حدود یک دهم وزن آن را تشکیل می دهد. اندازه آن در هنگام تولد حدود یک سوم اندازه کلیه ها می باشد، اما در بالغ یک سیزدهم آن است.



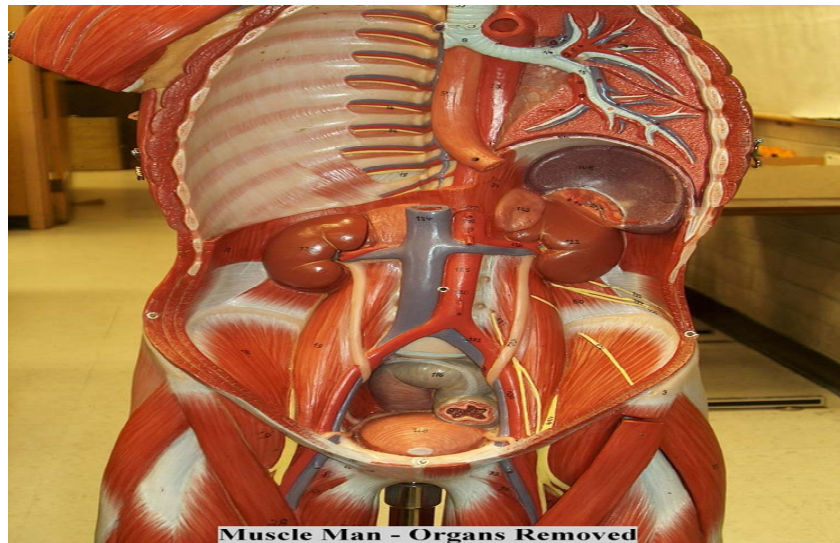
It is important to note the relative size of the adrenal glands at each of the stages.

### مراحل رشد غده سوراخ از دوره جنینی تا بلوغ

این تغییرات تنها به علت رشد کلیه نیست بلکه به کوچک شدن بعد از تولد و کورتکس جنینی است دو ماه پس از تولد، وزن سوپرانال به یک دوم کاهش می یابد و در نیمه سال دوم اندازه آن اضافه می شود کم تا قبل از بلوغ و به وزن هنگام تولد می رسد بعد از آن وزن غده کمی اضافه می شود.

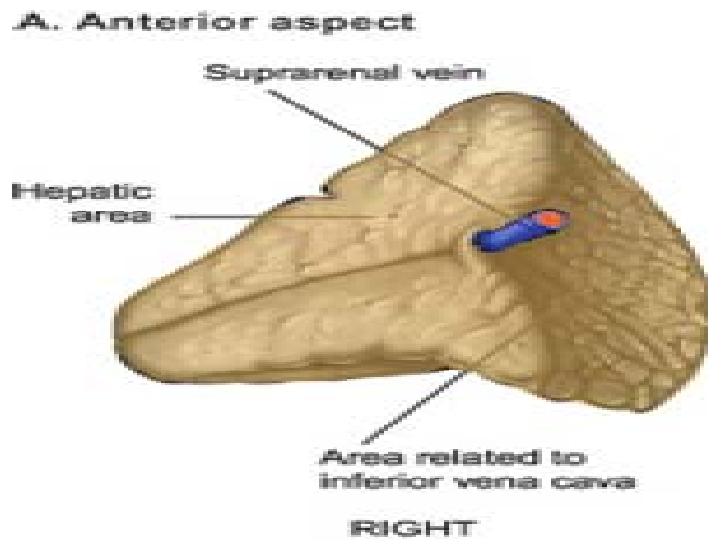


### اندازه غدد سورنال در کودکی



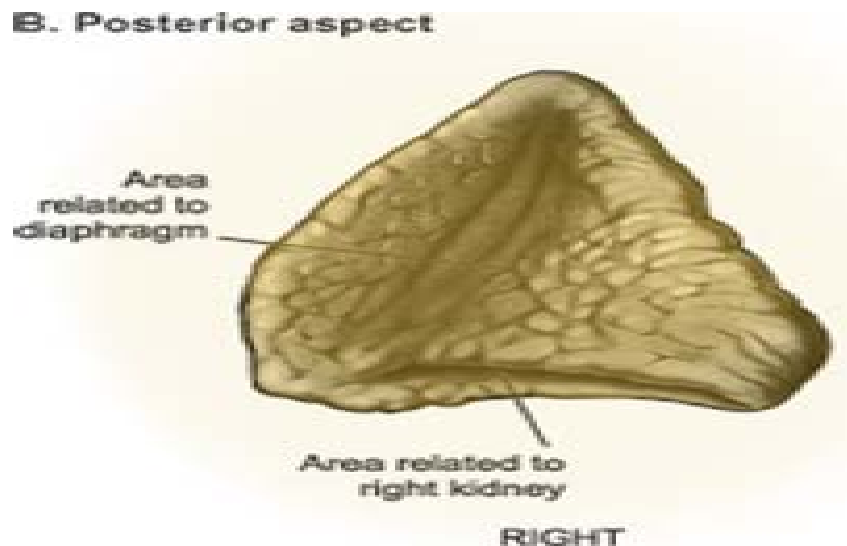
### جایگاه غدد سورنال در دوران بلوغ

غده سمت راست : غده سمت راست در عقب وناکاوا سوپریور و لوب راست کبد قرار دارد و در جلوی دیافراگم و بالای فوقانی کلیه است. قاعده این چهار ضلعی نامنظم به سطح قدامی داخلی قطب فوقانی کلیه سمت راست اتصال دارد و اغلب بخش فوقانی کنار داخلی کلیه را هم می پوشاند.



**نمای قدامی سورنال راست**

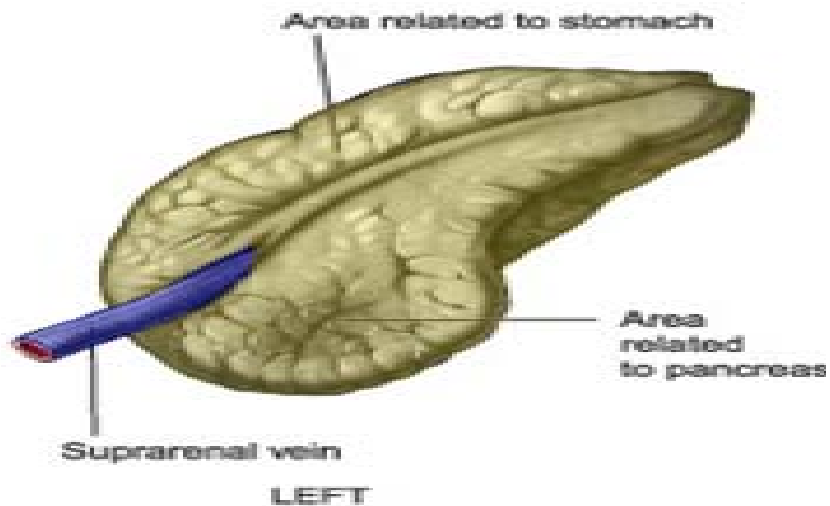
سطح قدامی آن کمی به لترال و است یک ناحیه عمودی باریک دارد که از پرتینوئوم پوشیده نیست و در عقب وناکاوا اینفریور قرار گرفته است و بخش خارجی مثلی شکل سطح قدامی با کبد مجاورت دارد و در بالا بدون صفاق است در پائین ممکن است از صفاق تحتانی لیگامان کروناری تحتانی کبد پوشیده شده باشد. ممکن است دوازده این ناحیه را بپوشاند. در زیر قله غده نزدیک کنار قدامی آن یک ناودان کوتاه موسوم به هلیوم ( ناف ) وجود دارد که ورید سوپرا رنال از آن عبور و به ورید اجوف تحتانی می پیوندد در سطح خلفی به وسیله یک ستیغ عرضی منحنی دو بخش فوقانی و تحتانی تقسیم می شود .



**نمای خلفی سورنال راست**

بخش فوقانی محدب بوده و به دیافراگم کلیه دارد و بخش تحتانی مقعر بوده و به قطب فوقانی و سطح قدامی نزدیک به قطب فوقانی کلیه مجاورت دارد. کنار داخلی باریک آن در رابطه با گانگلیون سولیاک راست و شریان فرنیک تحتانی راست مجاورت دارد. **غده سورنال چپ**: هلالی شکل بوده و تقعر آن با کنار داخلی قطب فوقانی کلیه چپ تطابق دارد. این بخش از طرف داخل محدب و از طرف خارج مقعر است. کنار فوقانی آن تیز است و کنار تحتانی گرد می باشد سطح قدامی دو بخش می شود ناحیه فوقانی توسط صفاق جدار خلفی بورسا امتالیس که آنرا از انتهای کاردیاک معده جدا می کند پوشیده شده است چون در این ناحیه چسبیدگی صفاق به غده سمت راست هوماتوم در این جا راحتتر گسترش می یابد و جز یکی از فضاهاى خارج صفاقی محسوب می شود. و در بعضی افراد این بخش با قطب خلفی طحال مجاورت دارد. ناحیه تحتانی سطح قدامی در تماس با پانکراس و شریان طحال هم بوده و فاقد صفاق است ناف آن در جهت شکمی دمی بوده و نزدیک بخش تحتانی سطح قدامی است و ورید سوپرانال چپ از آن عبور کرده و به ورید کلیوی چپ می ریزد. سطح خلفی بوسیله ستیگی به دو ناحیه داخلی و خارجی تقسیم می شود.

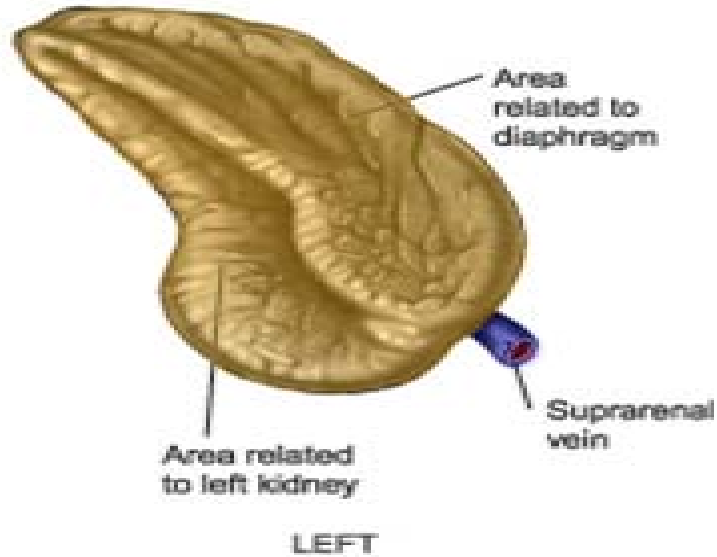
anterior aspect



نمای قدامی سورنال چپ

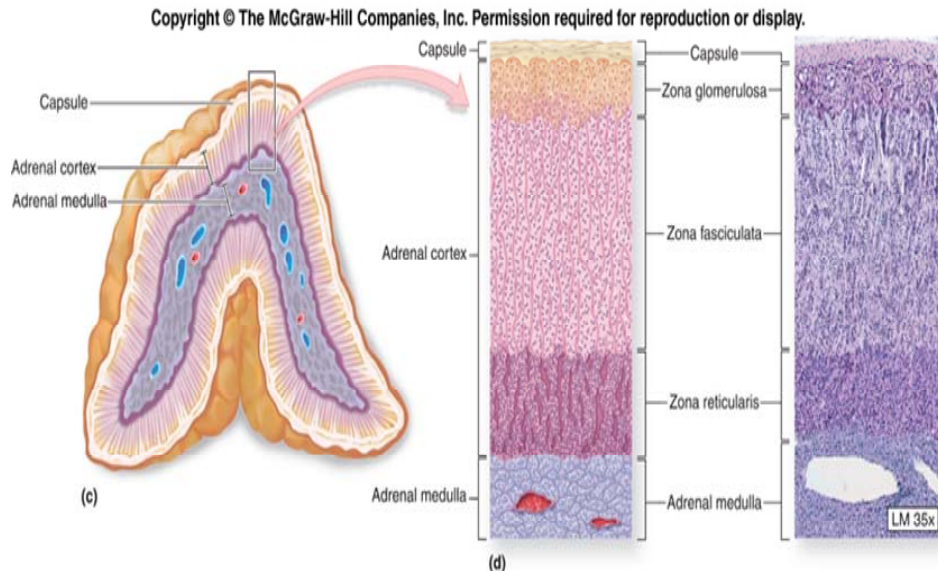
ناحیه خارجی با کلیه تماس دارد و ناحیه داخلی که کوچکتر است با ستون چپ دیافراگم تماس دارد. کنار داخلی محدب بوده و مربوط به گانگلیون سولیاک است. با عصب فرنیک چپ و شریان معدی چپ مجاورت دارد. غدد سورنال فرعی در بعضی افراد فقط شامل بافت قشری است و اغلب در بافت همبند نزدیک غدد اصلی و در بعضی افراد در طناب اسپرما تیک و اپیدیدیم و لیگامان پهن رحمی وجود دارد. مقطع سورنال شامل یک بخش بیرون زرد رنگ موسوم به کورتکس که بخش عمده غده را تشکیل می دهد و یک مدولای نازک که حدود یک دهم غده است و قرمز تیره یا خاکستری است که مربوط به محتوی خونی آن است و مدولا کاملاً توسط کورتکس پوشیده شده بجز ناف آن .

**A. Posterior aspect**



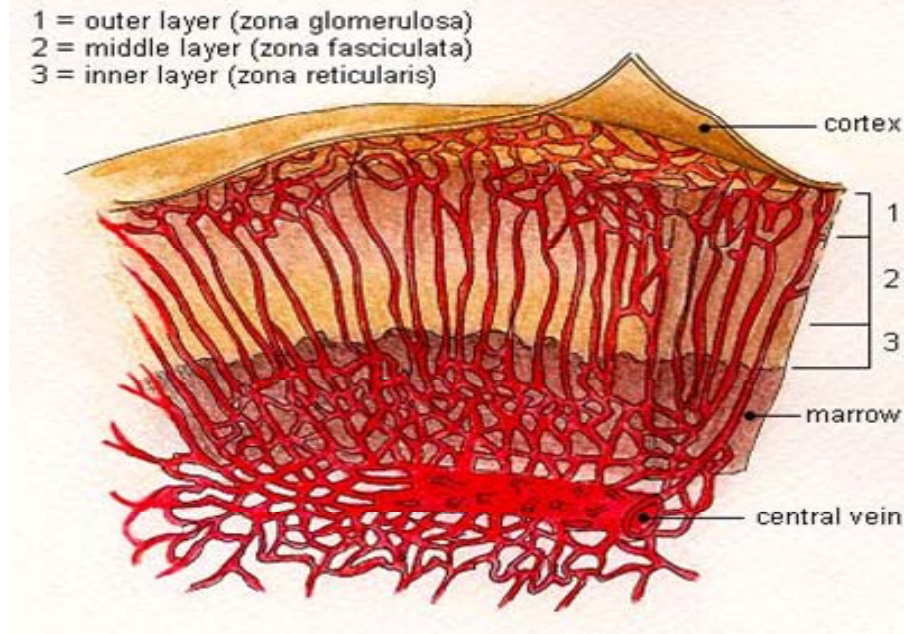
**نمای خلفی سورنال چپ**

تقسیمات درونی: این غده دارای یک کپسول کلاژن ضخیم است که ترابکولهای به عمق کورتکس می فرستد کپسول حاوی شبکه شریانی منحنی است که غده را تغذیه می کند.



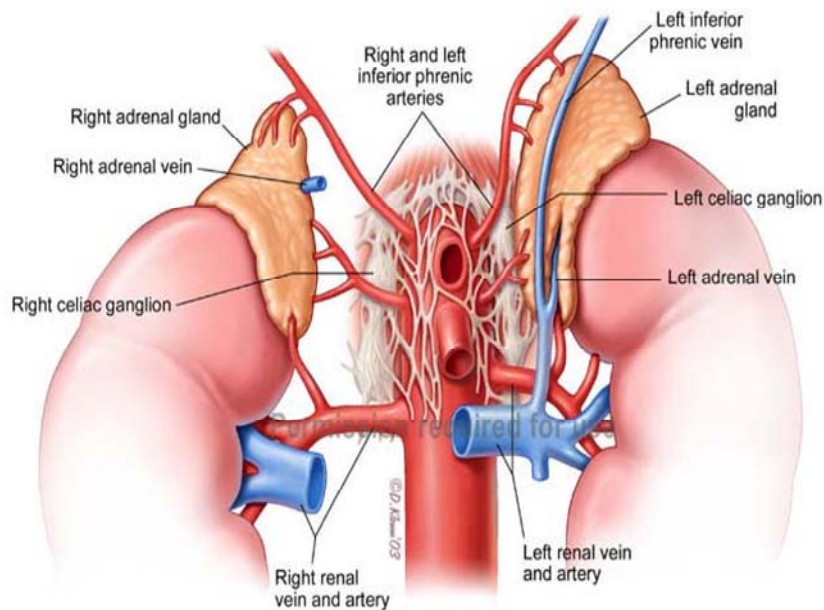
**برش سورنال و بخش های درونی آن**

کورتکس از بیرون به درون شامل سه کمربند یا zone کلافه ای یا گلمروزا - دسته ای یا فاسیکولاتا و شبکه ای یا رتیکولاریس است. بخش مغزی شامل گروهها و ستونهای فتوکروموسایت است که بوسیله سینوزوئیدهای وریدی از هم جدا می شوند و توسط نرونهای پره گانگلیون کنترل می شود. خون سینوزوئیدهای وریدی از طریق ورید سوپرانال از ناف غده بیرون می رود. در موجودات غیر پستاندار قشر و مغز وضعیت های مختلفی را نشان می دهد و ممکن است بخش از غده درون کلیه باشد.



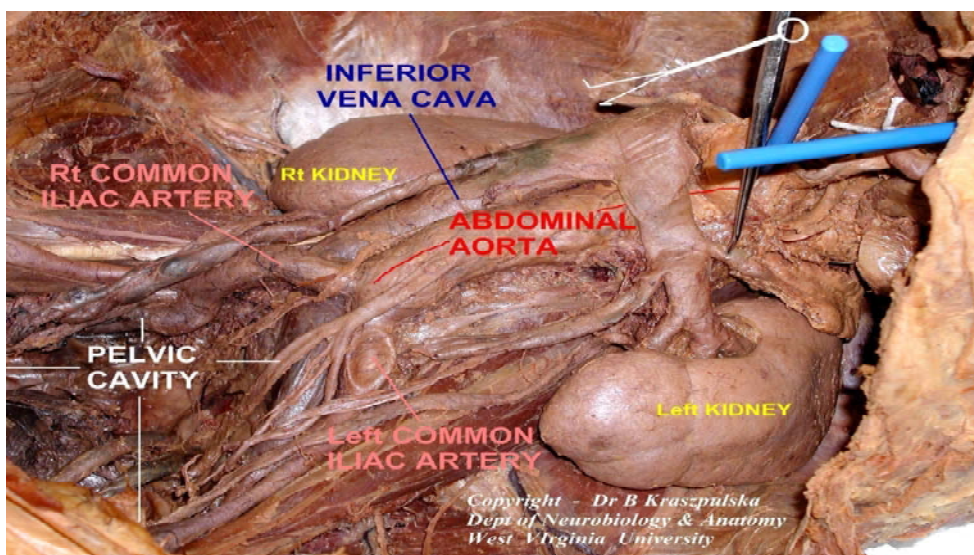
### تقسیمات سورنال

**عروق و اعصاب:** این غده بسیار پر عروق بوده و بوسیله سه گروه شریان فوقانی و میانی و تحتانی تغذیه می شود که به ترتیب از شریان فرنیک تحتانی و آئورت شکمی و شریان رنال مشتق می شوند. عمده شاخه های شریانی قبل از ورود به غده در پیرامون کپسول منشعب می شوند و سپس شاخه های مذکور از کپسول عبور کرده شبکه ساب کپسولار را می سازند و شبکه سینوزوئیدی را شکل می دهد از این شبکه سینوزوئیدی رگهائی به طرف ناحیه رتیکولار رفته و به شبکه عمقی ناحیه رتیکولار وارد می شود از شبکه عمقی وریدهای منشاء می گیرند که به شبکه وریدی مدولاری می روند و از آنجا هم وریدهایی منشاء می گیرند که به ورید مدولاری ملحق شده و از طریق ورید سوپرانال از ناف غده بیرون می روند. تعدادی از شریانهای که طولتر هستند مستقیماً از شریانهای سورنال به ناحیه مغزی می روند و فاقد گلوکوکورتیکوئید هورمون هستند و یک خون رسانی مضاعف برای غده ایجاد می کنند.



### عروق و اعصاب کلیه در نمای قدامی

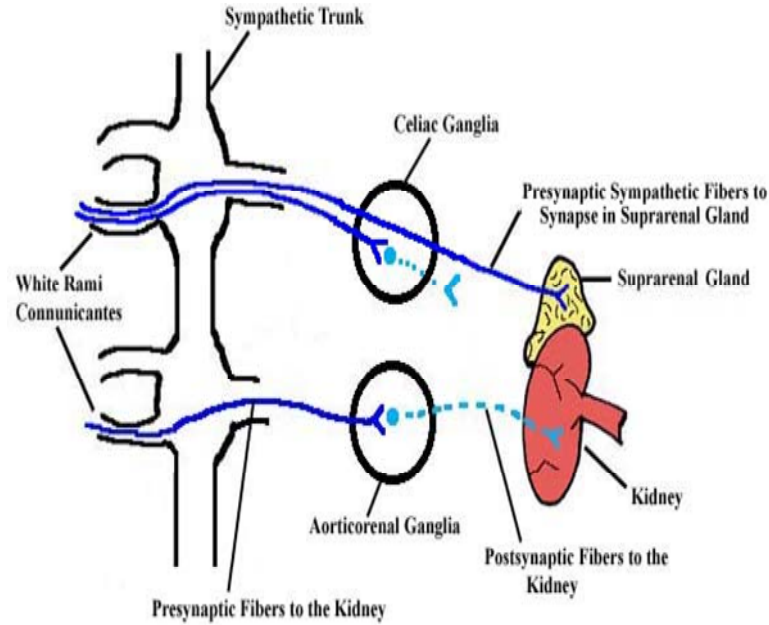
**وریدها:** ورید سورنال راست به وناکوا اینفریور و ورید سورنال چپ به ورید رنال می ریزد به دلیل اینکه ورید سورنال چپ مستقیماً در بالای وریدهای گونادال قرار دارند و ورید کلیوی چپ از پنس شریان عبور می کند و ورید سورنال هم دارای مواد وازوکانستریکور (آدرنالین) است و به دلایل آناتومی دیگر، بیماری ها گوناد چپ بیشتر است.



### نمای قدامی طرفی سورنال چپ و ورید سورنال چپ

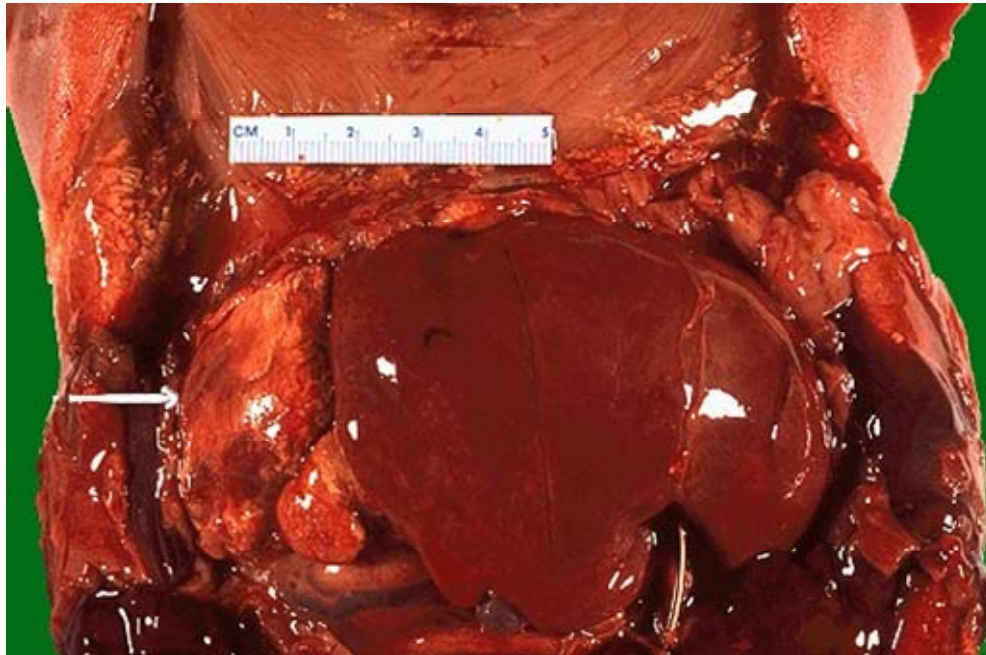


**لنف** : عروق لنفاوی به گره ها لنفاوی لترال آئورت می ریزند.  
**اعصاب** : بسیار فراوان بوده و عمدتاً از رشته های پر گانگلیون سمپاتیک هستند . که به بخش مغزی وارد می شوند . شاید اعصاب قشری سورنال از اعصاب اسپلانجیک باشد .



### سمپاتیک غده سورنال

پاراگانگلیونها (paraganglyon) بافت های کرومافینی هستند که ممکن است نزدیک گانگلیونها اتونوم و در وضعیت های رتروپریتوتتال و مدیاستینال وجود داشته باشند . مانند اجسام کنار سرخرگ بزرگ تنه یا بر آئورتی paraaort که تا ۱۴ سالگی وجود دارند که سلولهای اصلی آن مانند سلولهای کرومافینی و غده سورنال است. تومورهای جسم صماخی Jougular body ممکن است اعصاب مجاور گوش میانی را تحت تاثیر قرار دهد. جسم دنبالچه coccygeal body کلافه دنبالچه Glomus coccygeal در سال ۱۸۶۰ کشف شد و معادل گلوموس کاروتید دانسته شد ولی این ساختار پیوندی شریانی وریدی Arteriovenous anastomotic stacture هنوز احتیاج به تحقیقات بیشتری دارد زیرا بعضی از دردهای کوکسی آن را به ساختمان طبیعی این جسم مربوط دانند.



تومور سوراخال سمت راست در نماى قدامى طرفى راست

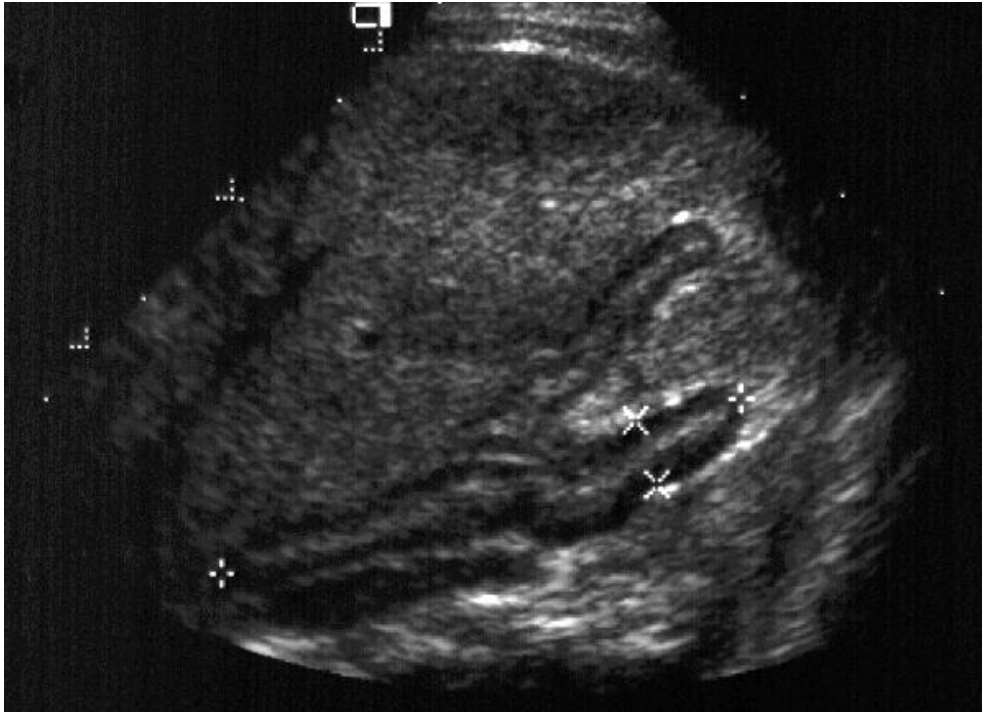
### روشهاى تصويربردارى

هر چند روش هاى مختلف تصويربردارى مانند راديوگرافى ساده، سونوگرافى و اسكن هاى راديوايزوتوپ جهت تصويربردارى آدرنال بكار رفته اند ولى روش هاى تصوير بردارى جديدتر مانند CT (توموگرافى كامپيوترى) و MRI (تصوير بردارى تشديد مغناطيسى) در اين زمينه، امروزه به عنوان روش هاى انتخابى در نظر گرفته مى شوند.

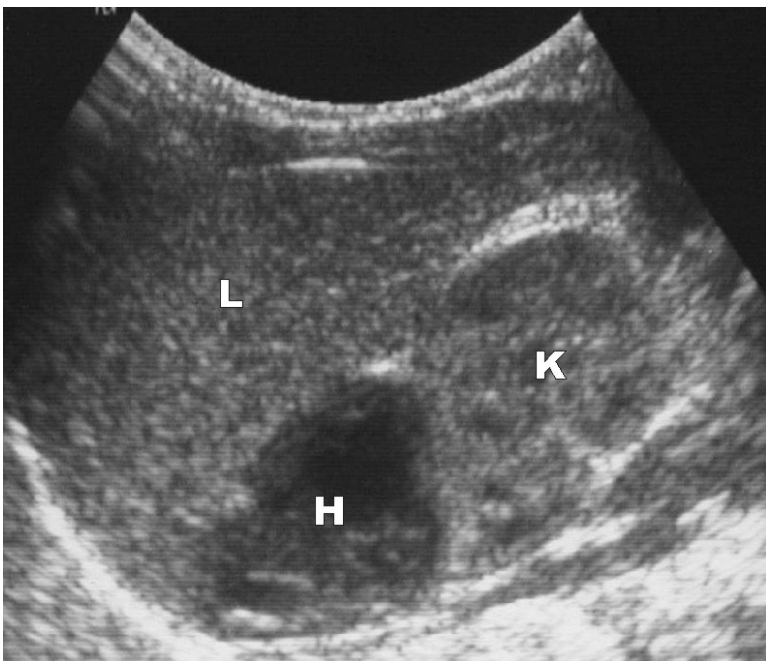
گرچه سونوگرافى در تشخيص ضايعات آدرنال در کودکان مى تواند مفيد باشد (شكل هاى ۱۰ و ۱۱) ولى معمولاً در بالغين بعنوان يك روش تشخيصى اوليه بكار نمى رود. امروزه اولين اقدام تصويربردارى جهت بيمارىبى و همچنين تشخيص ضايعات كوچكتر آدرنال، CT و مخصوصاً Multi-slice spiral CT مى باشد (شكل هاى ۱۲ و ۱۳). همچنين در سالهاى اخير با ابداع دستگاههاى MRI با قدرت ميدان مغناطيسى بالا، اين روش نيز در تشخيص ضايعات آدرنال جاىگاه ويژه اى پيدا کرده است (شكل ۱۴) و معمولاً براى تعيين دقيق تر محدوده ضايعاتى كه قبلاً توسط CT تشخيص داده شده اند، پس از CT از MRI استفاده مى شود.

روش تصويربردارى تشخيصى ديگر در آدرنال، استفاده از مواد راديوايزوتوپ مخصوصاً ماده اى بنام (MIBG) methaiodobenzylguanidine است كه يك آنالوگ نور آدرنالين است.

روش موسوم به توموگرافى پرتاب پوزيترون (PET) و مخصوصاً سيستم هاى جديد اين روش تصويربردارى بنام PET-CT كه تركيبى با CT را فراهم مى نمايند در تشخيص ضايعات بدخيم آدرنال دقت تشخيص قابل توجهى دارند.



شکل ۱۰: تصویر  
سونوگرافی غده  
آدرنال طبیعی در نوزاد



شکل ۱۱: تصویر سونوگرافی نشانگر توده آدرنال  
راست

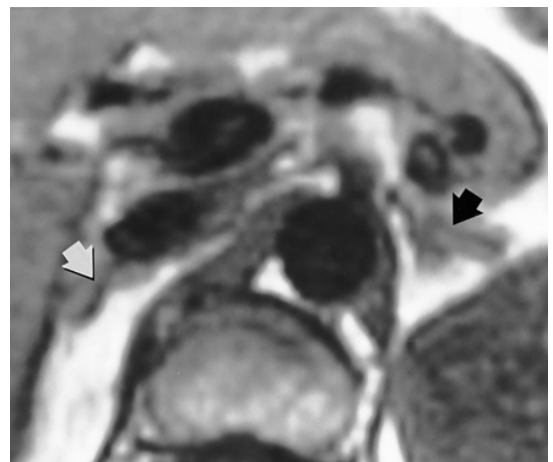


شکل ۱۲: تصویر CT نشانگر توده آدرنال راست



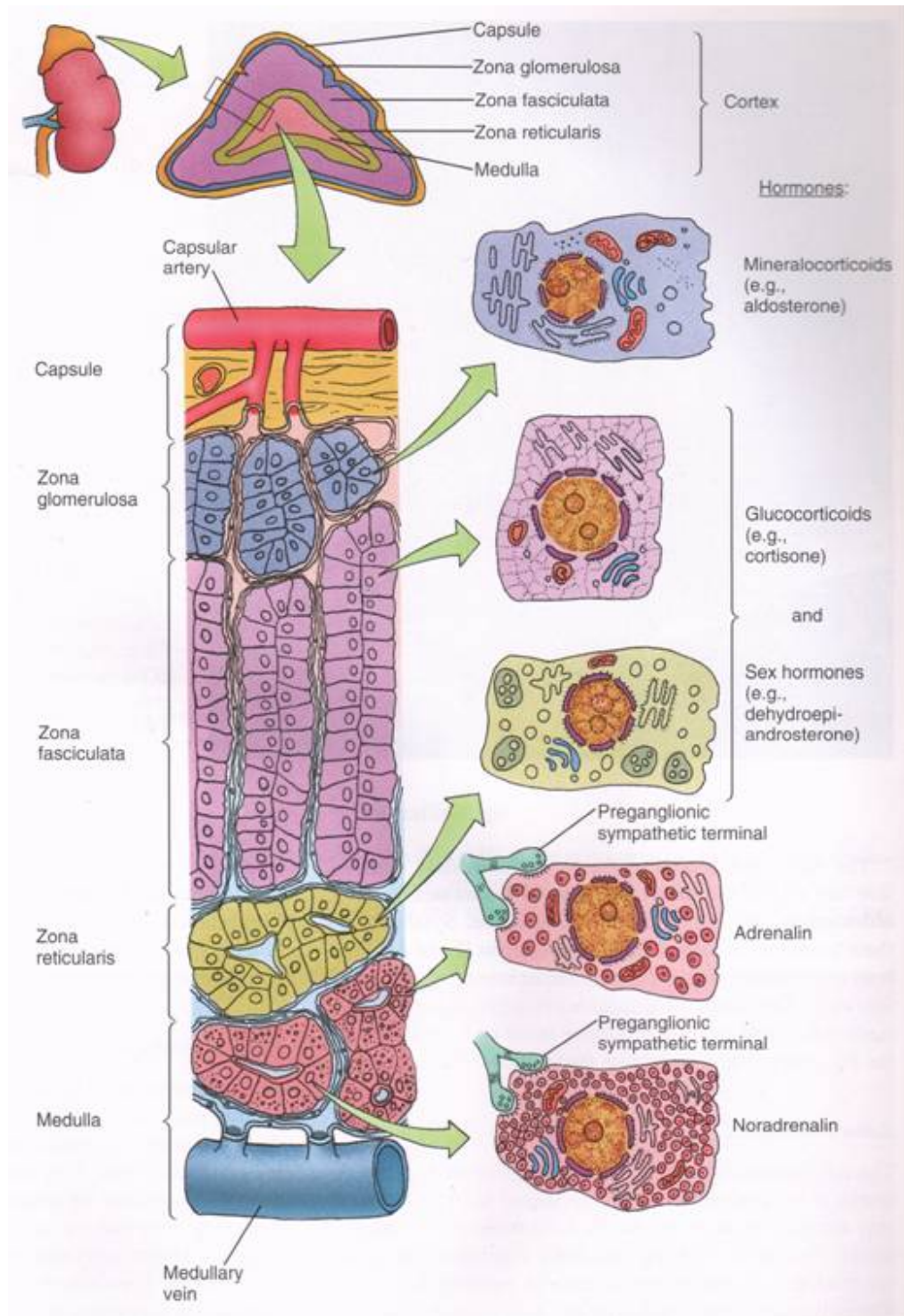
شکل ۱۳: تصویر CT نشانگر توده آدرنال چپ

شکل ۱۴: تصویر MRI آدرنال



## بافت شناسی

غدد آدرنال بصورت جفت بر روی قطب فوقانی کلیه ها و در داخل بافت چربی قرار گرفته اند . این غدد ساختمانهای هلالی شکل مسطحی می باشند . که در انسان در حدود ۴ تا ۶ سانتیمتر طول ، ۱ تا ۲ سانتیمتر عرض و ۴ تا ۶ میلیمتر قطر دارند. وزن دو غده آدرنال مجموعاً در حدود ۸ گرم است ولی وزن و اندازه این غده بر اساس سن و وضعیت فیزیولوژیک فرد تغییر می کند. بررسی مقاطع تازه تهیه شده آدرنالها چنین نشان می دهد که این غدد توسط یک کپسول همبند از جنس کلاژن متراکم احاطه شده اند. این غده دارای دو لایه متحدالمرکز می باشد: یک لایه محیطی زرد که بخش قشری آدرنال ( adrenal cortex ) نامیده می شود و یک لایه مرکزی برنگ قهوه ای مایل به قرمز که بخش مرکزی آدرنال ( adrenal medulla ) نام دارد ( شکل ۳ ) .



شکل ۳: تصویر شماتیک غده فوق کلیه (سورنال) و سلولهای مربوط به آن

بخش های قشری و مرکزی آدرنال از لایه های زاینده متفاوتی در دوران جنینی بوجود می آیند. بخش قشری از مزودرم واسطه ای سلومیک (coelomic intermediate mesoderm) و بخش مرکزی از سلولهای ستیغ عصبی بوجود می آیند که سلولهای عقده های سمپاتیک نیز، از همین ستیغ بوجود می آیند. ساختمان بافتی کلی این ارگان، نمونه یک غده آندوکراین است که در آن سلولهای بخش مرکزی و قشری بصورت طنابهایی در طول مویرگها تجمع یافته اند. کپسول همبند این غده که از جنس کلاژن می باشد استتاله های نازکی به داخل غده می فرستد که به آنها تراپکولا (trabecula) می گویند. استرومای غده به طور عمده از شبکه ای از الیاف رتیکولر تشکیل می گردد که سلولهای ترشخی را محافظت می نمایند.

#### خونسازی

غدد آدرنال بوسیله شریانهایی مشروب می گردند که از بخشهای مختلفی از قسمت محیطی این غده وارد آن می گردند (شکل ۳). شاخه های شریانی در زیر کپسول آدرنال یک شبکه عروقی بوجود می آورند که از این شبکه ۳ گروه رگ عمده منشأ می گیرند: شریانهای کپسول که در بخش قشری مکرراً در بین سلولهای غده منشعب شده و مویرگهایی را به وجود می آورند که درون مویرگهای مدولا (بخش مرکزی غده) تخلیه می شوند و شریانهای بخش مرکزی که از بخش قشری عبور نموده منشعب شده و بخشی از شبکه مویرگی بسیار گسترده بخش مرکزی غده را می سازند (شکل ۳). مدولا با داشتن دو مسیر جداگانه خونسازی هم از خون شریانی (از طریق شریانهای بخش مرکزی) و هم از خون وریدی (از طریق شریانهای بخش قشری) مشروب می گردد. آندوتلیوم این مویرگها بسیار نازک بوده و دارای منافذ متعدد می باشد که توسط دیافراگمهای نازکی پوشیده شده اند. یک لایه قاعده ای پیوسته در زیر آندوتلیوم وجود دارد. مویرگهای بخش مرکزی (مدولا) همراه با مویرگهای بخش قشری (کورتکس) وریدهای بخش مرکزی را می سازند که از بهم پیوستن این وریدها، ورید فوق کلیوی یا آدرنال بوجود می آید (شکل ۳).

#### بخش قشری (کورتکس) غده آدرنال:

با توجه به تفاوتیهای موجود در شکل و چگونگی قرار گیری سلولهای کورتکس، می توان این بخش از غده آدرنال را به ۳ لایه متحدالمرکز که معمولاً در انسان حدود کاملاً مشخصی ندارند تقسیم نمود. این ۳ لایه عبارتند از: ناحیه گلمرولار (zona glomerulosa) ناحیه فاسیکولار (zona fasciculata) و ناحیه رتیکولار (zona reticularis). نواحی گلمرولار، فاسیکولار و رتیکولار به ترتیب ۱۵، ۶۵ و ۷ درصد از حجم کل غده آدرنال را تشکیل می دهند. ناحیه ای که مستقیماً در زیر کپسول آدرنال قرار دارد ناحیه گلمرولار نامیده می شود که در آن سلولهای استوانه ای یا هرمی بصورت طنابهای بسیار فشرده، مدور یا قوسی که توسط مویرگها احاطه گردیده اند آرایش یافته اند (شکل ۳). لایه بعد ناحیه فاسیکولار می باشد که علت این نامگذاری قرار گرفتن سلولهای این ناحیه بصورت طناب های مستقیمی است که به اندازه یک یا دو سلول ضخامت دارند. این طناب ها نسبت به سطح غده عمود بوده و دارای مویرگهایی در بین خود هستند. سلولهای ناحیه فاسیکولار چند وجهی می باشند و قطرات چربی متعددی در سیتوپلاسم خود دارند. بعلت حل شدن این چربیها در زمان تهیه مقاطع بافتی، سلولهای این ناحیه در آمادش های بافتی بصورت واکوئول دار (حبابدار) بنظرمی رسند. سلولهای ناحیه فاسیکولار به دلیل واکوئول داربودن، اسپونژیوسیت (spongyocyte) نیز نامیده می شوند. ناحیه رتیکولار داخلی ترین لایه کورتکس می باشد که بین ناحیه فاسیکولار و بخش مرکزی (مدولا) قرار دارد. سلولهای این بخش بصورت طنابهای نامرتبی قرار دارند که یک شبکه بهم پیوسته بوجود می آورند. سلولهای این لایه کوچکتر از دو لایه قبل می باشند. پیگمانهای لیپوفوشین در سلولهای این ناحیه بزرگ و نسبتاً زیاد می باشند سلولهای نامنظمی را که دارای هسته مچاله شده هستند که حاکی از مرگ سلول می باشد اغلب می توان در این لایه یافت.

سلولهای کورتکس آدرنال فرآورده های ترشخی خود را در داخل گرانولهای سلولی ذخیره نمی کنند بلکه تنها در صورت نیاز شروع به ساخت و ترشح هورمونهای استروئیدی می نمایند. استروئیدها که مولکولهای کم وزن و قابل حل در چربی می باشند می توانند

براحتی از غشای پلاسمایی انتشار یابند و برای ترشح خود نیاز به مرحله اختصاصی آگروسیتوز ندارند. این سلولها دارای جزئیات ساختمانی مشخصه سلولهای مترشح هورمونهای استروئیدی می باشند.

استروئیدهای غده آدرنال را می توان بر اساس اعمال فیزیولوژیک آنها به ۳ گروه تقسیم نمود: گلوکوکورتیکوئیدها (glucocorticoids)، مینرالوکورتیکوئیدها (mineralocorticoids) و آندروژنها (androgens). ناحیه گلمرولار، مینرالوکورتیکوئیدها و بطور عمده آلدوسترون را ترشح می نماید که در حفظ تعادل آب و الکترولیتها نقش دارند. ناحیه فاسیکولار و احتمالاً رتیکولار گلوکورتیکوئیدها را تولید می کنند. آندروژنها و احتمالاً استروژن بمقدار کم در ناحیه رتیکولار تولید می شود سنتز کلسترول از استات در شبکه اندوپلاسمی صاف و تبدیل کلسترول به پرگنولون در میتوکندری ها انجام میپذیرد.

#### کورتکس جنینی یا موقت

در انسان و برخی حیوانات دیگر، غده آدرنال نوزادان نسبت به بزرگسالان بزرگتر می باشد. در آغاز عمر لایه ای بنام کورتکس جنینی یا موقت (fetal or provisional cortex) بین مدولا و کورتکس دائم که در این زمان بسیار نازک است وجود دارد. این لایه نسبتاً ضخیم بوده و سلولهای آن بصورت رشته پشت سر یکدیگر قرار گرفته اند. پس از تولد، کورتکس موقت تحلیل می رود در حالیکه کورتکس دائم که در ابتدا یک لایه نازک بود تکامل یافته و به ۳ لایه ای (ناحیه ای) که قبلاً ذکر شد تمایز می یابد. یک عمل اصلی کورتکس جنینی ترشح آندروژنهای کونژوگه شده با سولفات می باشد که این مواد در جفت، به آندروژنها و استروژنهای فعال تبدیل شده و وارد گردش خون مادری می شوند.

#### بخش مرکزی غده آدرنال:

بخش مرکزی (مدولا) از سلولهای پارانشیمی چند وجهی تشکیل شده است که بصورت رشته ای یا توده ای در کنار یکدیگر قرار گرفته و توسط یک داربست رتیکولر تقویت می شوند. شبکه مویرگی وسیعی بین رشته های سلولی مجاور وجود دارد و چند عقده پاراسمپاتیک نیز در این بخش دیده می شوند. سلولهای پارانشیمی بخش مرکزی (همانند نورونهای پس عقده ای سمپاتیک و پاراسمپاتیک) از ستیج عصبی منشاء می گیرند. سلولهای پارانشیمی مدولای آدرنال را می توان بعنوان نورونهای پس عقده ای سمپاتیک تغییر یافته ای در نظر گرفت که در حین تکامل رویانی، زوائد خود را از دست داده و به سلولهای ترشحي تبدیل شده اند. سلولهای پارانشیمی مدولا، دارای گرانولهای ترشحي متعددی می باشند که توسط غشایی احاطه شده و در مطالعه با میکروسکوپ الکترونی، ۳۵۰ - ۱۵۰ نانومتر قطر داشته و متراکم می باشند. این گرانولها حاوی یکی از کاتکول آمینها (یعنی اپی نفرین یا نوراپی نفرین)، می باشند. این گرانولهای ترشحي همچنين حاوی ATP، پروتئين هايي بنام کرومگروانين ها (chromogranins) می باشند (این پروتئينها ممکن است بعنوان یک پروتئين اتصالي برای کاتکول آمینها عمل نمایند). دوپامین بتا - هیدروکسیلاز (که دوپامین را به نوراپی نفرین تبدیل می کند) و برخی پپتیدهای اپیوئیدی (انکفالین ها) نیز، از دیگر مواد موجود در این گرانولها می باشند.

شواهد زیادی مبین این نکته اند که اپی نفرین و نوراپی نفرین، بوسیله دو سلول مختلف در مدولا ترشح می شوند. سلولهای مترشحه اپی نفرین دارای گرانولهای کوچکتر با کدورت الکترونی کمتر (در مشاهده با میکروسکوپ الکترونی) می باشند و محتویات آنها گرانول را کاملاً پر می کند سلولهای مترشحه نوراپی نفرین دارای گرانولهای بزرگتر با کدورت الکترونی بیشتری نسبت به گرانولهای اپی نفرین می باشند. محتویات گرانولهای اپی نفرین به شکل نامنظمی در داخل گرانول قرار گرفته و در زیر غشای گرانول یک لایه دارای شفافیت الکترونی وجود دارد. در حدود ۸۰٪ از کاتکول آمینهای موجود در ورید آدرنال از نوع اپی نفرین هستند.

تمامی سلولهای بخش مرکزی غده فوق کلیوی توسط پایانه های عصبی کلینژیک که مربوط به اعصاب سمپاتیک پیش عقده ای می باشند، عصب دهی می شوند. بر خلاف بخش قشری که هورمونهای استروئیدی را ذخیره نمی سازد سلولهای بخش مرکزی هورمونهای خود را در گرانولهای مربوطه جمع آوری و ذخیره می نمایند.



اپی نفرین و نورایی نفرین در پاسخ به واکنش‌های هیجانی شدید ( نظیر ترس ) به مقادیر فراوانی ترشح می گردند. آزاد سازی این مواد توسط الیاف پیش عقده ای سمپاتیک که به سلولهای بخش مرکزی عصب می دهند انجام می پذیرد انقباض عروق ، افزایش فشار خون ، تغییرات تعداد ضربان قلب و اثرات متابولیک نظیر افزایش قند خون همگی از ترشح و آزاد سازی کاتکول آمینها بدخل دستگاه گردش خون حاصل می گردند . این اثرات در واقع بخشی از پاسخ دفاعی ارگانیسم زنده به یک عامل استرس زا می باشند . در حین فعالیت طبیعی بخش مرکزی پیوسته مقادیر کمی از این هورمونها را ترشح می نماید.

سلولهای مدولای آدرنال در قسمتهای دیگری از بدن بنام پاراگانگلیونها ( paraganglia ) ( مجموعه ای از سلولهای ترشح کننده کاتکول آمین که در مجاورت عقده های عصبی دستگاه خودکار قرار دارند ) و نیز در احشای مختلف یافت می شوند . پاراگانگلیونها یک منبع منتشر تولید کاتکول آمین در بدن می باشند.

یکی از اختلالات بخش مرکزی آدرنال ، فتوکروموسیتوم ( Pheochromocytoma ) می باشد که در واقع تومور سلولهای مدولا بوده و باعث افزایش قند خون و افزایش موقت فشار خون می گردد. این تومورها در مناطقی خارج از غده آدرنال نیز یافت می شوند.

اختلالات بخش قشری را می توان به دو گروه عمده افزایش فعالیت ( hyperfunction ) یا کاهش فعالیت ( hypofunction ) تقسیم نمود . تومورهای بخش قشری می توانند منجر به تولید مقادیر فراوانی از گلوکوکورتیکوئید ( سندروم کوشینگ Cushing's syn ) یا آلدوسترون ( سندروم کان Conns syndrome ) شوند . در اغلب موارد ( ۹۰٪ ) ، سندروم کوشینگ علت یک آدنوم هیپوفیز ایجاد می شود که منجر به تولید مقادیر فراوان ACTH می گردد و ندرتاً این سندروم علت هیپرپلازی یا تومور آدرنال بوجود می آید. تولید آندروژنهای آدرنال ، اثر ناچیزی در مردان دارد. ولی تولید زیاد این هورمون باعث ایجاد پر مویی ( hirsutism ) ( افزایش غیر طبیعی موهای بدن ) در زنان، بلوغ زودرس ( precocious puberty ) در پسران و ایجاد صفات مردانه ( virilization ) در دختران ( تا قبل از سن بلوغ ) می شود این سندروم آدرنوژنیتال علت چند اختلال آنژیومی در متابولیسم استروئیدها بوجود می آیند که این امر منجر به افزایش تولید آندروژن بوسیله بخش قشری غده فوق کلیوی می گردد.

نارسایی بخش قشری ( بیماری آدیسون Addison's disease ) بطور عمده علت تخریب بخش قشری آدرنال در برخی بیماریها بوجود می آید . علائم و نشانه ها نشاندهنده نارسایی ترشح گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها هر دو توسط بخش قشری می باشند.

کارسینومهای بخش قشری نادر هستند ولی بیشتر آنها بسیار بدخیم می باشند در حدود ۹۰٪ این تومورها هورمونهای استروئیدی تولید می کنند که با غده درون ریز ارتباط دارند.

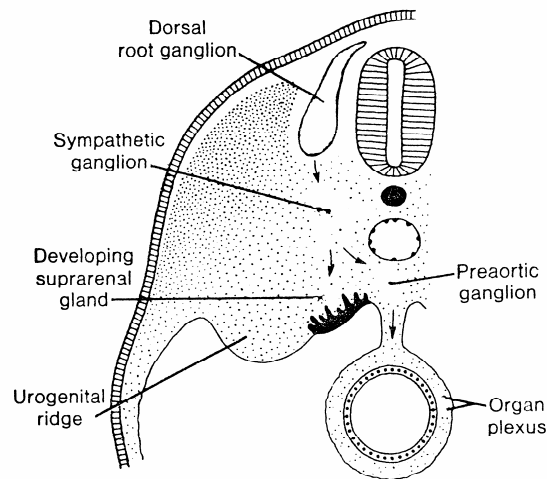
## جنین شناسی و تکامل

غده فوق کلیوی از دو قسمت تشکیل شده است یک قسمت قشری که از مزودرم مشتق شده و یک قسمت مرکزی که منشأ اکتودرمی داشته و قسمتی از سلسله سمپاتیک (ستیخ عصبی) را تشکیل می دهد.

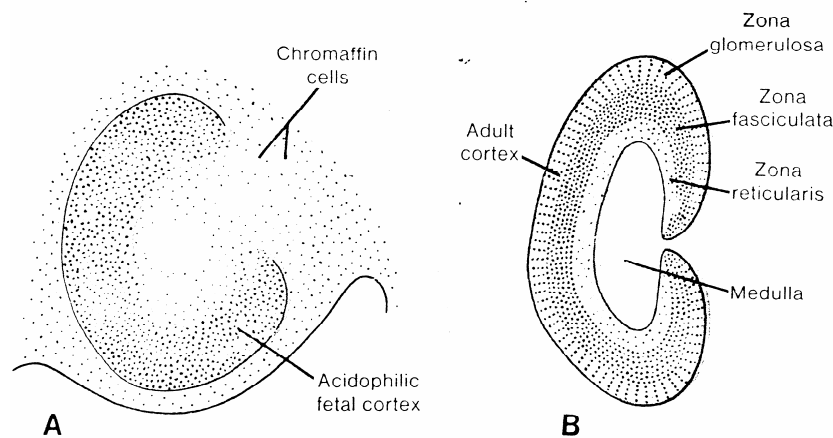
تشکیل قسمت قشری غده فوق کلیوی بدین ترتیب است که سلولهای مزوتلیال جدار خلفی حفره سلومیک در ناحیه بین ریشه مزانتروگوناد در حال رشد ، شروع به پرولیفراسیون کرده و در مزانشیم زیرین خود فرو می روند این سلولها بتدریج به صورت یک توده یا کپسول مجتمع شده و خاصیت اسیدوفیلی پیدا می کنند این توده سلولی قشر اولیه یا جنینی فوق کلیوی را می سازد که از سلولهای بزرگی تشکیل یافته است. بعد از تشکیل قشر جنینی غده فوق کلیوی یک سری دیگر از سلولهای مزوتلیال بعمق فرو می روند و بتدریج در اطراف قشر جنینی مستقر می شوند.

سلولهای اخیر از سلولهای دسته اول کوچکتر هستند و بعداً قشر واقعی غدد فوق کلیوی را تشکیل میدهند. لذا بعد از تولد قشر جنینی به سرعت تحلیل رفته وبا قشر جدید جایگزین میگردد، اگر چه ساختار کامل غده فوق کلیوی تا هنگام بلوغ جنسی ایجاد نمی گردد.

همزمان با تشکیل قشر جنینی غددفوق کلیوی تعدادی نوروبلاست سمپاتیک از زنجیره‌های سمپاتیک (سلولهای ستیغ عصبی) به کنار داخلی غده مهاجرت کرده و در درون آن فرو می‌روند. این نوروبلاست‌ها قسمت مرکزی غده فوق کلیوی را تشکیل می‌دهند. سلولهای قسمت مرکزی غده فوق کلیوی استطاله‌نساخته و بصورت گرد یا چند ضلعی در می‌آیند و چون رنگ نمک‌های کروم (قهوه‌ای مایل به زرد) را به خود می‌گیرند بنام سلولهای کرومافین (Chromaffin) خوانده می‌شوند سلولهای کرومافین در دوران جنینی در تمام بدن پراکنده اند اما بعد از تولد فقط در قسمت مرکزی غده فوق کلیوی دیده می‌شوند. (شکل‌های ۹ و ۸).



شکل ۸: ترسیمی شمائی برای نشان دادن تشکیل عقده‌های سمپاتیک. بخشی از نوروبلاستهای سمپاتیک به طرف مزوتلیوم در حال رشد مهاجرت می‌کند تا قسمت مدولر غده فوق کلیوی را بسازد.



شکل ۹: A، ترسیمی برای نشان دادن سلولهای کرومافینی (سمپاتیک) که بداخل قشر جنینی غده فوق کلیوی نفوذ می کنند. B، در مرحله کمی دیرتر رشد، قشر نهائی، قسمت مرکزی را تقریباً بطور کامل احاطه کرده است.

## بیوشیمی هورمونهای غدد فوق کلیوی

غده فوق کلیوی در انسان حدود ۵ تا ۷ گرم وزن دارد از دو قسمت قشری و مرکزی تشکیل یافته اند این دو قسمت چه از نظر منشأ رویانی و چه از نظر ترشحات کاملاً متفاوت هستند .  
قسمت قشری تقریباً ۹۰ درصد و قسمت مرکزی ۱۰ درصد وزن غده را تشکیل می دهد.  
قسمت قشری هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها و آندروژنها را می سازد.  
در قسمت مرکزی محل ساخت هورمونهای کاتکولامینی می باشد.

### هورمونهای بخش قشری غده فوق کلیوی

قسمت قشری در افراد بالغ از سه لایه تشکیل یافته است :

- ۱- لایه گلومرولار را که در این لایه میزالوکورتیکوئیدها ساخته می شود.
- ۲- لایه فاسیکولاتا که هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدی را میسازد.
- ۳- رتیکولاریس و تا حدی فاسیکولاتا محل سنتز آندروژنها و استروژن ها می باشند.

#### ۱- میزالوکورتیکوئیدها:

استروئیدهای ۲۱ کربنه می باشند اثر اصلی آنها احتباس  $Na^+$  و دفع K و H از کلیه است. در نتیجه در تنظیم یون های بدن رل مهمی دارند. مهم ترین هورمون مینرالوکورتیکوئیدی الودسترون می باشد.

#### ۲- گلوکوکورتیکوئیدها:

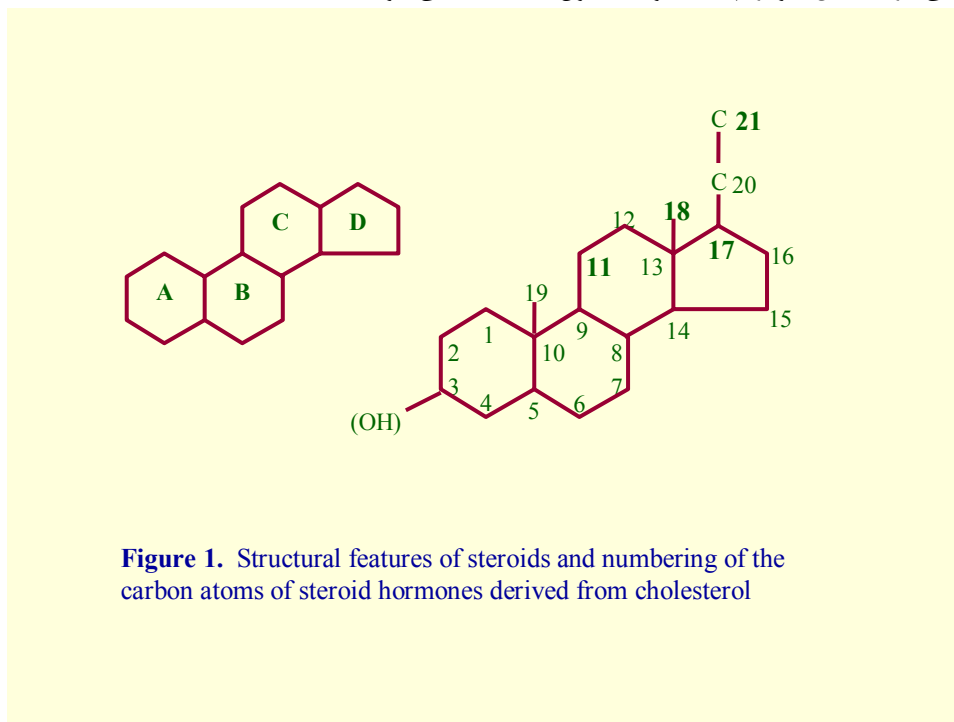
استروئیدهای ۲۱ کربنه هستند. مهم ترین عمل این گروه از هورمونها فعال کردن عمل گلوکوکورتیزول است. با توجه به اثر سازشی آنها در برابر استرس بعنوان عوامل ضد التهاب بکار می روند. گلوکوکورتیکوئید اصلی انسان کورتیزول است. از دیگر هورمون های این گروه می توان از کورتیکوسترون نام برد.

### ۳- آندروژنها:

نواحی فاسیکولاتا و رتیکولاریس قسمت قشری غده فوق کلیه مقدار زیادی دهیدرواپی اندروسترون (DHEA) و اندروستندیون می سازند. در بافت های خارجی غده فوق کلیه این استروئیدها به اندروژنهای قوی تر تبدیل می شوند. در زمان یائسگی اندروژنها ترشح شده از آدرنال پیش ساز مهمی برای ستر استروژن می باشند.

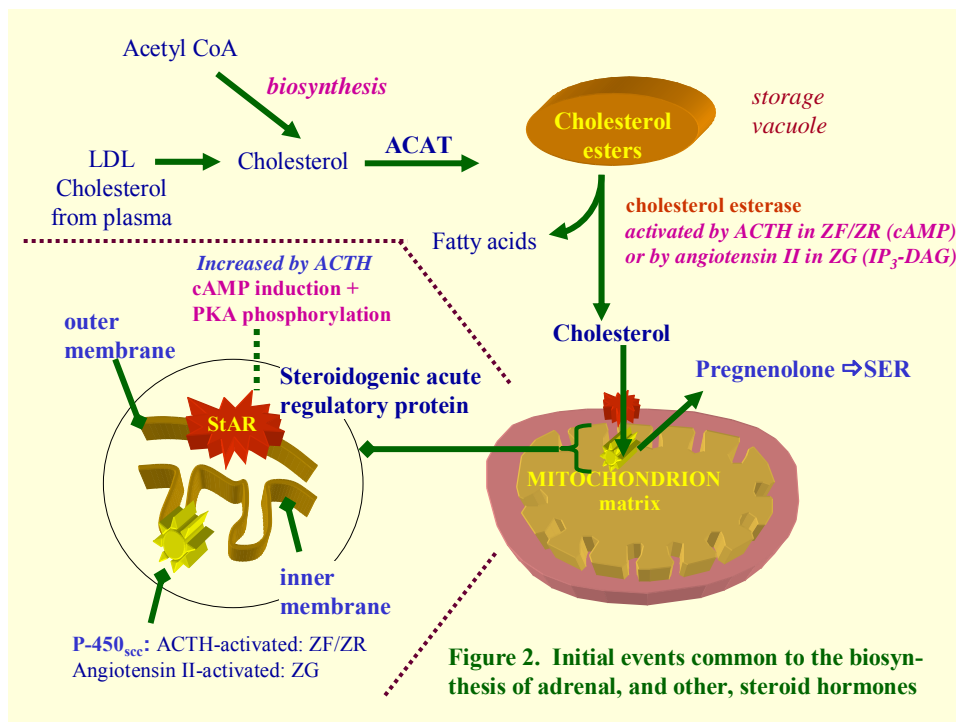
### بیوسنتز هورمونهای استروئیدی:

منشاء هورمونهای استروئیدی از کلسترول می باشد که بیشتر توسط پلازما در دسترس غده فوق کلیه قرار می گیرد ولی مقدار کمی نیز از استیل کوآنزیم A در خود غده فوق کلیه ساخته می شود.



**Figure 1.** Structural features of steroids and numbering of the carbon atoms of steroid hormones derived from cholesterol

در قسمت قشری معمولاً کلسترول بصورت استریفیه و بصورت ذرات ریز چربی در سیتوپلاسم وجود دارد. در زمان سنتز هورمونهای استروئید یک آنزیم استراز تحت تأثیر ACTH و CAMP فعال شده با هیدرولیز پیوند استری مولکولهای کلسترول آزاد میکند. کلسترول آزاد شده به داخل میتوکندری انتقال پیدا کرده تحت تأثیر آنزیم جدا کننده زنجیر جانبی (P<sub>4</sub>SO) (P<sub>4</sub>so- Side chain cleaving) Scc) با جدا کردن زنجیر جانبی کلسترول به پروگنولون تبدیل می شود. پروگنولون استروئید ۲۱ کربنه و نقطه آغاز در بیوسنتز سایر استروئیدها است.



نقش اصلی در راه این بیوسنتز را آنزیم های هیدروکسیلاز در حضور اکسیژن مولکولی و NADPH ایفاء می کنند. ولی گاهی آنزیمهای دهیدروژناز، ایزومراز و لیاز نیز مورد نیاز می باشند. به عنوان مثال ۱۸ هیدروکسیلاز و ۱۸ هیدروکسی استروئید دهیدروژناز برای ساخت آلدوسترون لازم است که فقط در لایه گلمرولوزا یافت می شود بدین ترتیب مینرالوکورتیکوئیدها فقط در این ناحیه ساخته میشود.

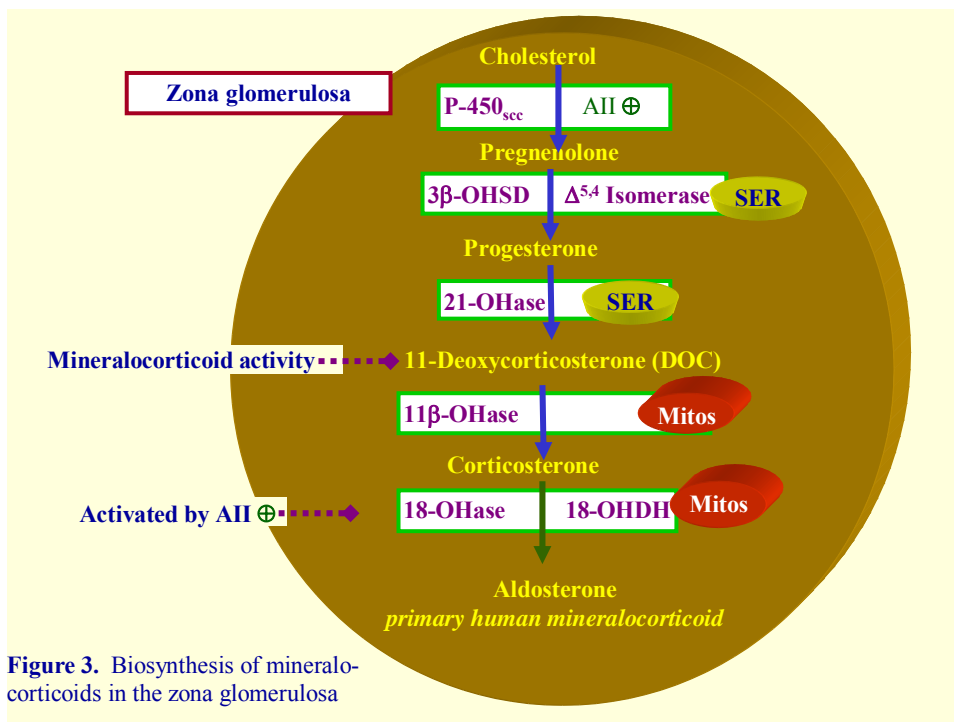


Figure 3. Biosynthesis of mineralocorticoids in the zona glomerulosa

همانطور که در شکلاهده می شود پِرنونولون توسط آنزیم  $3\beta$  هیدروکسی استروئید هیدرژناز ( $3\beta$  OHSD) به پروژسترون تبدیل می شود پروژسترون با هیدروکسیله شدن در جایگاه ۲۱. ۱۱ دزوکسی کورتیکوسترون را می سازد که از مینرالو کورتیکوئیدهای فعال است و هیدروکسیلاسیون بعدی در جایگاه ۱۱ باعث ایجاد کورتیکوسترون می شود که بیشتر فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی دارد. در ناحیه گلومرولی ۱۸ هیدروکسیلاز میتوکندریایی وجود دارد که نام دیگر آن دوسترون سنتتاز می باشد که بر کورتیکوسترون اثر کرده ۱۸ هیدروکسی کورتیکوسترون می سازد که در جایگاه ۱۸ یک عامل الکلی دارد. در اثر تبدیل آن به یک عامل آلدئید دوسترون ساخته می شود.

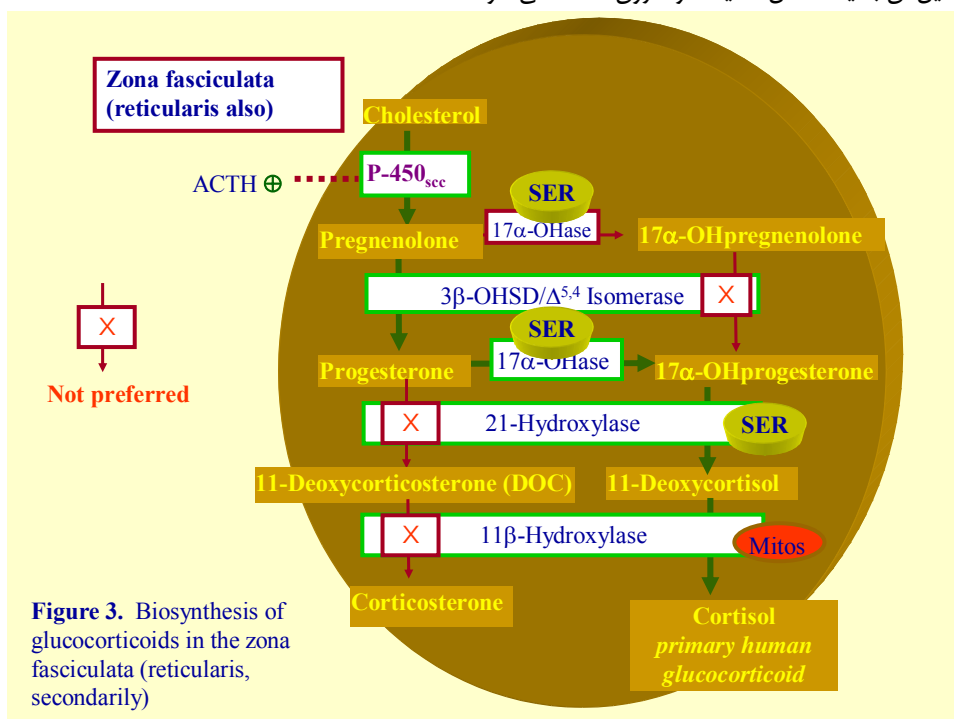
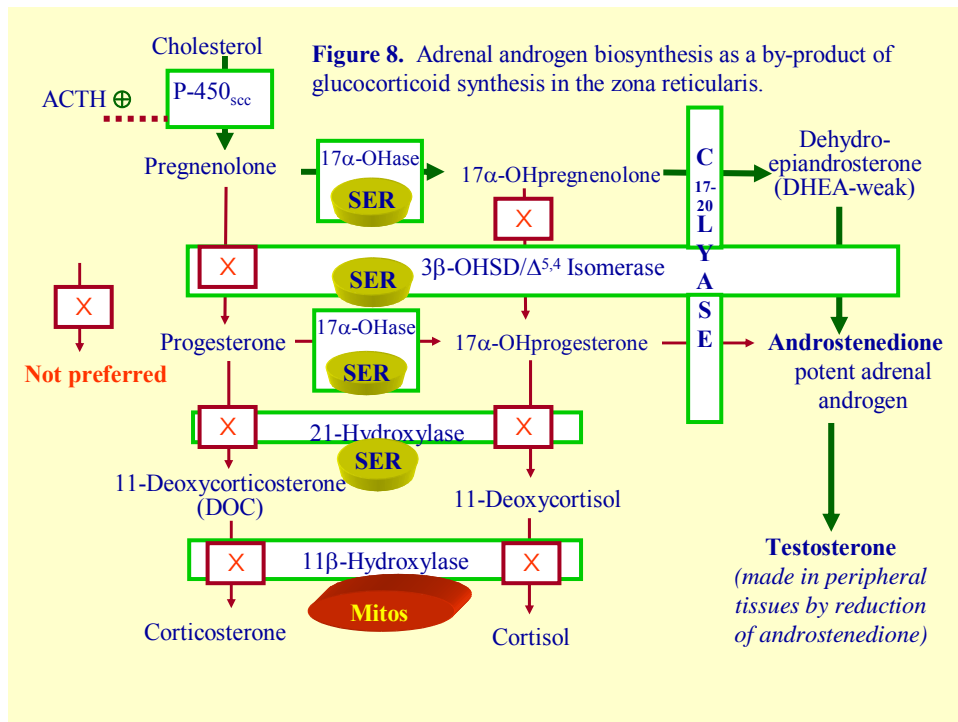


Figure 3. Biosynthesis of glucocorticoids in the zona fasciculata (reticularis, secondarily)

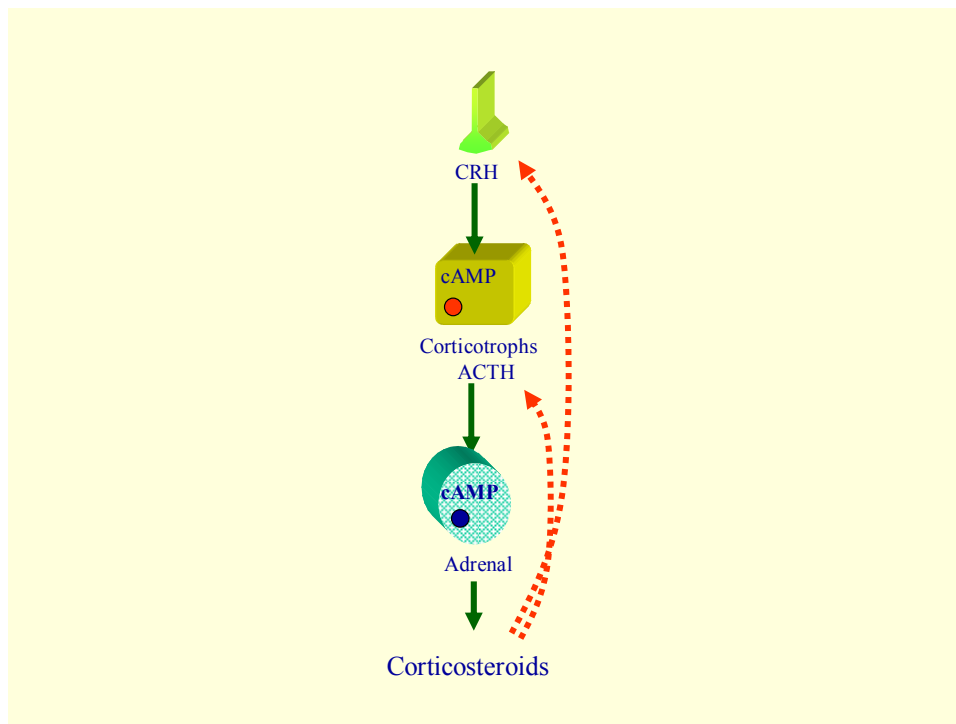
برای ساخت گلوکوکورتیکوئیدها که مهمترین آن کورتیزول می باشد به ۳ گروه هیدروکسیل در جایگاههای ۱۷ و ۲۱ و ۱۱ نیاز می باشد. هیدروکسیلاسیون جایگاه ۱۱ کندتر است و اگر ابتداء جایگاه ۲۱ هیدروکسیله شود از اثر  $17\alpha$  هیدروکسیلاز

جلوگیری میشود و واکنش مسیر تولید مینرالوکورتیکوئیدها را در پیش می‌گیرد.  $\alpha 17$  هیدروکسیلاز یکی از آنزیم‌های شبکه اندوپلاسمی است که با اثر بر پروژسترون  $\alpha 17$  هیدروکسی پروژسترون می‌سازد و سپس در جایگاه ۲۱ هیدروکسیله شده ۱۱ دزوکسی کورتیزول ساخته می‌شود. پس از آن هیدروکسیلاسیون در موضع ۱۱ صورت گرفته و کورتیزول ساخته می‌شود.



در قسمت قشری غده فوق کلیه دهیدرواپی اندروسترون (DHEA) ماده پیش ساز برای سنتز اندروژنها می‌باشد. بخش زیادی از هیدروکسی پروگنولون وارد مسیر سنتز گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود ولی سهم کمی از آن بر اثر ۲۰-۱۷ لیاز می‌شکند و از زنجیره جانبی ۲ کربن آن برداشته می‌شود. (این فعالیت لیازی در واقع بخشی از کمپلکس آنزیمی مشترک با  $\alpha 17$  هیدروکسیلاز است. فعالیت جایگاه لیازی این آنزیم در غدد فوق کلیه و غدد جنسی مهم می‌باشد. و منحصرأ بر مولکول‌های دارای بنیان  $\alpha 17$  هیدوکسی اثر می‌کند DHEA در اثر آنزیم  $\beta 3$  هیدروکسی استروئید دهیدروناز به اندروستندیون که آنروژن قوی تری است تبدیل می‌شود. در غده فوق کلیه اندروستندیون در جایگاه ۱۷ احیا شده تستوسترون را می‌سازد.

یکی از نقائص ارثی در مسیر سنتز هورمونهای قسمت قشری غدد فوق کلیوی کمبود آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز می‌باشد. در اثر این کمبود سنتز کورتیزول و مینرال کورتیکوئیدها دچار وقفه شده و پیشتازهای قبل از این آنزیم نظیر ۱۷ هیدروکسی پروژسترون و پروژسترون در خون تجمع می‌یابند. در اثر کاهش کورتیزول و کاهش باز خورد منفی میزان ACTH افزایش یافته، مسیر سنتز به طرف اندروژنها شیفت پیدا کرده و غدد فوق کلیوی دچار هیپرپلازی می‌شوند بروز این اختلال در جنس مونث سبب بروز علائم ناشی از افزایش آنروژنها نظیر پرمویی، خشونت صدا و افزایش توده عضلانی و ابهام دستگاه تناسلی خارجی می‌شود. در موارد شدید علائم ناشی از کاهش مینرال کورتیکوئیدها بصورت افت فشار خون، شوک و اختلالات الکترولیتی نظیر افزایش پتاسیم نیز دیده می‌شود.



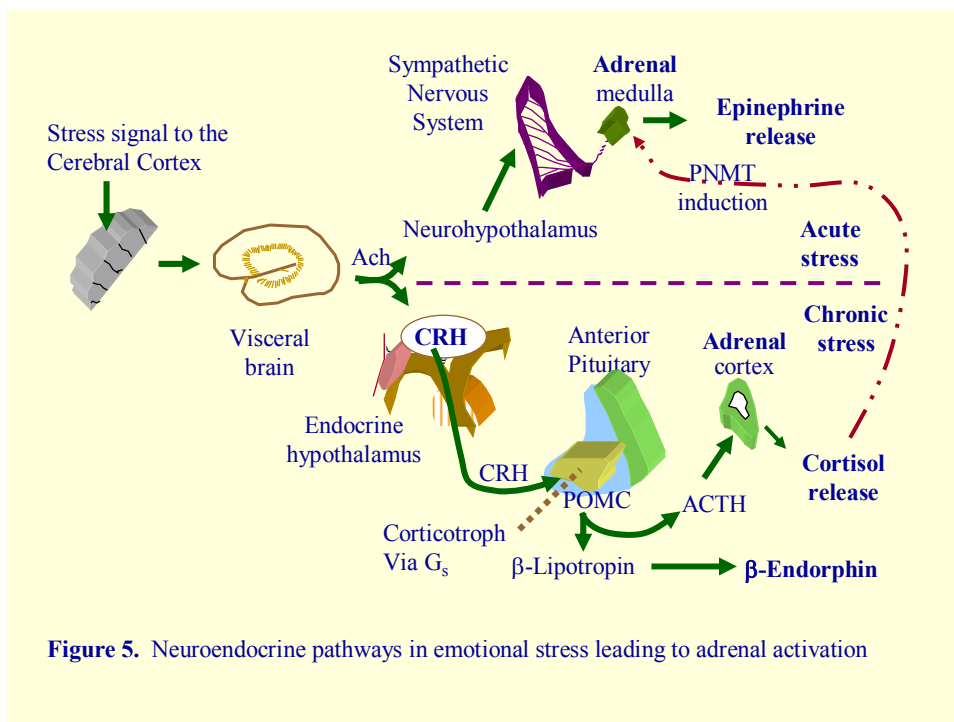
### ترشح هورمونهای استروئیدی:

هورمون آزادکننده هیپوتالاموسی (CRH) ترشح ACTH را در هیپوفیز قدامی تحریک می کند افزایش ACTH به نوبه خوی باعث ترشح کورتیزول در قسمت قشری می گردد. در جهت مخالف افزایش غلظت کورتیزول آزاد در پلاسما که نقش تنظیم منفی NEGATIVE Feed Back را به عهده دارد از ترشح ACTH و CRH جلوگیری می کند.

غلظت زیاد کورتیزول آزاد دارای دو نوع اثر مهار کنندگی بر روی هیپوفیز و هیپوتالاموس می باشد الف- اثر زودرس با سرعت افزایش غلظت کورتیزول پلاسمائی رابطه دارد و احتمالاً در نتیجه اثر کورتیزول بر روی غشاءهای سلولهای هیپوتالاموس حاصل می شود.

ب- اثر دیر رس مربوط به مقدار مطلق غلظت کورتیزول در پلاسما می باشد در نتیجه اثر آن در سلولهای بازوفیل هیپوفیز قدامی واز طریق مهار کردن سنتز mRNA خاص پپتید پرواوپیوملانوکورتین (Pomc) صورت می گیرد آزاد شدن کورتیزول با نوعی ریتم شبانه روزی همراه است که با مقدار ACTH تنظیم می گردد. حداکثر میزان آن بلافاصله بعد از بیدارشدن و حداقل آن اوایل شب است عواملی مانند درد ترس اضطراب و موجب افزایش سریع ترشح کورتیزول می گردد.





استرس در شرایط حاد و مزمن با تاثیر متقابل سیستمهای عصبی و غدد منجر به آزاد شدن اپی نفرین و کورتیزول می گردد.

کورتیزول در پلازما به دو شکل آزاد و متصل به پروتئین گردش می کند پروتئین ناقل کورتیزول می باشد.  
 ۱- ترانسی کورتین و ۲- گلوبولین متصل شونده به کورتیکواستروئیدها (CB.G) می باشنی که در کبد تولید می شود و  
 الدرسترون فاقد پروتئین اختصاصی برای نقل وانتقال می باشد با این حال اتصال سستی با ایبویفی دارد.

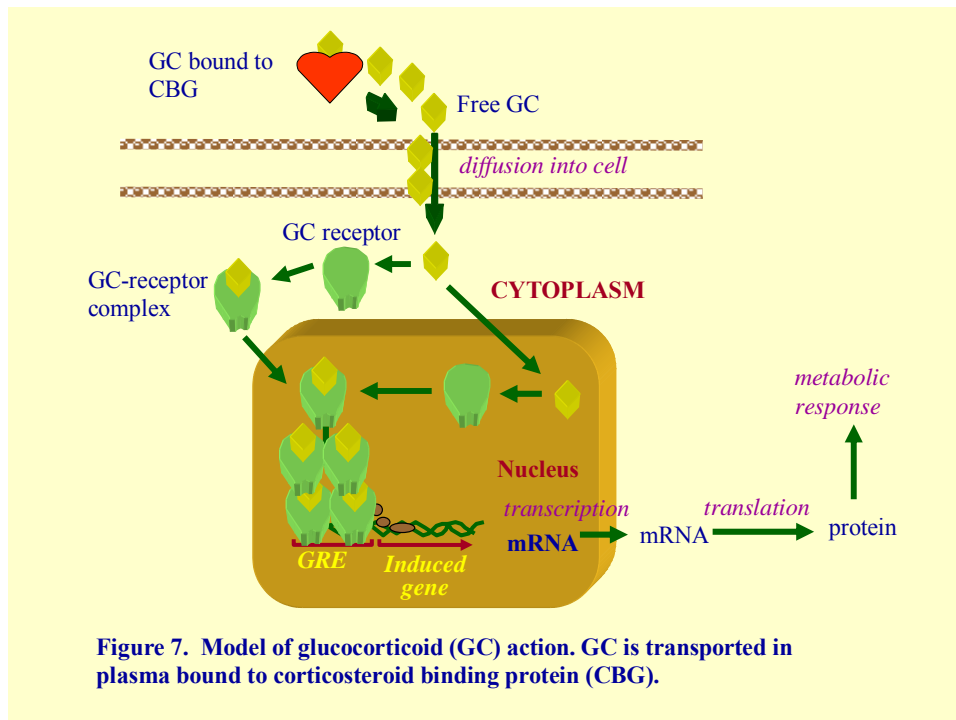


Figure 7. Model of glucocorticoid (GC) action. GC is transported in plasma bound to corticosteroid binding protein (CBG).

### متابولیسم هورمونهای استروئیدی:

کورتیزول بر اثر کورنوگه شدن با گلوکوکورونیدها در کبد تغییر می یابد و یک مولکول محلول در آب ساخته می شود که از طریق صفرا وارد روده شده و سپس طی چرخه روده ای کبدی باز جذب می شوند. حدود ۷۰٪ از این استروئیدهای از طریق ادرار و ۲۰٪ از طریق مدفوع دفع می شوند و بقیه از طریق پوست خارج می شوند.

### مکانیسم تنظیمی ساخت هورمونهای استروئیدی:

۱- ترشح کورتیزول وابسته به ACTH است که خود آن توسط هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH) تنظیم می شود.  
 ۲- هورمونهای مینرالوکورتیکوئیدی تنظیم کننده اصلی تولید الدوسترون پتاسیم و سیستم رنین انژیوتانسین می باشند. سیستم رنین انژیوتانسین این سیستم در تنظیم فشار خون و متابولیسم الکترولیتها نقش دارد عامل اصلی در این سیستم انژیوتانسین II می باشد مکانیزم تولید آن به این ترتیب است که انژیوتانسینوژن یک گلوبولین می باشد همان طور که در شکل زیر دیده می شود (رنین انزیمی است که توسط سلولهای خاصی در جدار شریانهای ریز کلیوی در مجاورت گومرولها ترشح می شود).

انژیوتانسینوژن به انژیوتانسین I تبدیل می شود انژیوتانسینی I به انژیوتانسین II تبدیل می شود. این تبدیل توسط انزیم مبدل انژیوتانسین (Angiotensin . converting Enzym) .

(که گلیکوپروتئینی است که در ریه ها، سلولهای اندوتلیال و پلاسما وجود دارد.) صورت می گیرد.  
 انژیوتانسین II بیشترین اثر بر روی دیواره عروق خونی داشته خصوصاً باعث انقباض جدار شریانهای ریز و افزایش فشار خون می گردد. علاوه بر این انژیوتانسین II یک محرک قوی برای ترشح الدوسترون است و خود ترشح رنین را مهار می کند.  
 انژیوتانسیناز انزیمی است که توسط کلیه ها ساخته می شود و انژیوتانسین ها را به سرعت هیدرولیز و غیر فعال می کند.  
 انژیوتانسین II یک محرک قوی برای تولید الدوسترون است ولی بر تولید کورتیزول هیچ اثری ندارد.

**اثرات گلوکوکورتیکوئیدها و میزالوکورتیکوئیدها:**

۱- گلوکوکورتیکوئیدها:

این هورمون ها بر متابولیسم پایه مکانیسم های دفاعی میزبان فشار خون و پاسخ به استرس ها مؤثر می باشد اثرات این هورمونهای در جدول زیر نشان داده می شود.

**۲. اثرات گلوکوکورتیکوئیدها**

**اثر بر متابولیسم واسطه‌ای**

۱ - افزایش تولید گلوکز با: ۱) ازدیاد تحویل اسیدهای آمینه، (سوبسترای گلوکونئوزنز) از بافت‌های محیطی؛ ۲) افزایش میزان گلوکونئوزنز با ازدیاد

مقدار (و فعالیت) چند آنزیم کلیدی؛ و ۳) فراهم‌سازی امکان عملکرد سایر

واکنش‌های متابولیک با حداکثر سرعت.

۲ - افزایش اندوزش گلیکوژن در کبد با فعال کردن گلیکوژن سنتتاز.

۳ - پیشبرد لیپولیز (در اندام‌ها)، ولی می‌توانند در جاهای دیگر (صورت و تنه) باعث لیپوزنز شوند، به ویژه در غلظت‌های بالاتر از میزان‌های فیزیولوژیک.

۴ - پیشبرد متابولیسم پروتئین و RNA. در غلظت‌های فیزیولوژیک، این اثری آنابولیک است، ولی در شرایط خاص و در غلظت‌های بالاتر از میزان‌های فیزیولوژیک می‌تواند کاتابولیک باشد.

**اثر بر مکانیسم‌های میزبان**

۱ - سرکوب پاسخ ایمنی، این هورمون‌ها باعث لیز لنفوسیت‌های مختص

همان‌گونه و نوع سلولی می‌شوند.

۲ - سرکوب پاسخ التهابی با: ۱) کاهش تعداد لکوسیت‌های گردش خون و مهاجرت لکوسیت‌های بافتی؛ ۲) مهار تکثیر فیبروبلاست‌ها؛ ۳) القای لیپوکورتین‌ها که با مهار فسفولیپاز ۲، تولید مولکول‌های قوی ضدالتهاب

یعنی پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها را کند می‌سازد.

**سایر اثرات**

۱ - لازم برای حفظ فشارخون و برون‌ده طبیعی قلب.

۲ - لازم برای حفظ تعادل طبیعی آب و الکترولیت‌ها، احتمالاً با محدودسازی آزادی ADH (H<sub>2</sub>O) و افزایش آنژیوتانسینوزن (Na<sup>+</sup>). این اثرات در تاثیر بر فشارخون سهیمند.

۳ - به همراه هورمون‌های مدولای فوق کلیه، لازم برای پاسخ‌دهی چنداندار

به تنش‌ها.

## ۲- مینرالوکورتیکوئید

این هورمونها با افزایش سرعت انتقال فعال یون های  $\text{Na}^+$  بدخل سلولهای ماریچی دیستال و لوله های جمع کننده کلیه ها باعث احتباس سدیم و دفع یونهای  $\text{K}^+$  و  $\text{H}^+$  و  $\text{NH}_4$  می گردند.

فاکتور اصلی تنظیم کننده سنتز گلوکوکورتیکوئیدها در لایه فاسیکولاتا، ACTH مترشح از هیپوفیز می باشد. در کلیه اختلالاتی که سبب کاهش عملکرد هیپوفیز و کاهش ترشح ACTH می گردند، سنتز گلوکوکورتیکوئیدها در ناحیه قشری غده فوق کلیوی کاهش می یابد. برخلاف لایه فاسیکولاتا ACTH نقش چندانی در تنظیم میزان سنتز کورتیکوئیدها از لایه گلمرولوزا ندارد. عوامل اصلی تنظیم سنتز میزان گلوکورتیکوئیدها سیستم رنین آنژیو تانسین و پتاسیم می باشد. لذا در کم کاری هیپوفیز علیرغم کاهش سنتز گلوکورتیکوئیدها، سنتز مینرال کورتیکوئیدها کاهش نمی یابد.

### کم کاری آدرنال

تخریب قسمت قشری غده فوق کلیوی ناشی از پدیده های اتو ایمیون، عفونی و ارتشاحی، کم کاری اولیه غدد فوق کلیوی را ایجاد می کند. بیماری آدیسون ناشی از تخریب اتو ایمیون غدد فوق کلیوی می باشد. این بیماران دچار کاهش وزن، بی اشتها، ضعف، خستگی، افت فشار خون و افزایش تیرگی پوست و مخاطها (هیپرپیگمانتاسیون) می شوند. علائم پوستی ناشی از افزایش ACTH همراه با سایر مشتقات POMC می باشد. در نارسایی ثانویه غدد فوق کلیوی کاهش ACTH ناشی از بیماریهای هیپوفیز و هیپوتالاموس موجب آتروفی و کاهش فعالیت ترشحات غدد فوق کلیوی می شود.

### پر کاری آدرنال

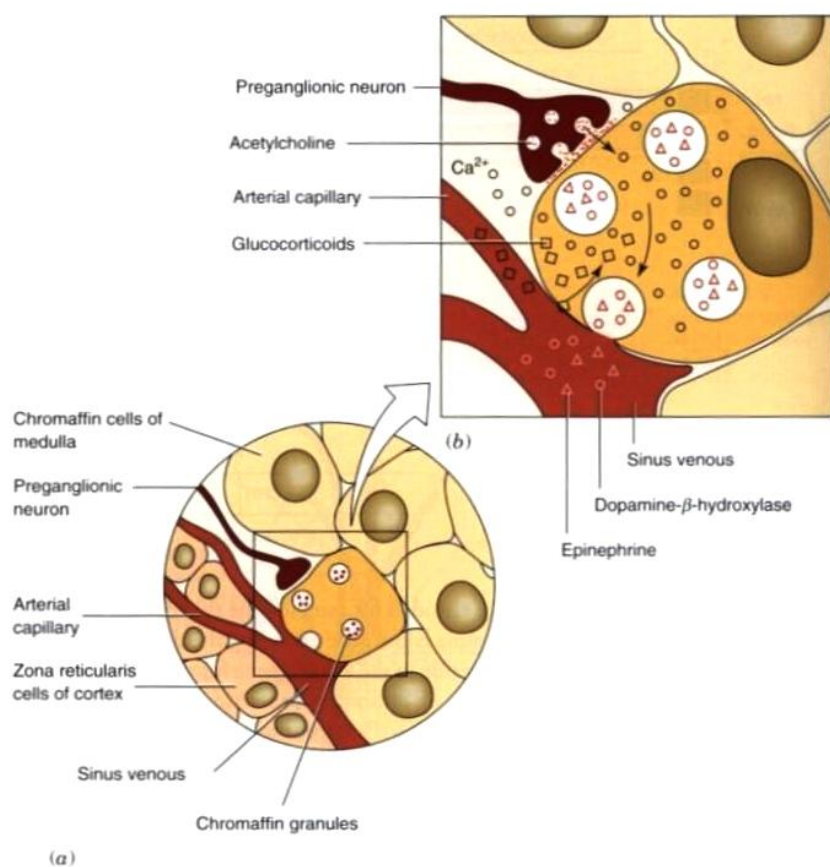
علائم و نشانه های ناشی از افزایش سطح گلوکوکورتیکوئیدها سندرم کوشینگ نامیده می شود. این سندرم ناشی از آدنومهای مترشح ACTH در هیپوفیز، آدنوماها و کارسینوماهای مترشح گلوکوکورتیکوئید در غدد فوق کلیوی و هم چنین تومورهای اکتوپیک مولد ACTH می باشد. این بیماران دچار چاقی، توزیع چربی در نواحی مرکزی، نازکی پوست، تحلیل عضلانی افزایش قند خون، پرفشاری خون و کاهش تراکم استخوان می شوند.

**هورمونهای بخش مرکزی غده فوق کلیوی (Hormones of the Adrenal Medulla)**

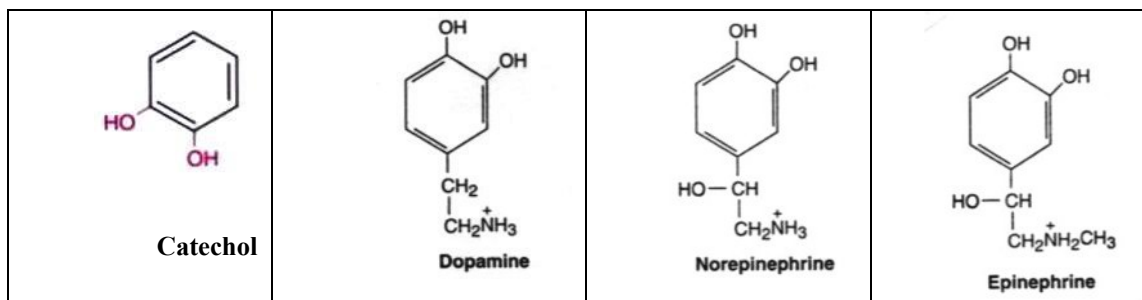
**کاته کول آمین ها (Catecholamines):**

کاته کول آمین ها در مغز، بافت عصبی و قسمت مرکزی غده فوق کلیوی در سلولهای کروموفین سنتز می شوند (شکل ۱) و در داخل گرانولهای ترشحی تغلیظ گردیده و با فرآیند اگزوسیتوز آزاد شده و با اثر بر روی گیرندههای سطح سلولی و تولید پیامبرهای ثانویه داخل سلولی عمل می کنند.

این هورمونها پاسخ های فیزیولوژیک متنوعی را در برابر استرس حاد بوجود می آورند. کاته کول آمین ها عبارتند از: دوپامین، نوراپی نفرین (نورآدرنالین) و اپی نفرین (آدرنالین). دلیل نامگذاری آنها به کاته کول آمین به دلیل حلقه کاته کول می باشد. (شکل ۲) دوپامین و نور اپی نفرین را معمولاً جزء نوروترانسمیترها دسته بندی می کنند و اپی نفرین را یک هورمون حقیقی می نامند.



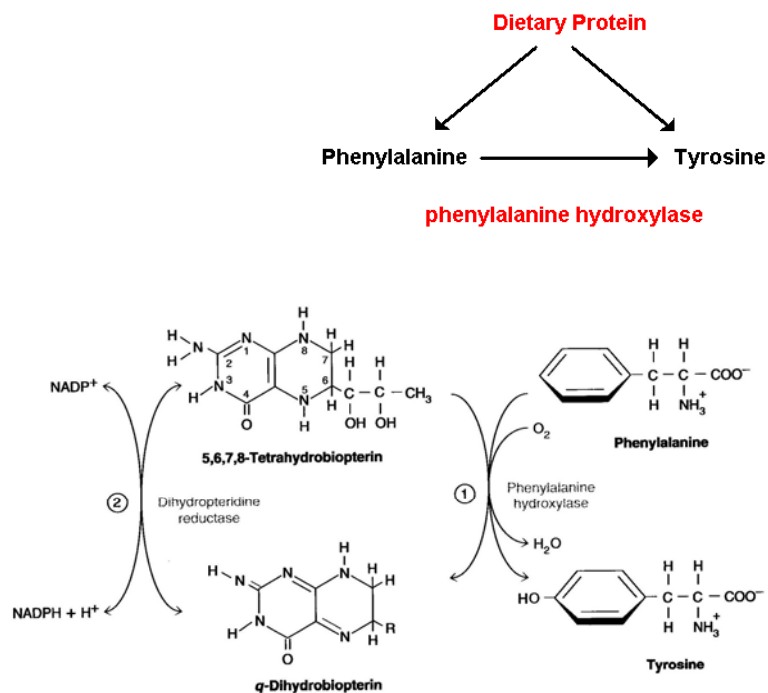
شکل ۱- سلولهای کروموفین مدولای آدرنال



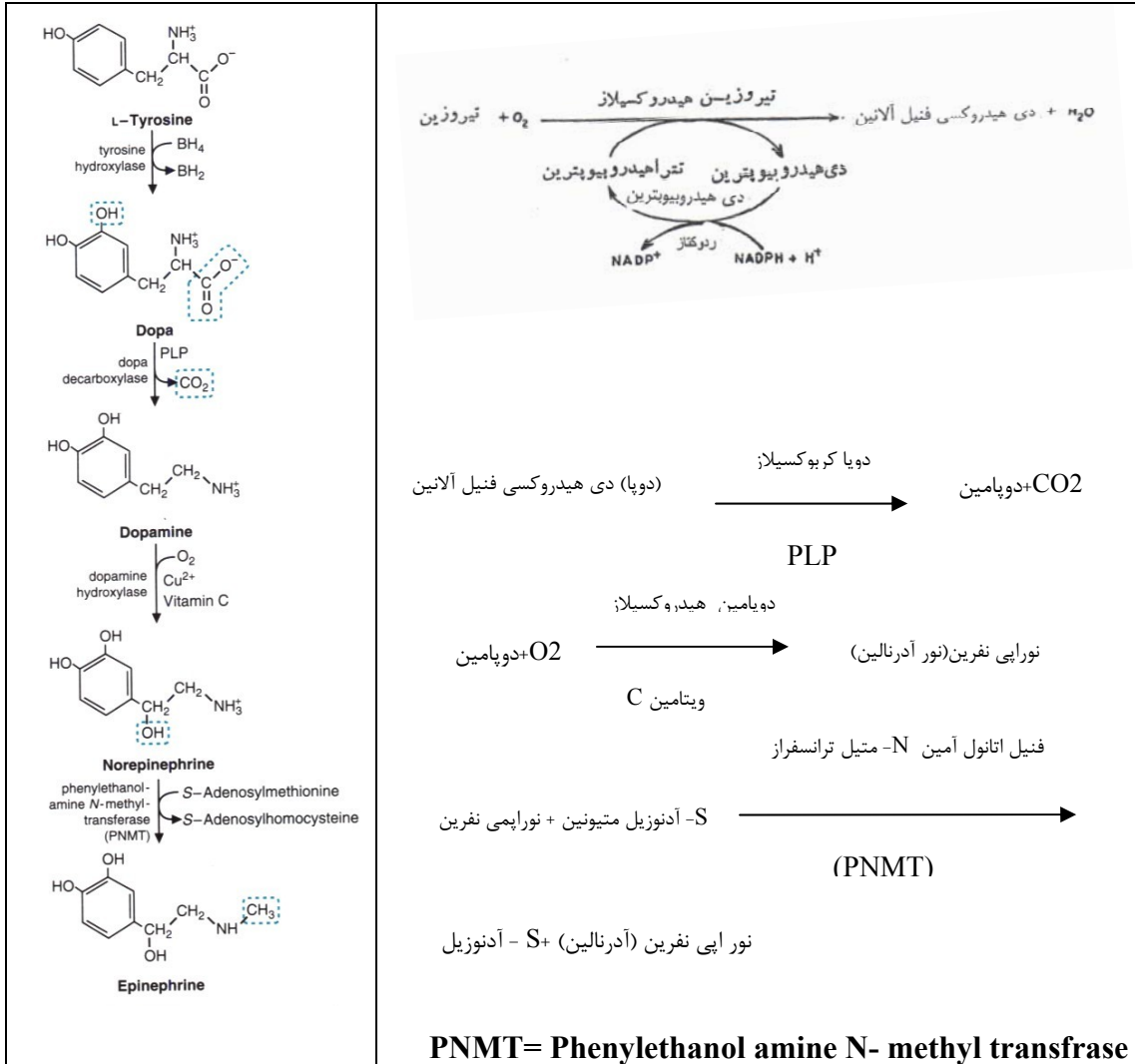
شکل ۲- کاته کول آمین ها (دوپامین - نوراپی نفرین - اپی نفرین) و حلقه کاته کول

**بیوسنتز کاته کول آمین ها:**

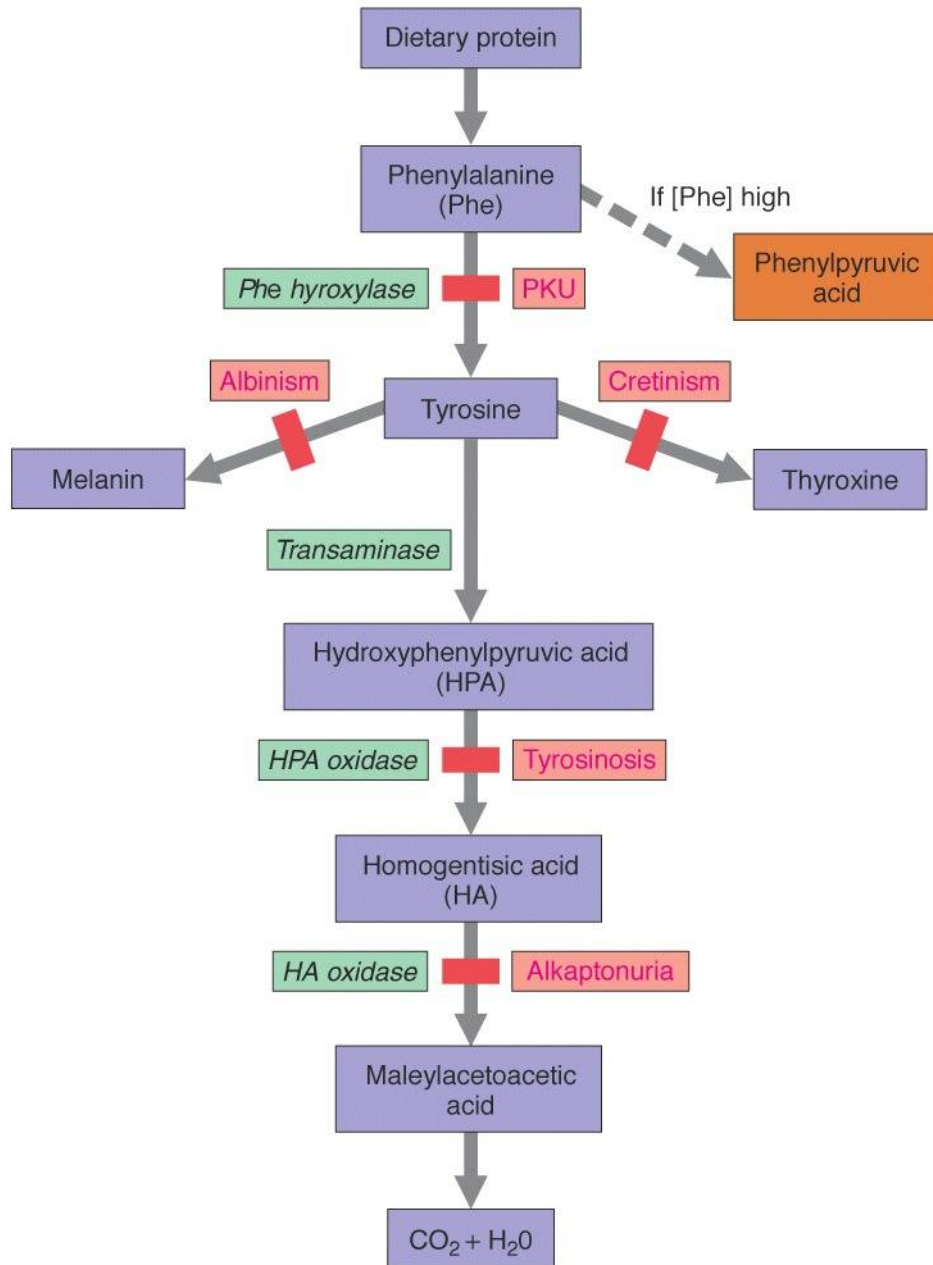
کاته کول آمین ها و خیلی از مواد دیگر در بدن از اسید آمینه تیروزین سنتز می شوند. اسید آمینه تیروزین یک اسید آمینه غیرضروری است و از راه تغذیه وارد بدن می شود و در بدن هم از اسید آمینه فنیل آلانین در کبد سنتز می گردد. (شکل ۳ و ۴)



شکل ۳: تبدیل اسید آمینه فنیل آلانین به اسید آمینه تیروزین



شکل ۴- مراحل بیوسنتز کاتکول آمین ها از اسید آمینه تیروزین



شکل ۴: مراحل سنتز مواد مختلف از تیروزین

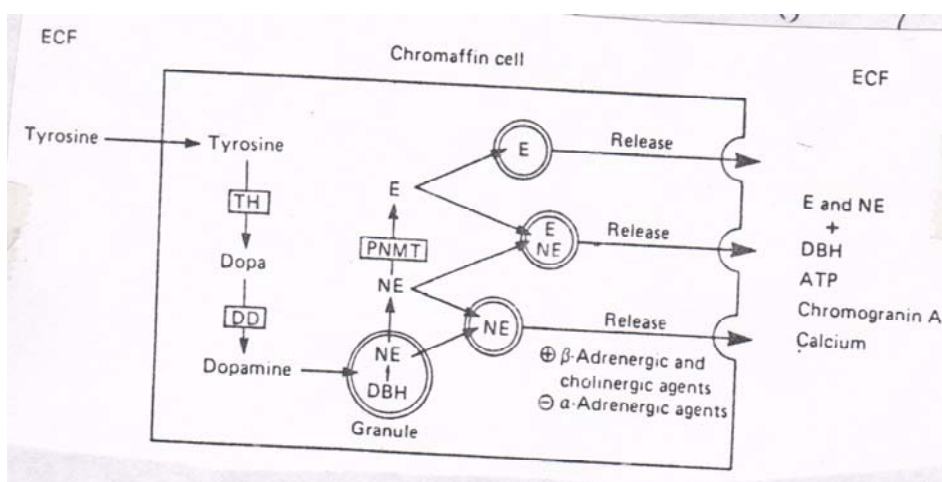


**کنترل و تنظیم بیوسنتز کاته کول آمینها:**

کاته کول آمینها با مهار کردن آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز سنتز خود را کنترل می کنند. گلوکوکور تیکوئیدها (کورتیزول) که به مقدار فراوان در مدولای آدرنال وجود دارند باعث فعالیت آنزیم PNMT (Phenylethanolamine N- methyl transferase) و در نهایت تبدیل نور اپی نفرین به اپی نفرین می شوند. فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز توسط cAMP هم کنترل می شود (زمانی که آنزیم بصورت فسفوریله درآمده باشد).

80-85 % کاته کول آمین موجود در بخش مرکزی غده فوق کلیوی اپی نفرین است. 80% نوراپی نفرین در ذرات ذخیره ای (Storage Particle) در پایانه های عصبی سمپاتیک ساخته می شوند.

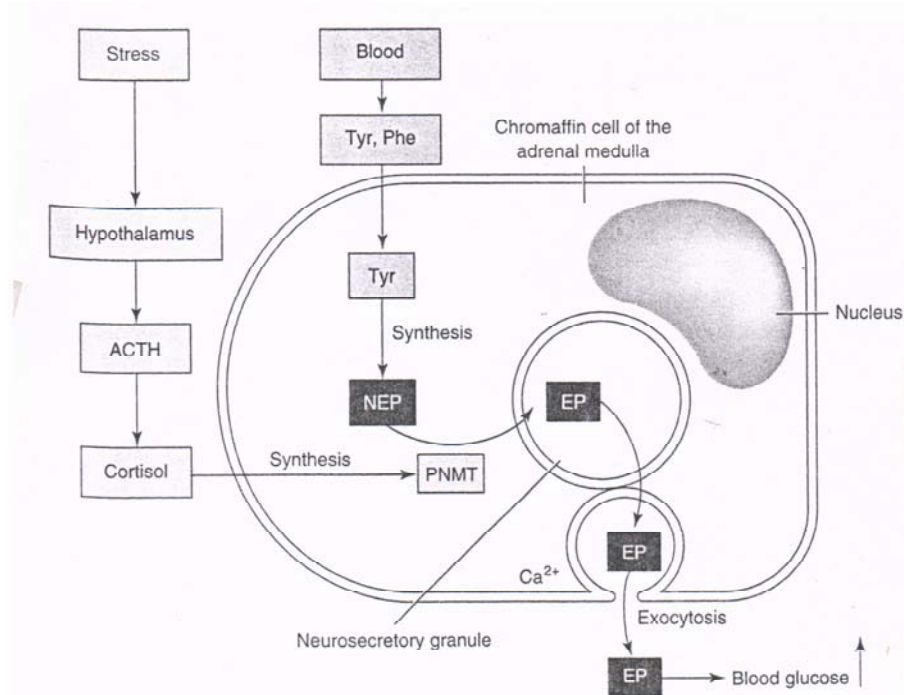
در سلولهای کرومافین ، اپی نفرین و نور اپی نفرین در گرانولهای جداگانه و گاه هر دو در یک گرانول وجود دارند و به دنبال تحریک سلولی تمام محتویات گرانولها به داخل مایع سلولی آزاد می گردد. **شکل ۵.**



شکل ۵: تصویر فرضی از بیوسنتز کاته کول آمین ها در سلولهای کرومافین

نور اپی نفرین در گرانولها ذخیره میشود ولی برای متیله شدن و تبدیل به اپی نفرین از گرانولها خارج شده و وارد سیتوزل می گردد و پس از متیله شدن دوباره به گرانولها برمیگردد. برای آزاد شدن اپی نفرین و نور اپی نفرین از گرانولها تحریک عصبی بخش مرکزی غدد کلیوی لازم است. این فعال شدن وابسته به استیل کولین ، کلسیم و انرژی است. عمل آزاد شدن توسط آگوسیتوز انجام می گیرد. علاوه بر کاته کول آمین ها دوپامین هیدروکسیلاز ATP و پپتیدها و پروتئین های خاص سلولهای کرومافین همزمان ترشح می شوند که این دو دسته آخر از لحاظ اعمال فیزیولوژیکی خنثی هستند. کاته کول آمینها برای انتقال در خون احتیاج به حامل ندارند. می توانند اتصال بسیار ضعیفی با آلبومین داشته باشند. دارای نیمه عمر کوتاهی (حدود ثانیه تا دقیقه) هستند. آنها خیلی سریع توسط بافتهای مختلف مانند کبد، کلیه، روده، پانکراس، ماهیچه اسکلتی و قلب برداشت می شوند، قبل از آنکه غیرفعال شوند.

افزایش سنتز و ترشح اپی نفرین به دنبال استرس حاد که شامل ورزش، جراحی، عفونت، انفارکتوس، هیپوگلیسمی، بطور کلی هر استرس فیزیکی به بدن می باشد، و معمولاً افزایش آن همراه با افزایش هورمونهای دیگر از قبیل کورتیزول و هورمون رشد همراه است. کورتیزول از مدولای آدرنال ترشح شده و باعث فعال شدن آنزیم (PNMT) و در نهایت تبدیل نور اپی نفرین به اپی نفرین را می کند. اپی نفرین پس از ترشح از سلولهای کرومافین در کبد به گیرنده های آلفای خود ( $\alpha$ -Receptors) متصل و باعث افزایش مقدار گلوکز خون می گردد. در ماهیچه های صاف باعث انقباض عروق (vasoconstriction) و در نهایت افزایش فشار خون می شود. (شکل ۶)



EP= Epinephrine = اپی نفرین

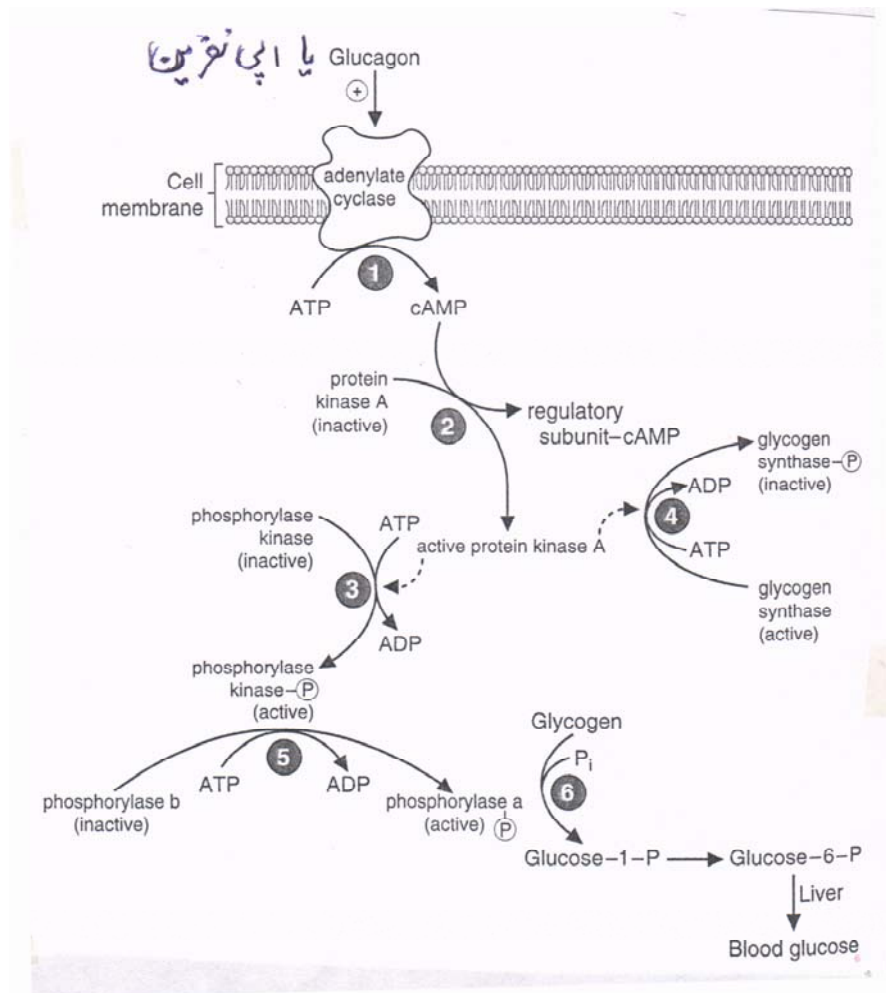
NEP = Nor epinephrine = نور اپی نفرین

PNMT= Phenylethanolamine N- methyl transferase فنیل اتانول آمین N- متیل ترانسفراز

شکل ۶ - سنتز و ترشح اپی نفرین در اثر استرس. همزمان ترشح هورمون گلوکوکورتیکوئید (کورتیزول) باعث القاء سنتز آنزیم PNMT (متیل ترانسفراز) می شود

کاته کول آمین ها اثرات خود را از طریق گیرنده های خاص خود بر روی سطح سلولهای هدف اعمال می کنند و به دلیل داشتن دو نوع گیرنده  $\alpha$  - آدرنژیک و  $\beta$  - آدرنژیک (هر دو گیرنده  $\alpha$  و  $\beta$  دارای زیرواحدهای  $\alpha_1$  ،  $\alpha_2$  ،  $\beta_1$  و  $\beta_2$  می باشند). اپی نفرین و نور اپی نفرین ممکن است در بافتهای متفاوتی متفاوتی داشته باشند. اپی نفرین به هر دو گیرنده  $\alpha$  و  $\beta$  متصل شده و آنها را فعال می کند. در صورتی که نور اپی نفرین در غلظتهای فیزیولوژیک عمدتاً با گیرنده های  $\alpha$  اتصال ایجاد می کند. گیرنده های مخصوص کاته کول آمینها در خیلی از بافتها مانند ماهیچه، قلب و عروق، سیستم گوارش، برونش، غدد بزاقی، پانکراس و .... یافت می شوند.

اپی نفرین که هورمون حقیقی مدولای آدرنال است، بر روی متابولیسم کربوهیدرات کنترل دارد. شکسته شدن گلیکوژن و تولید گلوکز برای ثابت نگه داشتن گلوکز خون. فعال شدن، شکسته شدن گلیکوژن و تولید گلوکز با یک سیستم آشاری است (مراجعه شود به قسمت کنترل و تنظیم آنزیمها با شرکت پیوند کووالان) شکل ۷.

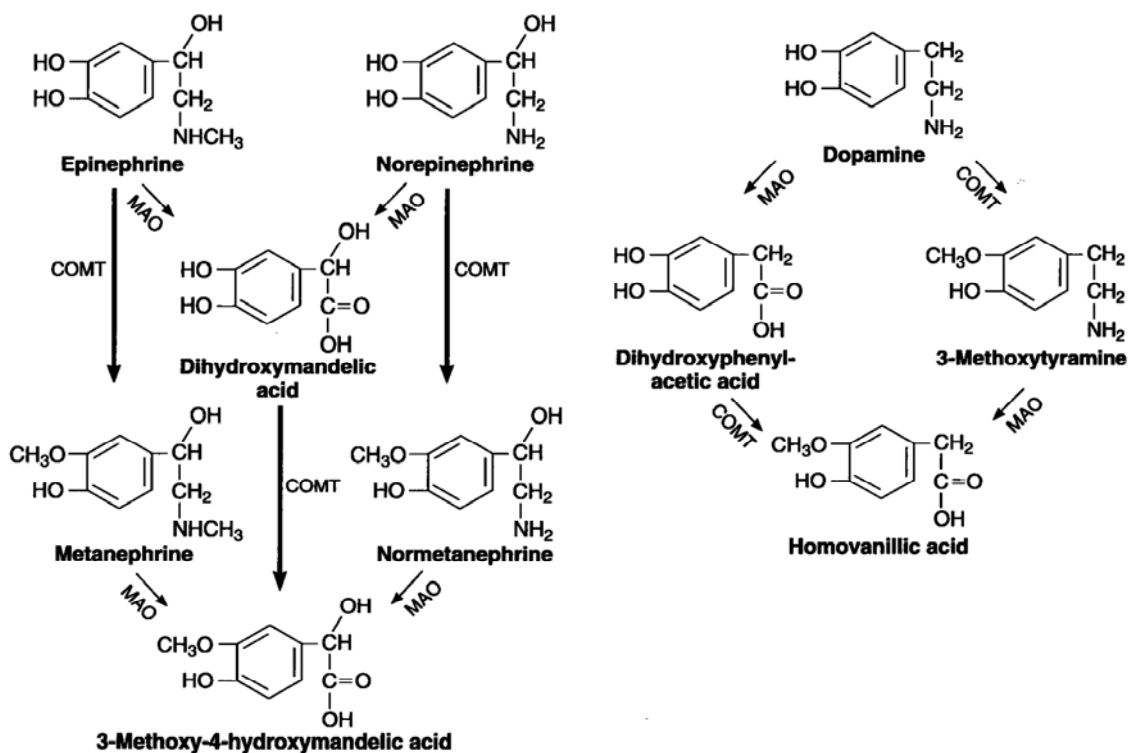


شکل ۷: فعال شدن سیستم آشاری کاتابولیسم گلیکوژن و تولید گلوکز در زمان گرسنگی و ثابت نگه داشتن مقدار گلوکز

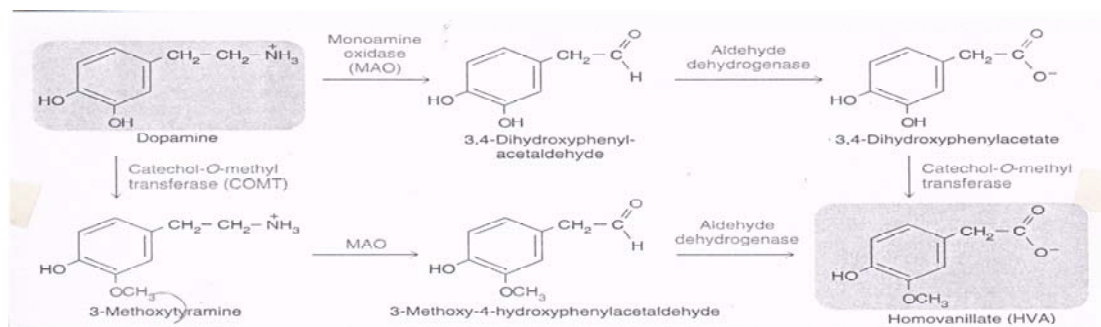
بدلیل داشتن دو گیرنده ( $\alpha$ -آدرنژیک و  $\beta$  آدرنژیک) و هر دو دارای دو زیر گروه  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  و  $\beta_1$  و  $\beta_2$  هستند. اپی نفرین و نور اپی نفرین ممکن است در بافتهای متفاوتی داشته باشند. اپی نفرین به هر دو نوع گیرنده  $\alpha$  و  $\beta$  متصل شده و آنها را فعال می کند در صورتیکه نور اپی نفرین در غلظتهای فیزیولوژیک عمدتاً با گیرنده های ( $\alpha$ ) اتصال ایجاد می کند. گیرنده های مخصوص کاتول آمینها در خیلی از بافتهای یافت می شوند مانند ماهیچه ، قلب و عروق، سیستم گوارش ، برونش، غدد بزاقی ، پانکراس و ...

متابولیسم کاته آمینها:

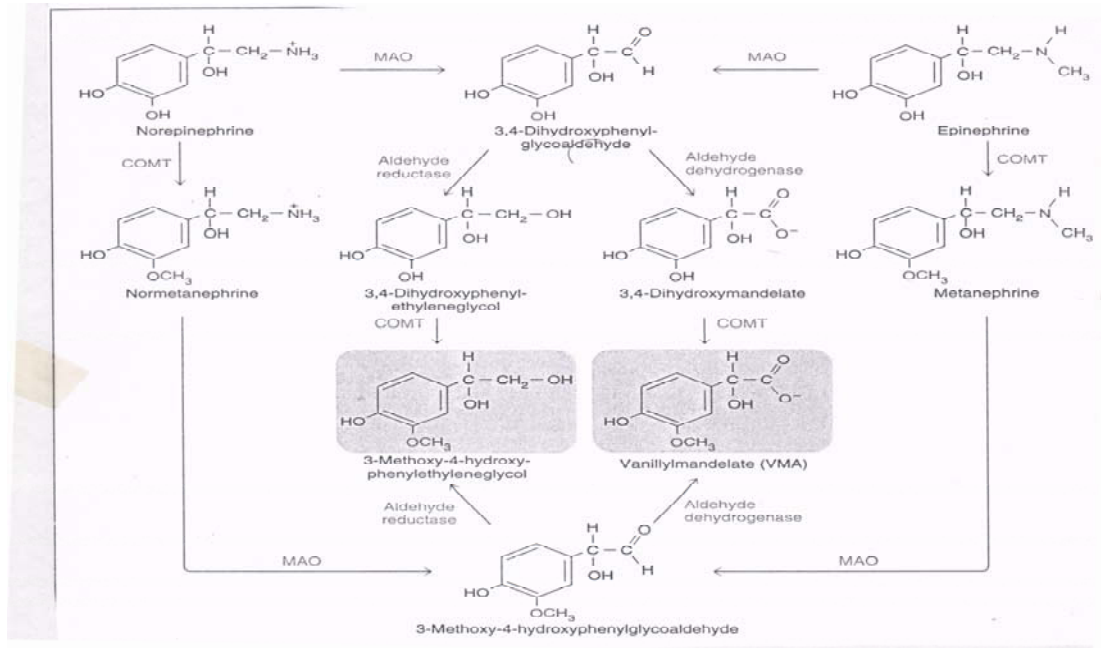
کاتابولیسم کاته کول آمینها در کبد اتفاق می افتد ای نفرین و نور ای نفرین توسط آنزیمهای کاته کول -O- متیل ترانسفراز (COMT) (Catechol-O-Methyl Transferase) و منو آمینو اکسیداز (MAO) = (Mono amino oxidase) = سرانجام به وانیل مندلیک اسید = (VMA) = (Vanilly mandelic acid) تبدیل می شوند و دو پامین نیز توسط آنزیمهای فوق سرانجام به هومو وانیلک اسید (Homo Vanilic acid) تبدیل می گردد و این ترکیبات از طریق ادرار دفع می شوند. (شکل ۸)



شکل ۸a - کاتابولیسم کاتکول آمینها



شکل ۸b - کاتابولیسم دوپامین



شکل ۸c - کاتابولیسم نور اپی نفرین و اپی نفرین

وانیلیل مندلات VMA = Vanillyl mandelate

HVA = Homovanilic acid

مونو آمینو اکسیداز MAO = mono amine oxidase

کاته کول - o - متیل ترانسفراز COMT = catechol - o - methyltransferase

۳- متوکسی - ۴- هیدروکسی فنیل گلیسرول آلدئید 3,4-Methoxy-4-hydroxy phenyle glycerol Aldehyde

افزایش سنتز و آزاد شدن کاتکول آمینها و متابولیتهای آنها بصورت مشخص در تومورهای بنام فئوکروموسیتوما (Pheochromocytoma) و نوروبلاستوما (Neuroblastoma) دیده می شود.

### فتوکروموسیتوما

تومور فتوکروموسیتوما از سلولهای کرومافین قسمت مرکزی غده فوق کلیه منشاء می گیرد. سلولهای کرومافین خارج غده فوق کلیوی که اکثراً در زیردیافراگم قرار دارند نیز ندرتاً منجر به ایجاد تومورهای مشابه در خارج از غده فوق کلیوی می گردند که به نام Paragangliomas هم نامگذاری شده اند. علائم این بیماری شبیه علائم فعالیت بالای سیستم عصبی سمپاتیک (Sympathetic Nervous System Hyperactivity) می باشد. افزایش سنتز و ترشح کاته کول آمین ها تومورهای داخل غدد فوق کلیوی بیشتر اپی نفرین و متابولیت‌های آن بوده و در موارد تومورهای خارج غدد فوق کلیوی بیشتر اپی نفرین و متابولیت‌های آن می باشد. در این تومور ها آزاد شدن ناگهانی مقادیر زیادی از کاتکول آمینها سبب بروز حملات افزایش فشار خون، تعریق و افزایش ضربانات قلب می شود. در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع این تومور می تواند سبب مرگ بیمار هم بشود. در این بیماری اندازه گیری اپی نفرین، نور اپی نفرین و متابولیت‌های آنها مثل متانفرین، متا نوراپی نفرین و دی هیدروفنیل گلیسرول در ادرار ۲۴ ساعته می تواند کمک به تشخیص این بیماری نماید.

### نوروبلاستوما

یکی از شایعترین نوع غده سرطانی در کودکان زیر ۲ سال می باشد. ۵۰٪ منشاء این غده سرطانی در مدولای آدرنال است و بقیه می تواند در بافت‌های عصبی گردن - لگن - شکم و قفسه سینه باشد. نکته جالب درباره این بیماری آن است که گاهی این سلولهای سرطانی خودبخود از بین می روند و گاه از حالت بدخیم به خوش خیم تبدیل می شوند. در حالت بدخیم آن متأسفانه زمانی این بیماری تشخیص داده می شود که متاستاز داده باشد. سلولهای نوروبلاستوما آنزیم فنیل آلانین N - متیل ترانسفراز را ندارند. بنابراین اپی نفرین سنتز نمی شود. در ۹۰٪ این بیماران دوپامین - هومووانیلیک اسید درخون و ادرار بالا می رود و اندازه گیری آنها نقش مهمی در تشخیص این بیماری دارد.

فیزیولوژی غدد فوق کلیوی

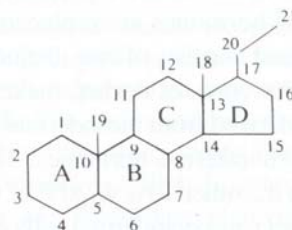
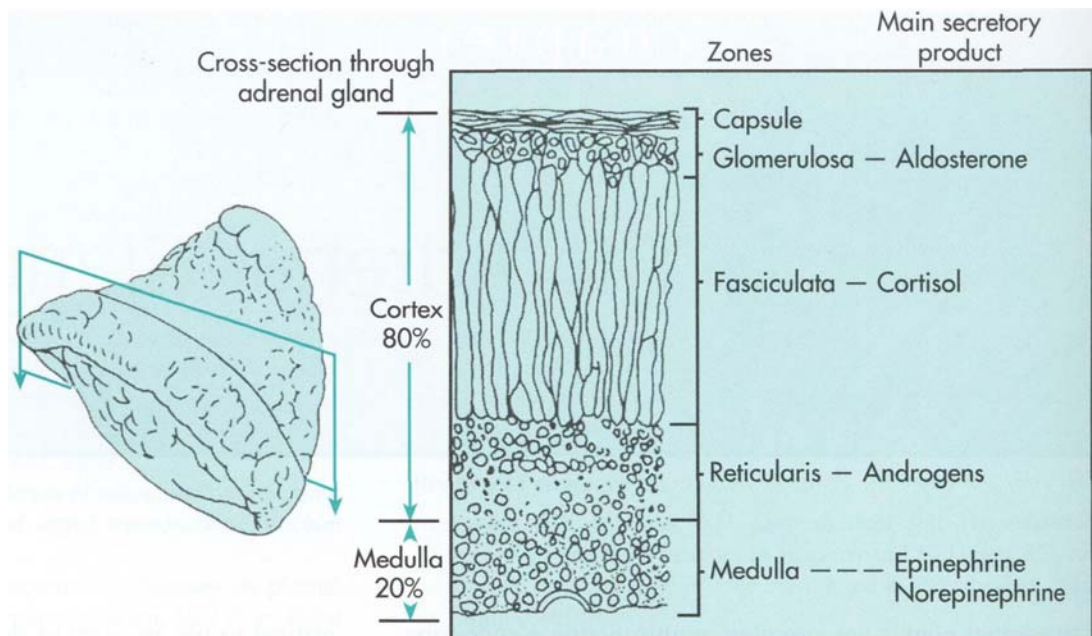
مفاهیم کلیدی Key Concepts

- ۱- غده آدرنال از قسمت قشری در خارج و مدولا در داخل تشکیل شده است. ناحیه کورتکس از نظر بافت‌شناسی از خارج به داخل از سه لایه گلمرولوزا، فاسیکولاتا و رتیکولاریس تشکیل شده است.
- ۲- هورمونهای مترشح از کورتکس آدرنال شامل گلوکوکورتیکوئیدها، آلدوسترون و آندروژنهای آدرنال می‌باشد.
- ۳- کورتیزول و کورتیکوسترون که در لایه فاسیکولاتا ساخته می‌شوند جز گلوکوکورتیکوئیدها است.
- ۴- آلدوسترون که در لایه گلمرولوزا ساخته می‌شود جزء مینرالوکورتیکوئیدها است.
- ۵- ذخائر سلولی استرکلسترول در سنتز و ساخت هورمونهای قشر آدرنال مشارکت می‌کنند.
- ۶- اولین مرحله ساخت هورمونهای قشر آدرنال تبدیل کلسترول به پرگندلون در میتوکندری است که در تمام سه لایه قشری اتفاق می‌افتد.
- ۷- کبد محل اساسی متابولیسم استروئیدهای آدرنال است که در آنجا با اسید گلوکوکروئیک کونژوگه شده و به ادرار ترشح می‌شود.
- ۸- ACTH سنتز گلوکوکورتیکوئید و سنتز آندروژن را در سلولهای قشر آدرنال در لایه‌های فاسیکولاتا و رتیکولاریس افزایش می‌دهد. ACTH همچنین روی این سلولها اثر تروفیک دارد.
- ۹- آنژیوتانسین II سنتز آلدوسترون را در سلولهای لایه گلمرولوزا افزایش می‌دهد.
- ۱۰- گلوکوکورتیکوئیدها به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی واقع در سیتوزول سلولهای هدف متصل می‌شوند. سپس مجموعه هورمون - رسپتور به هسته رفته و به المنتهای حساس به گلوکوکورتیکوئیدی DNA متصل شده و موجب افزایش و یا کاهش ترانس کریپشن ژنهای خاصی می‌شود.
- ۱۱- گلوکوکورتیکوئیدها برای تطابق بدن با injury, Fasting و استرس ضروری هستند.

غدد فوق کلیه (آدرنال)

غدد آدرنال غددی پیچیده، چندکاره و ضروری برای زندگی می‌باشند. چنانچه آتروفی و یا برداشته شوند نتیجه‌اش بیماری سخت و کشنده خواهد بود مگر آنکه هورمونهای آن جایگزین گردند. این غدد همچنین suprarenal glands نیز نامیده می‌شوند. غدد آدرنال دو عدد بوده و در پشت پریتون و درست بالای کلیه‌ها قرار دارند. وزن کلی آن ۶ تا ۱۰ گرم است. میزان خونی که به هر گرم از بافت غده می‌رسد بسیار بالا است. خون آن از شاخه‌های آئورت و شریان کلیوی و شریان فرنیک تأمین می‌شود. خون شریانی وارد سینوزوئیدهای کورتکس شده و سپس از ونولهای مرکز آدرنال خارج می‌شود. این آرایش عروقی سبب expose شدن ناحیه مدولا با هورمونهای قشر آدرنال می‌شود. هر غده آدرنال دارای ساختمان اندوکرینی پیچیده‌ای است که دو گروه هورمونی متفاوت تولید می‌نماید. غده آدرنال نیز شبیه هیپوفیز از بافت نورونی و اپی تالیالی مشتق می‌شود. بخش کارکردی غده آدرنال شامل قسمت خارجی است که کورتکس یا قشر و قسمت مرکزی یا داخلی که Medulla نامیده می‌شود. قسمت قشری از سلولهای مزودرم منشاء می‌گیرد و ۸۰ تا ۹۰ درصد غده را تشکیل می‌دهد. سلولهای کورتکس تبدیل به سلولهای استروئیدوژنیک شده و در بالغین سه لایه گلمرولوزا، فاسیکولاتا و رتیکولاریس تشکیل می‌دهد که بترتیب مینرالوکورتیکوئید، گتوکوکورتیکوئید، و آندروژنهای آدرنال را می‌سازند. قسمت مرکزی ۱۰ تا ۲۰ درصد غده آدرنال را تشکیل داده و از سلولهای نورواکتودرم گانگلیوهای سمپاتیک که سلولهای کرومافین نامیده می‌شوند منشاء می‌گیرند. سلولهای کرومافین غده آدرنال پتانسیل تبدیل به نورونهای پس گانگلیونی سمپاتیکی را دارند. آنها بوسیله نورونهای کولینرژیک پری گانگلیونیک سمپاتیکی عصب دهی شده و می‌توانند از تیروزین کاته کولامین بسازند. کورتکس آدرنال - قسمت قشری غده آدرنال از هفته هشتم بارداری تمایز می‌یابد. در ابتدا از کلیه‌های مجاور خود بزرگتر بوده و دارای دو ناحیه می‌باشد: یکی Peripheral neocortex که ۱۵ درصد کورتکس را تشکیل می‌دهد و ناحیه‌ای غیرفعال می‌باشد. دیگری قسمت داخلی که Fetal cortex می‌باشد و ۸۵ درصد را به خود اختصاص می‌دهد که بسیار فعال بوده و در سرتاسر زندگی داخل رحمی استروئیدهای آدرنال را می‌سازد. مدت زمان کوتاهی پس از تولد کورتکس جنینی تحلیل رفته

و در سه تا دوازده ماهگی کاملاً ناپدید می‌شود. در این هنگام لایه نازک خارجی بزرگ شده و به سه لایه ثابت کورتکس آدرنال بالغ تبدیل می‌شود (شکل ۱). هر یک از لایه‌ها یکی از سه دسته کورتیکواستروئیدها را ترشح می‌کنند. یعنی لایه فاسیکولاتا کورتیزول، لایه گلومرولوزا آلدوسترون و لایه رتیکولاریس آندروژن را ساخته و ترشح می‌کنند گیرنده‌های این هورمون‌ها هسته‌ای می‌باشند.



شکل ۱: لایه‌های مختلف قشر آدرنال

لایه فاسیکولاتا- این لایه مسئول تولید هورمون گلوکوکورتیکوئیدی کورتیزول می‌باشد. این ناحیه دارای بافت استروئیدوژنیک با سلولهای بزرگ می‌باشد. این سلولها به علت حضور ذخایر قطرات چربی دارای سیتوپلاسم کف آلودی می‌باشد. این سلولها خود مقداری کلسترول می‌سازند ولی کلسترول را بصورت LDL یا HDL نیز وارد می‌کنند. کلسترول آزاد استریفیه شده و بصورت قطرات چربی ذخیره می‌شود. (شکل ۲). سپس کلسترول های ذخیره شده بوسیله استر کلسترول هیدرولاز به کلسترول آزاد تبدیل می‌شود پروسه ای که به‌هنگام تحریک ساخت کورتیزول افزایش می‌یابد. بیشتر واکنشهای ساخت هورمون از کلسترول درگیر آنزیمهای سیتوکروم P-450 می‌باشد. اگر در ساخت کورتیزول وقفه ایجاد شود. مسیر ساخت کورتیکواسترون باز بوده و افزایش ساخت کورتیکواسترون فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی لازم جهت حفظ سلامتی بدن را تأمین می‌کند. مسیر ساخت گلوکوکورتیکوئید در (شکل ۳) نشان داده شده است. ابتدا استر کلسترول هیدرولیز می‌شود کلسترول آزاد شده به میتوکندری می‌رود تحت تأثیر آنزیمهای میتوکندریایی تبدیل به پرگنولون می‌شود سپس این ترکیب تحت تأثیر آنزیمهای اندوپلاسمیک رتیکولوم به پروژسترون و دی‌اکسی کورتیکواسترون (DOC) و سپس به کورتیکواسترون تبدیل می‌شود. این مسیر در انسان از اهمیت کمی برخوردار است ولی اگر آنزیم هیدروکسیلاز فعال وجود نداشته باشد DOC بمیزان زیادی تشکیل می‌شود.



شود و به علت آنکه این ماده یک مینرالوکورتیکوئید ضعیف می باشد افزایش آن منجر به افزایش فشار خون می شود. از آنجائیکه کورتیزول به میزان قابل توجهی در سلولهای قشر آدرنال ذخیره نمی شود سریعاً ترشح می شود. انتقال و متابولیسم کورتیزول - قسمت اعظم کورتیزول در خون ۹۰٪ به گلوبولین اختصاصی باند شونده به کورتیکوستروئید به نام ترانسکورتین یا CBG متصل است. ۱۵٪ از کورتیزول به آلبومین و فقط ۵ تا ۷٪ آن آزاد می باشد. سپس کورتیزول و کورتیزون هر دو در کبد متابولیزه می شوند (شکل ۴). کبد محل دائمی غیرفعال سازی هورمونهای استروئیدی است. کورتیزول ابتدا تبدیل به تتراهیدروکورتیزول و تتراهیدروکورتیزون شده سپس با اسید گلوکورونیک، گلوکورونیده شده و از طریق ادرار دفع می شوند. نیمه عمر کورتیزول ۷۰ دقیقه می باشد. کورتیزول بصورت بر گشت پذیر بوسیله آنزیم  $\beta$  ۱۱ هیدروکسی استروئید دهیدروناز (HSD2) به ترکیب غیرفعال کورتیزون تبدیل می شود و بوسیله آنزیم  $\beta$  ۱۱ HSD - کورتیزون به فرم فعال کورتیزول تبدیل می شود. این تبدیلی در بافتیهای اتفاق می افتد که رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی (GR) را بیان می کنند، مانند: کبد، بافت چربی، سیستم اعصاب مرکزی، و پوست (که علت استفاده کرمهای پوستی بر اساس کورتیزون جهت متوقف نمودن التهاب مشخص می شود).

مکانیسم عمل کورتیزول - کورتیزول از طریق رسپتور گلوکوکورتیکوئیدی (GR) که مسئول تنظیم ترانس کریپشن ژن می باشد عمل می نماید. در نبود هورمون GR در سیتوپلاسم باقی مانده و تشکیل کمپلکس پایداری با چندین *moleccular chaperones* مانند *heat shock proteins* و *cyclophilins* را می دهد. گلوکوکورتیکوئیدها همچنین می توانند ترانس کریپشن ژن را مهار کنند. بعنوان مثال GR با فاکتورهای ترانس کریپشنی مانند *proinflammatory NF-kB* اثر متقابل داشته و روی توانایی آنها برای فعال نمودن بیان ژن دخالت می کند.

اعمال فیزیولوژیک کورتیزول - کورتیزول برای زندگی ضروری است. انسان پس از خارج شدن غدد آدرنال از بدنش بدون جانشین نمودن کورتیزول از بین خواهد رفت. کورتیزول به هورمون استرس نیز شناخته می شود. کورتیزول در حفظ میزان گلوکز، اعمال قلب و عروق و سیستم عصبی مرکزی در خلال *fasting* و افزایش قند خون در شرایط استرس زمانیکه عضلات پروتئین آزاد می کنند نقش مهمی دارد. کورتیزول بدن را علیه اثرات مخرب التهاب و پاسخهای ایمنی کنترل نشده حفظ می کند. به علاوه کورتیزول روی بعضی از هورمونها اثر *permissive* دارد. بعلاوه کورتیزول چندین اثر مستقل از اعمال مرتبط با استرس دارد از جمله اثر روی استخوان، پوست، بافت پیوندی، دستگاه گوارش، و رشد و پرورش جنین می باشد.

اثرات متابولیک - همانطور که از اسم گلوکوکورتیکوئید بر می آید کورتیزول هورمونی استروئیدی است که در تنظیم قند خون نقش دارد. کورتیزول قند خون را با تحریک گلوکونئوژنز و ژن آنزیمهای گلوکونئوژنیک در کبد افزایش می دهد. کورتیزول *uptake* گلوکز با واسطه ترانسپورتر *GLUT4* را در عضله اسکلتی و بافت چربی کاهش می دهد. در خلال فاز بین غذا (که نسبت انسولین به گتوگاگن پایین است) کورتیزول با تقویت اثرات کاتکولامینها روی لیپولیز، با چشم پوشی از گلوکز اسیدهای چرب آزاد را بعنوان منبع انرژی در دسترس قرار می دهد. کورتیزول با مهار ساخت پروتئین، عمل پروتئولیز را بخصوص در عضله اسکلتی افزایش می دهد که این خود منبعی برای ایجاد گلوکونئوژنز می شود. افزایش شبانه کورتیزول موجب افزایش گلوکونئوژنز، لیپولیز و کتوژنز می شود که تمامی این پروسهها جهت متابولیسم شبانه ضروری هستند. مجموعه عمل کاتابولیک و آنابولیک کورتیزول در مقادیر فیزیولوژیک اثرات سودمندی برای بدن دارد. باید توجه داشت که افزایش مداوم عمل گلوکوکورتیکوئید می تواند ذخائر پروتئینی بدن را از عضلات، استخوانها، بافت پیوندی و پوست تخلیه کند و رژیمهای پروتئینی هم نمی تواند پروتئینهای از دست رفته را جبران کند زیرا نهایتاً سنتز پروتئین صورت نمی گیرد و ساخت و ساز آن مهار می شود.

گلوکوکورتیکوئیدها برای بقا انسان و حیوان در شرایط *Fasting* ضرورت دارد. بدون گلوکوکورتیکوئیدها پروتئولیز به میزان کافی افزایش نمی یابد (علامت آن عدم افزایش نیتروژن ادراری است) لذا هنگامی که ذخائر گلیکوژنی کبد آزاد می شود چون گلوکونئوژنز صورت نمی گیرد با پیدایش هیپوگلیسمی مرگ فرا می رسد. آنزیم گلوکز ۶ فسفاتاز که مسئول کاتالیز گلوکز کبدی می باشد وابسته به کورتیزول می باشد. در خلال بازگشت از شرایط هیپوگلیسمی مصرف محیطی گلوکز توسط کورتیزول کاهش می یابد (شکل ۵) نشان می دهد که بر خلاف نقش طبیعی کورتیزول در پاسخ به استرس، اثرات افزایش مزمن

کورتیزول بالا بعنوان حالت پاتولوژیک تفاوت مهمی در اثرات متابولیک کورتیزول بین این دو شرایط وجود دارد. بدین صورت که در خلال استرس کورتیزول با کاته کولامینها و گلوکاگن روی پاسخهای متابولیک اعمالی نظیر لیپولیتیک، گلوکونئوزنیک، کنتوزنیک و گلیکوژنولیتیک نقش سینرژیسیم دارد، همچنین با کاته کولامینها برای افزایش پاسخهای قلبی عروقی سینرژیسیم می باشد. افزایش مزمن کورتیزول ثانویه به تولید زیاد در شرایط پاتولوژیک هم جهت با انسولین عمل می کند بدین مفهوم که با افزایش اشتها میزان گلوکز خون را افزایش می دهد، در اثر افزایش گلوکز وعدم تحمل به گلوکز (**glucose intolerance**) و در نتیجه افزایش انسولین (**hyperinsulinemia**) لیپوژنز در تنه بوجود آمده **adiposity** در شکم و احشاء ایجاد می شود ولی انتهاها لاغر می مانند. کورتیزول موجب افزایش اشتها و **intake** کالری می شود. این عمل را از طریق افزایش سنتز نوروپپتید **Y** و گیرنده هایش در هیپوتالاموس انجام می دهد. این هورمون همچنین موجب تمایز سلولهای بافت چربی از سلولهای **Preadipocyte** به **adipocyte** می شود. کورتیزول سنتز **Leptin** را در **adipocyte** نیز تحریک می کند نتیجه آنکه تجمع چربی در اثر عملکرد فیدبک منفی لپتین روی مرکز اشتها در هیپوتالاموس محدود می شود

اثر روی عضله - کورتیزول در حفظ و نگهداری اعمال انقباضی عضلات اسکلتی و قلبی نقش دارد. کورتیزول عمل خود را از طریق افزایش استیل کولین محل ارتباط عصب به عضله انجام می دهد. به علاوه افزایش **Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase** و رسپتورهای  $\beta$  آدرنرژیک از اثرات کورتیزول روی عضله می باشد. در اثر افزایش میزان کورتیزول توده عضلات و قدرت انقباض کاهش می یابد و ضعف و درد از علائم رایج آن می باشد. ضعف عضلانی چندین علت دارد. بخشی نتیجه افزایش پروتئولیز پروتئینها می باشد، علاوه بر آن کورتیزول بالا ایجاد هیپوکالمی می نماید (از طریق اعمال مینرالوکورتیکوئیدی) که خود موجب هیپرپولاریزه شدن و تثبیت غشاء سلولهای عضله شده در نتیجه تحریک را مشکل می کند.

اثر روی سیستم قلب و عروق - کورتیزول با تقویت اثرش روی گلوکز خون اثرات مثبتی روی سیستم قلب و گردش خون اعمال می کند. کورتیزول با اجازه فعالیت (**permissive**) به کاته کولامینها روی برون ده قلبی و فشار خون اثر می گذارد. کورتیزول با تحریک سنتز اریتروپوئین تولید کلبولهای قرمز را افزایش می دهد. کاهش کورتیزول ایجاد آنمی و افزایش آن پلی سایتمی ایجاد می نماید... کورتیزول اثرات اتساع عروقی پروستاگلاندینها را نیز کاهش داده و با کاهش نفوذپذیری اندوتلیوم عروقی به حفظ حجم خون کمک می کند

اثر روی کلیه - کورتیزول ساخت و ترشح **ADH** را مهار می نماید، از اینرو آنتاگونیست آن می باشد. در نبود کورتیزول عمل **ADH** تقویت می شود لذا به هنگام افزایش لود آب دفع آب آزاد مشکل می شود و امکان بروز مسمومیت با آب افزایش می یابد. گرچه کورتیزول با میل ترکیبی بالا به رسپتورهای مینرالوکورتیکوئید متصل می شود این عمل بصورت طبیعی در اثر غیر فعال شدن کورتیزول و تبدیل آن به کورتیزون تحت تاثیر آنزیم **HSD2- $\beta$**  ۱۱ بلوک می شود. فعالیت مینرالوکورتیکوئید (احتباس سدیم و آب، دفع پتاسیم و هیدروژن) کورتیزول به میزان نسبی کورتیزول (یا ساخت گلوکوکورتیکوئیدها) و فعالیت **HSD2- $\beta$**  ۱۱ بستگی دارد. مواد خاصی (مانند ترکیبات موجود در شراب سیاه) آنزیم فوق الذکر را مهار کرده و موجب افزایش فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی کورتیزول می گردد. کورتیزول ریت فیلتراسیون گلوامرولی را با کاهش مقاومت مویرگهای گلوامرولی و افزایش جریان پلاسمایی و همچنین افزایش برون ده قلبی مسقیم افزایش می دهد.

اثر روی سیستم گوارش - کورتیزول اثر تروفیک روی موکوزای دستگاه گوارش دارد. در نبود کورتیزول حرکات دستگاه گوارش کاهش می یابد، مخاط آن دژنره می شود تولید اسید و آنزیم کاهش می یابد. از آنجاییکه کورتیزول اشتها را تحریک می کند افزایش آن همراه با اضافه وزن است. تحریک ترشح اسید و پپسین با واسطه کورتیزول خطر رشد اولسر را افزایش می دهد.

اثر روی استخوان - کورتیزول موجب افزایش پروسه **bone resorption** می شود. دارای اثرات چندی است که موجب تغییر متابولیسم استخوان می شود. کورتیزول جذب روده ای  $Ca^{++}$  و باز جذب کلیوی آنرا نیز افزایش می دهد. کورتیزول مستقیماً عمل تشکیل استخوان را بوسیله استئوبلاست ها مهار می کند. کورتیزول با آنتاگونیزه نمودن  $1,25-(OH)_2 D_3$  مانع جذب روده ای کلسیم می شود. گرچه گلوکوکورتیکوئید ها جهت درمان التهاب ناشی از آرتريت استفاده می شود، استفاده زیاد آن تولید از دست رفتن استخوان (**osteoporosis**) میشود.

اثر روی بافت پیوندی - کورتیزول ساخت کلاژن و پرولیفراسیون فیبروبلاستها را مهار می کند. لذا در میزان بالای کورتیزول پوست و جدار عروق مویرگی نازک شده و آسیب می بیند. شکنندگی مویرگها در پیدایش کیبیدیهای زیر جلدی نقش دارد.

اثر روی سیستم تولید مثل - انرژی زیادی صرف سیستم تولید مثل می شود. در انسان در پاسخ به استرس اعمال و رفتار تولید مثل کاهش می یابد. کورتیزول عملکرد محور تولید مثل را در سطح هیپوتالاموس - هیپوفیز - گنادال کاهش می دهد. اثرات روانشناختی - اثرات کم یا زیاد میزان کورتیزول با اختلالات روانی همراه است. و خلق و خو اثرات ریسپورهای کورتیزول در تمام مناطق مغز بخصوص سیستم لیمبیک و هیپوکمپ حضور دارند. افزایش کورتیزول می تواند احساس رضایت در فرد ایجاد کند ولی اگر این افزایش ادامه یابد ایجاد خلق ناپایدار و افسرده می نماید. سایکوز واضحی بدنبال کم و یا زیاد شدن کورتیزول بوجود می آید. کورتیزول روی فعالیت الکتریکی نورونها نیز اثر دارد بطوریکه با افزایش آن تمایل به **insomnia** یا بیخوابی و کاهش خواب REM دیده می شود. کاهش حافظه، آتروفی مغز بخصوص حجم هیپوکمپ کاهش حس بویایی، چشایی، شنوایی و بینایی، تمایل به افسردگی بی اشتها و تحریک پذیری در موارد افزایش کورتیزول مشاهده شده است.

اثر روی رشد جنین - کورتیزول روی تکامل سیستم اعصاب مرکزی، رتینا، پوست، سیستم گوارش و ریه های جنین نقش ضروری دارد. آنزیمهای گوارشی از دوران جنینی تا هنگام بزرگسالی تحت تأثیر کورتیزول تغییر می کند. همچنین سیستم تنفس و ریه ها بهترین سیستم مورد مطالعه از این نظر می باشند، بطوریکه کورتیزول باعث القاء تمایز و بلوغ سلولهای تیپ II آلئولی می شود. این سلولها در خلال بارداری تولید سورفکتانت می نمایند که با کاهش کشش سطحی ریه ها به تنفس سریع پس از تولد کمک می کند.

اثرات ضد التهاب و سرکوب کننده سیستم ایمنی - التهاب و پاسخهای ایمنی بخشی از واکنش به استرس است. التهاب و پاسخهای ایمنی بالقوه می توانند خطرناک بوده و در صورت عدم حفظ بالانس همئواستاتیک باعث مرگ می شوند. کورتیزول بعنوان یک هورمون استرس نقش مهمی در حفظ همئواستاتیک سیستم ایمنی دارد. کورتیزول بموازات اپی نفرین و نور اپی نفرین تولید سیتوکینهای پیش التهابی را مهار نموده و تولید سیتوکینهای ضد التهابی را تحریک می نماید. پاسخ التهابی به ضایعه مشتمل بر اتساع مویرگها و افزایش نفوذپذیری عروق همراه با ادم موضعی و تجمع گلبولهای سفید می باشد. این واکنشها بواسطه پروستاگلاندینها، ترمبوکسان، لکوترینها، NO و فاکتور فعال کننده پلاکتی صورت می گیرد. کورتیزول آنزیم فسفولیپاز **A2** را که یک آنزیم کلیدی است برای ساخت و تولید پروستاگلاندینها، لکوترینها و ترمبوکسان مهار می کند. کورتیزول بیان ژن نیتریک اکساید سنتتاز را نیز مهار می کند. کورتیزول همچنین با تثبیت غشاء لیزوزومها ریلیز آنزیمهای پروتئولیتیک را که تقویت کننده ورم موضعی هستند کاهش می دهد و مانع پیدایش تورم بافتی می شود. در پاسخ به ضایعه لکوسیتها از سیستم عروقی خارج شده و به ناحیه آسیب دیده مهاجرت می نمایند. کورتیزول ریلیز نوتروفیلها را از مغز استخوان افزایش می دهد ولی فعالیت فاگوسیتی آنها را کاهش می دهد. کورتیزول پرولیفراسیون فیبروبلاستها را کاهش داده و از پیشرفت عفونت نیز می کاهد (شکل ۶). کورتیزول سیستم ایمنی را نیز ساپرس می کند. لذا استفاده از آنالوگهای گلوکوکورتیکوئید بعنوان ساپرس کننده سیستم ایمنی در جلوگیری از دفع پیوند اعضا نقش مهمی دارد. میزان بالای کورتیزول تعداد و توانایی مهاجرت سلولهای لمفوسیتی **T** گردش خون (بخصوص **T helper**) را کاهش می دهد. گلوکوکورتیکوئیدها موجب آتروفی تیموس و سایر بافتهای لمفوئیدی هستند. اگرچه کورتیکواستروئیدها ایمنی سلولی را مهار می کنند تولید آنتی بادی بوسیله لمفوسیتهای **B** آسیب نمی بیند.

تنظیم تولید کورتیزول - ترشح کورتیزول از لایه فاسیکولاتا توسط محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال با دخالت هورمونهای CRH، ACTH و کورتیزول بصورت فیدبک منفی کنترل می‌شود تا set point آن حفظ شود. هر دو فرم استرس نوروزنیک (ترس) و سیستمیک (هیپوگلیسمی، هموراژی، سیتوکینها) ریلیز CRH را تحریک می‌کند. CRH تحت کنترل پر قدرت ریتم شبانه روزی هسته سوپرا کیماسماتیک می‌باشد و حداکثر میزان کورتیزول در ساعات اولیه صبح می‌باشد که بتدریج در طول روز تا غروب کاهش می‌یابد. CRH بطور حاد ریلیز ACTH را تحریک و بیان ژن proopiomelanocortin (POMC)، هیپرتروفی و پرولیفراسیون سلولهای کورتیکوتروپ را بصورت مزمن افزایش می‌دهد. ACTH به رسپتورهای melanocortin2(MC2R) واقع در ناحیه فاسیکولاتا باند می‌شود. اثرات ACTH به سه گروه تقسیم می‌شود:

۱ - اثرات حاد ACTH در عرض چند دقیقه صورت می‌گیرد. کلسترول سریع از قطرات چربی جابجا شده و به غشا خارجی میتوکندری می‌رود. ACTH سریعاً بیان ژن steroidogenic acute regulatory (STAR) را فعال نموده و پرتئین STAR را از طریق Protein kinase A (PKA) وابسته به فسفوریلاسیون فعال می‌کند. در مجموع فعالیتهای حاد ACTH سطح پرگنولون را افزایش می‌دهد.

۲ - اثرات مزمن ACTH در عرض چند ساعت اتفاق می‌افتد. این اثرات با افزایش ترانس کریپشن ژن

۳ - مسئول آنزیمها و کد آنزیمهای استروایدوزنیک صورت می‌گیرد ACTH بیان رسپتور LDL را افزایش

می‌دهد.

۴ - عمل تروفیک ACTH روی لایه فاسیکولاتا و رتیکولاریس طی هفته‌ها و ماهها صورت می‌گیرد. این اثرات در بیماران دریافت کننده آنالوگهای گلوکوکورتیکوئید برای حداقل ۳ هفته و آتروفی لایه فاسیکولاتا مثال واضحی است از این اثرات تحت این شرایط استفاده از کورتیکوستروئیدهای خارجی تولید CRH و ACTH را کاملاً بلوک می‌کند و در نتیجه آتروفی لایه فاسیکولاتا تولید کورتیزول اندروژن کاهش می‌یابد. در انتهای درمان این بیماران نیاز دارند قطع گلوکوکورتیکوئید خارجی آهسته باشد تا محور (HPA) hypothalamus - Pituitary - adrenal axis بتواند دوباره کارایی خود را بیابد و لایه فاسیکولاتا بزرگ شده و تا به میزان کافی کورتیزول تولید نماید. کورتیزول بیان ژن POMC را در سلولهای کورتیکوتروپ بیان و ژن pro-CRH را در هیپوتالاموس مهار می‌کند. گرچه استرس شدید می‌تواند اثرات فیدبک منفی کورتیزول را در هیپوتالاموس تغییر دهد و Set Point آنرا در یک حد بالاتری بازیابی کند.

ناحیه رتیکولاریس

داخلی ترین ناحیه قشر آدرنال لایه رتیکولاریس است که در پنج سال پس از تولد ظاهر می‌شود آندروژنهای آدرنال بخصوص DHEAS، محصول اساسی لایه رتیکولاریس است که شش سال پس از تولد در گردش خون قابل اندازه گیری است. تولید اولیه آندروژن آدرنال تحت عنوان adrenarche نامیده می‌شود و در ظهور موهای زیربغل به ناحیه شرمگاهی در حدود سن ۸ سالگی شرکت می‌کند. میزان DHEAS همانطور به افزایش ادامه می‌دهد تا به حداکثر peak خودش در میانه بیست سالگی برسد و سپس با افزایش سن کاهش می‌یابد.

ساخت آندروژنها توسط ناحیه رتیکولاریس - ناحیه رتیکولاریس از ناحیه فاسیکولاتا با توجه به فعالیت آنزیمی استروایدوزنیک به چندین طریق متفاوت است. ۱- HSD - 3β با میزان کمتری در لایه رتیکولاریس بیان می‌شود. ۲- تولید پیش ساز DHEA از ۱۷ هیدروکسی پرگنولون صورت می‌گیرد و سپس به DHEAS تبدیل می‌شود. Androstenedion در لایه رتیکولاریس نیز ساخته می‌شود. اگر چه میزان کمی از تستوسترون یا استروژن بصورت طبیعی در کورتکس آدرنال انسان صورت می‌گیرد، بیشتر استروئیدهای جنسی فعال از تبدیل محیطی DHEAS و آندروستندیون صورت می‌گیرد.

متابولیسم DHEA و DHEAS

DHEAS بوسیله سولفاتاز محیطی به DHEA تبدیل می‌شود و DHEA و آندروستندیون در هر دو جنس در محیط به تستوسترون و دی هیدروتستوسترون تبدیل می‌شود. DHEA به آلبومین و سایر گلوبولینهای خون با میل ترکیبی

پائین تری باند می شود و از طریق کلیه دفع می شود نیمه عمر DHEA بین ۱۵ تا ۳۰ دقیقه است. DHEAS به آلبومین با میل ترکیبی زیادی باند شده و نیمه عمری برابر ۷ تا ۱۰ ساعت دارد.

اعمال فیزیولوژیک آندروژنهای آدرنال

در انسان مشارکت آندروژنهای آدرنال به آندروژن فعال قابل اغماض است گر چه در خانمها آدرنال در ۵۰٪ آندروژن فعال گردش خون سهیم است که در رشد موهای زیربغل شرمگاهی و لذت جنسی دخیل است. صرفنظر از پیش ساز بودن آندروژنهای آدرنال نقش و یا نقشهای دیگری اگر هم وجود داشته باشد گزارش نشده است. DHEAS در بالغین جوان بیشترین مقدار هورمون در گردش خون است که تا میانه بیست سالگی به حداکثر خود رسیده و سپس پس از آن بتدریج کاهش می یابد و عمل آن خیلی مشخص نیست. در این اواخر نقش احتمالی DHEAS در پروسه های سالمندی aging مورد بررسی قرار گرفته است. باید توجه نمود که کاهش مرتبط با سن DHEAS و DHEA سبب استفاده عمومی از این استروئیدها به عنوان مکملهای غذایی شده است با وجود آنکه مطالعات اخیر هیچگونه اثرات سودمندی را گزارش نداده است

تنظیم عمل لایه رتیکولاریس

ACTH تنظیم کننده اولیه لایه رتیکولاریس است. DHEA و آندرستندیون و نه (به علت نیمه عمر بالا) DHEAS هر دو ریتمهای شبانه روزی مشابه کورتیزول دارند علاوه بر آن در شرایط کاهش و یا نبود ACTH تغییرات آتروفیک مشابه لایه فاسیکولاتا نشان می دهد سایر فاکتورهایی که عملکرد آندروژنهای آدرنال را تنظیم می کنند می تواند مواجه با میزان کورتیزول و ACTH بصورت دائم باشد که به هنگام adrenarcho صورت می گیرد. افزایش و یا کاهش DHEAS مشابه الگوی تولید کورتیزول و ACTH نمی باشد و سایر عوامل درگیر در ترشح آندروژنها از خارج یا داخل آدرنال هنوز ناشناخته است. ACTH

خود با اتصال به رسپتورهای غشایی و فعال نمودن آدنیل سیکلاز، سبب افزایش CAMP می شود CAMP سپس با فعال نمودن پروتئین کینازها و فسفوریلاسیون پروتئینها موجب عملکرد ACTH می شود به دنبال عمل ACTH است که استرکلستروئید هیدرولیز شده و به غشاء میتوکندری برده می شود. لذا تمام پروسه هورمون سازی از آزاد شدن کلستروئید تا ورود به میتوکندری و تولید محصول نهایی به ACTH نیاز دارد. ترشح کورتیزول مانند ACTH تغییرات شبانه روزی دارد. حداکثر ترشح آن هنگام صبح قبل از بیدار شدن می باشد و حوالی بعدازظهر و عصر کاهش می یابد. پائین ترین میزان آن به هنگام خواب با امواج آهسته می باشد. ترشح کورتیزول با استرس، جراحی، سوختگی، عفونت، تب، اضطراب، ورزش طولانی و شدید و هیپوگلیسمی افزایش می یابد. غلظت کورتیزول از بچگی تا پیری تغییر می کند. کنترل فیدبک منفی کورتیزول با ACTH نیز در پیری کاهش می یابد. ریت ترشح کورتیزول با توده بدون استخوان بدن مرتبط است.

اعمال لایه گلومرولوزا

خارجی ترین لایه آدرنال که به صورت یک لایه نازک قرار گرفته است لایه گلومرولوزا است که محل ساخت و ترشح آلدوسترون اساسی ترین مینرالوکورتیکوئید بدن می باشد. که همواسترین سدیم و حجم مایعات بدن را نگهداری می کند. ACTH اثر بسیار ناچیزی روی لایه گلومرولوزا دارد. این لایه ترجیحاً بوسیله سیستم رنین - آنژیوتانسین، پتاسیم پلاسمایی و ANP تنظیم می شود مهمترین مشخصه این لایه بیان نشدن CYP17 است لذا این لایه هرگز کورتیزول و آندروژنهای آدرنال را نمی سازد. آلدوسترون در پاسخ به سیگنالهایی که به هنگام کاهش حجم خون از کلیه صادر می شود ترشح می گردد (شکل ۷). به هنگام کاهش سدیم حجم مایعات خارج سلولی و پلاسما کاهش می یابد. بدنبال آن میزان جریان و فشار شریان کلیوی پائین می افتد سلولهای ژوگستاگلومرولار کلیه در پاسخ به این تغییر رنین ترشح می کنند. رنین با اثر روی آنژیوتانسینوژن آنرا به آنژیوتانسین I تبدیل می نماید. آنژیوتانسین I تحت تأثیر آنزیم Converting به آنژیوتانسین II تبدیل می شود. آنژیوتانسین II نه تنها اثرات تنگ کننده عروقی دارد بلکه روی رسپتورهای غشایی اختصاصی در ناحیه گلومرولوزای آدرنال اثر گذاشته و سبب ساخت و ترشح آلدوسترون می شود. کاهش ناچیزی در آنژیوتانسین II کافی است تا حداکثر ترشح آلدوسترون صورت گیرد. رنین و آلدوسترون به شرایطی مانند Hypovolemia, hemorrhage, upright posture (به مدت چند ساعت) دیورز حاد واکنش نشان می دهند. به هنگام افزایش سدیم ورودی به علت افزایش حجم

مایعات خارج سلولی ترشح رنین، آنژیوتانسین II و آلدوسترون همگی مهار می‌شود. لذا سلولهای ژوکستاگلوومرولار و لایه گلوومرولوزا سیستم فیدبک منفی با یکدیگر تشکیل می‌دهند. محرومیت از سدیم موجب افزایش ترشح آلدوسترون از طریق رنین و آنژیوتانسین می‌شود. زمانی که میزان سدیم و مایع خارج سلولی و حجم پلاسما به حد نرمال برگشت ترشح زیادی رنین و آنژیوتانسین متوقف می‌شود. آنژیوتانسین II با مکانیسم فیدبک منفی ترشح رنین را مهار می‌کند ولی فیدبک منفی مستقیمی بین آلدوسترون و سلولهای ژوکستاگلوومرولار وجود ندارد. ANP اثرات سیستم رنین- آنژیوتانسین را روی ترشح آلدوسترون تقویت می‌کند. در پاسخ به حجم زیاد، سلولهای میوسیت در دهلیزها ANP ریلیز می‌کنند که با اتصال به رسپتورهای اختصاصی خود در لایه گلوومرولوزا سنتز و ریلیز آلدوسترون را مهار می‌کند. آلدوسترون همچنین در یک ارتباط فیدبک منفی با پتاسیم می‌باشد. پتاسیم روی ترشح آلدوسترون نقش تحریکی دارد. هر زمان میزان پتاسیم پلاسما  $0.5/$  میلی‌اکی‌والان افزایش یابد آلدوسترون تا سه برابر افزایش می‌یابد. برعکس کاهش پتاسیم، ترشح آلدوسترون را کاهش می‌دهد. هورمون ACTH علاوه بر ترشح کورتیزول ترشح آلدوسترون را نیز افزایش می‌دهد ولی باید توجه نمود که در صورت کاهش سطح آنژیوتانسین II پاسخی به ACTH به وجود نمی‌آید. البته ACTH روی ترشح آلدوسترون نقش تونیک دارد و در صورت کاهش آن لایه گلوومرولوزا به آنژیوتانسین II پاسخ نمی‌دهد. در اثر عمل آلدوسترون سدیم احتباس می‌یابد و حجم مایع خارج سلولی به میزان بالای نرمال افزایش می‌یابد در اینصورت ریلیز رنین و آنژیوتانسین مهار می‌شود و ANP ترشح می‌شود لذا این دو اثر با یکدیگر از احتباس آب ممانعت می‌نمایند. ترشح آلدوسترون نوسانی می‌باشد. بیشترین غلظت آن در ۸ صبح و پائین‌ترین حد آن ۱۱ بعد از ظهر می‌باشد. این اثر تحت تأثیر سدیم خوراکی وضعیت بدن، و پتاسیم نمی‌باشد. استیل کولین و سروتونین نیز موجب افزایش ترشح آلدوسترون می‌شود و دوپامین ترشح آنرا کاهش می‌دهد.

انتقال و متابولیسم آلدوسترون

آلدوسترون در گردش خون به ترانسکورتین و آلبومین با میل ترکیبی پائین متصل می‌باشد. لذا نیمه عمر آن ۲۰ دقیقه است. تقریباً با عبور از کبد تمام آلدوسترون متابولیزه می‌شود و پس از تبدیل به تتراهیدروآلدوسترون از طریق کلیه دفع می‌گردد.

مکانیسم عمل آلدوسترون

آلدوسترون مانند کورتیزول و سایر هورمونهای استروئیدی عمل خود را با واسطه اتصال به رسپتورهای اختصاصی داخل سلولی (mineralocorticoid receptor MR) انجام می‌دهد کمپلکس آلدوسترون MR بیان ژنهای اختصاصی را تنظیم می‌کند. نکته آنکه کورتیزول هم با اتصال به MR مانند آلدوسترون همان ژنها را فعال می‌کند. همانطور که قبلاً اشاره شده است برخی از سلولها که MR را بیان می‌کنند HB-HSDZ را که عامل تبدیل کورتیزول به فرم غیرفعال کورتیزون می‌باشد را نیز بیان می‌کنند کورتیزول دوباره بوسیله  $11\beta$ -HSD به کورتیزول تبدیل می‌شود این عمل در بافتهای حساس به گلوکوکورتیکوئید صورت می‌گیرد.

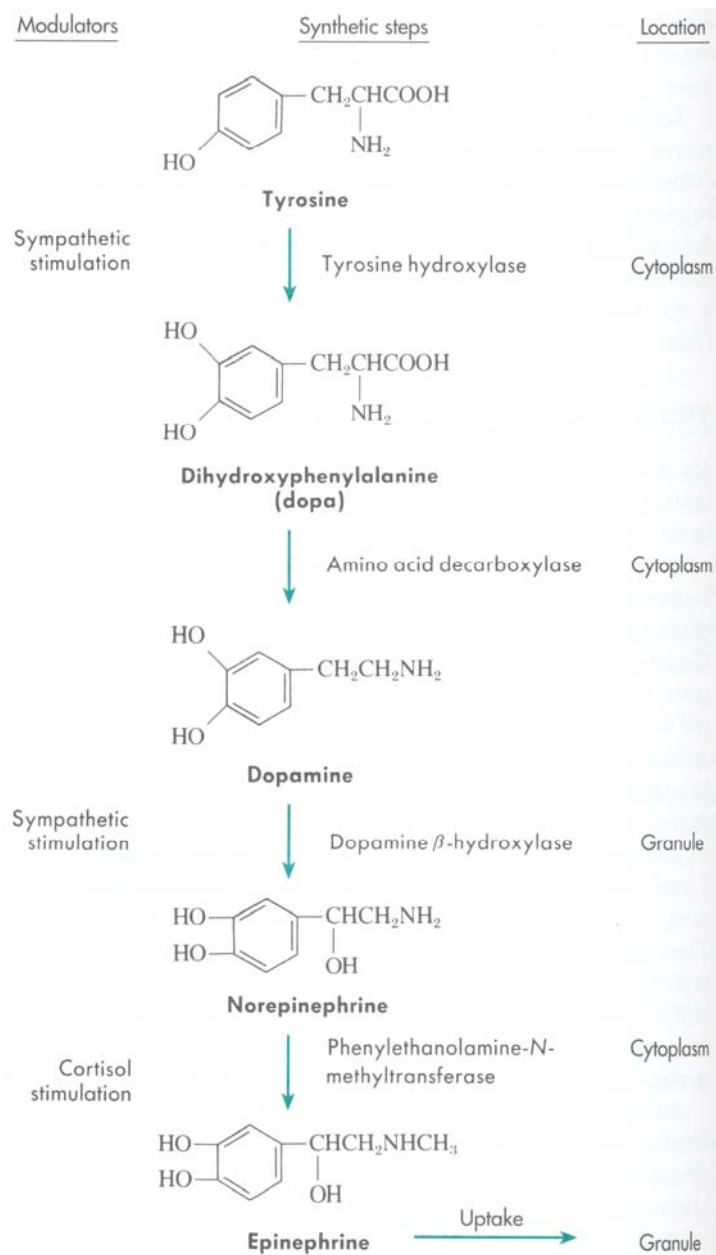
قسمت مرکزی آدرنال

### مفاهیم کلیدی Key Concepts

- ۱- کاته کولامینها (اپی نفرین، نوراپی نفرین) توسط سلولهای کرومافینی مرکز آدرنال ساخته و ترشح می‌شوند.
- ۲- کاته کولامینها از طریق مهار گیرنده  $(\alpha 1, \alpha 2, \beta 1$  و  $\beta 2)$  عمل می‌نمایند.
- ۳- تحریکاتی مانند cold, anger, pain, injury، هیپوگلیسمی و ورزشهای سنگین ایмпالسهایی را در فیبرهای کولینرژیک اوران به سلولهای کرومافین ایجاد می‌کند که منجر به ترشح کاته کولامینها می‌شود.
- ۴- جهت مقابله با هیپوگلیسمی، کاته کولامینها تولید گلوکز در کبد را افزایش می‌دهند همچنین موجب ریلیز لاکتات از عضله و لیپولیز بافتهای چربی می‌شوند.

۲۸٪ غده آدرنال را قسمت مرکزی آن تشکیل می‌دهد. این قسمت به موازات شکل گرفتن سیستم عصبی سمپاتیک محیطی تشکیل می‌شود. این ناحیه در هفته هفتم بارداری از سلولهای نورواکتودرم با منشاء نورال کرسٹ ساخته می‌شود. سپس سلولهای آن تکامل یافته و در خلال دوران بارداری کاته کولامین ترشح می‌کنند. پس از تولد قسمت مرکزی آدرنال کاملاً کارآمد می‌باشد. **Development** اعصاب سمپاتیک و ساخت نوروهورمون‌ها بوسیله فاکتور رشد عصبی **nerve growth factor** تحریک می‌شود. قسمت مرکز آدرنال مشتمل بر سلولهای کرومافین می‌باشد. سلولهای کرومافین دارای تعداد بیشماری گرانول می‌باشد. این گرانولها محتوی کاته کولامینها یعنی اپی نفرین و نوراپی نفرین، آدنوزین، پروتئین، لپید، انکفالین،  $\beta$  اندورفین و پپتیدهای دیگر شامل **POMC**، نوروپیتید **y** و کروموگرانین می‌باشد. این سلولها بوسیله فیبرهای پیش گانگلیونیک کولینرژیک سیستم اعصاب سمپاتیک تحریک می‌شوند. مرکز آدرنال اغلب به همراه سایر سیستم اعصاب سمپاتیک تحریک می‌شود و با این سیستم همکاری می‌کند.

ساخت و ذخیره‌سازی کاته کولامینها - ساخت کاته کولامینها در سلولهای کرومافینی با انجام یکسری واکنشهای آنزیمی صورت می‌گیرد (شکل ۸). اولین قدم ساخت ورود تیروزین به سیتوپلاسم سلولهای کرومافینی و هیدروکسیلاسیون آن و تولید **dihydroxyphenylalanine (DOPA)** تحت تأثیر آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز می‌باشد. تبدیل دوبا به دوپامین توسط آنزیم غیراختصاصی **L** آمینواسید دکربوکسیلاز در سیتوپلاسم صورت می‌گیرد. در مرحله بعد دوپامین توسط گرانولهای سلولهای کرومافینی برداشته می‌شود و در گرانول تحت تأثیر آنزیم دوپامین  $\beta$  هیدروکسیلاز به نوراپی نفرین تبدیل می‌شود. در ۱۵٪ گرانولها پروسه ساخت در همین جا خاتمه می‌یابد و نوراپی نفرین ذخیره می‌شود. در بقیه گرانولها نوراپی نفرین دوباره به سیتوپلاسم برمی‌گردد. در آنجا آنزیمی حضور دارد به نام **phenyl ethanolamine N-Methyltransferase (PNMT)** که نوراپی نفرین را به اپی نفرین تبدیل می‌نماید. سپس اپی نفرین دوباره توسط گرانولها گرفته می‌شود و در آنجا ذخیره می‌گردد. گرفته شدن دوپامین، نوراپی نفرین و اپی نفرین توسط گرانولهای ترشحی پروسه فعالی بوده که به **ATP** نیاز دارد همچنین ذخیره هورمونهای کاته کولامینی به صورت ذخائر داخل گرانولی احتیاج به **ATP** دارد از اینرو **ATP** بصورت پیچیده ۱ مول **ATP** به ازاء ۴ مول کاته کولامین و کروموگرانین به صورت ذخیره است. عوامل چندی در تنظیم ساخت اپی نفرین و نوراپی نفرین دخالت دارند تحریک حاد سمپاتیکی موجب فعال شدن آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز می‌شود. احتمالاً این عمل از طریق کاهش سطح کاته کولامینها در سیتوپلاسم و برداشت مهار ایجاد شده صورت می‌گیرد. تحریک مزمن فیبرهای پیش گانگلیونیک موجب افزایش هر دو آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز و دوپامین  $\beta$  - هیدروکسیلاز می‌شود تا بدین ترتیب در زمانی که نیاز به کاته کولامینها به صورت دائمی است ترشح آن پایدار بماند. عمل **ACTH** در حفظ سطح غلظت این دو آنزیم در مواقع استرس کمک بزرگی است. همچنین کورتیزول به صورت اختصاصی روی ایجاد آنزیم **N** متیل ترانسفراز و ساخت انتخابی اپی نفرین نقش دارد. ارتباط آناتومیک بین قشر و مرکز و همچنین به علت غلظت بالای کورتیزول خونی که از قشر به مرکز می‌آید این امکان را فراهم می‌سازد که کورتیزول به سلولهای کرومافینی برسد. اپی نفرین نیز به نوبه خود به کورتکس رفته و با بیان ژن کورتیزول موجب تحریک ساخت آن می‌شود.

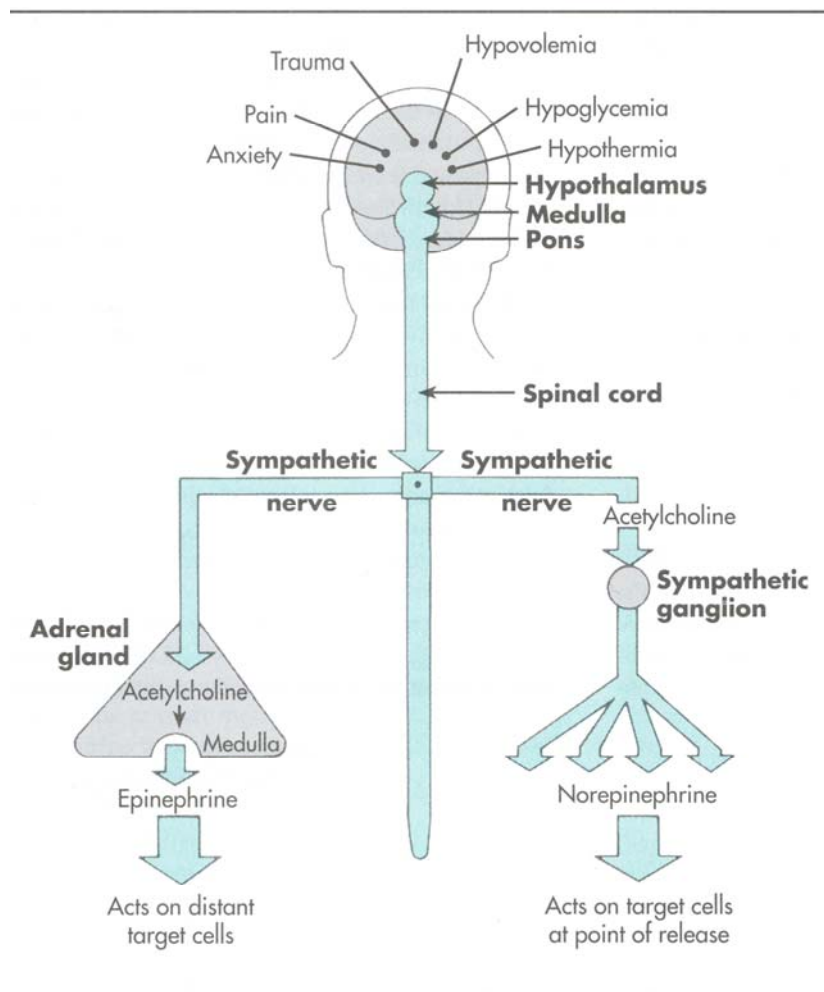


شکل ۸: راه ساخت هورمونهای کاتهکولامینی

تنظیم ترشحات مرکز آدرنال - ترشح از مرکز آدرنال قسمت مهمی از واکنش **Fight-or flight** است که در اثر تحریک سیستم سمپاتیک حاصل می شود (شکل ۹). لذا دریافت و یا پیش آگهی از خطر، اضطراب، ترما، درد، هیپوولمی، هیپوتانسیون، آنوکسی، تب و یا سرما، هیپوگلیسمی و ورزش شدید موجب ترشح سریع اپی نفرین و احتمالاً نوراپی نفرین از مرکز آدرنال می شود. تحریکات توسط مراکز متنوع بالاتر در سیستم اعصاب سمپاتیک و پاسخ از هیپوتالاموس و ساقه مغز شروع می شود. معمولاً فعالیت مرکز آدرنال بدنال فعالیت سیستم سمپاتیک ایجاد می شود. مسیر نهایی که مرکز آدرنال را فعال می کند فیبرهای پری گانگلیونیک کولینرژیک عصب **Splanchnic** می باشد. با تحریک این فیبرها استیل کولین آزاد می شود که موجب دیپولاریزه شدن سلولهای کرومافینی گردیده و بدنال آن کلسیم وارد سلول می شود و با تحریک آگزوسیتوز گرانولها موجب آزاد

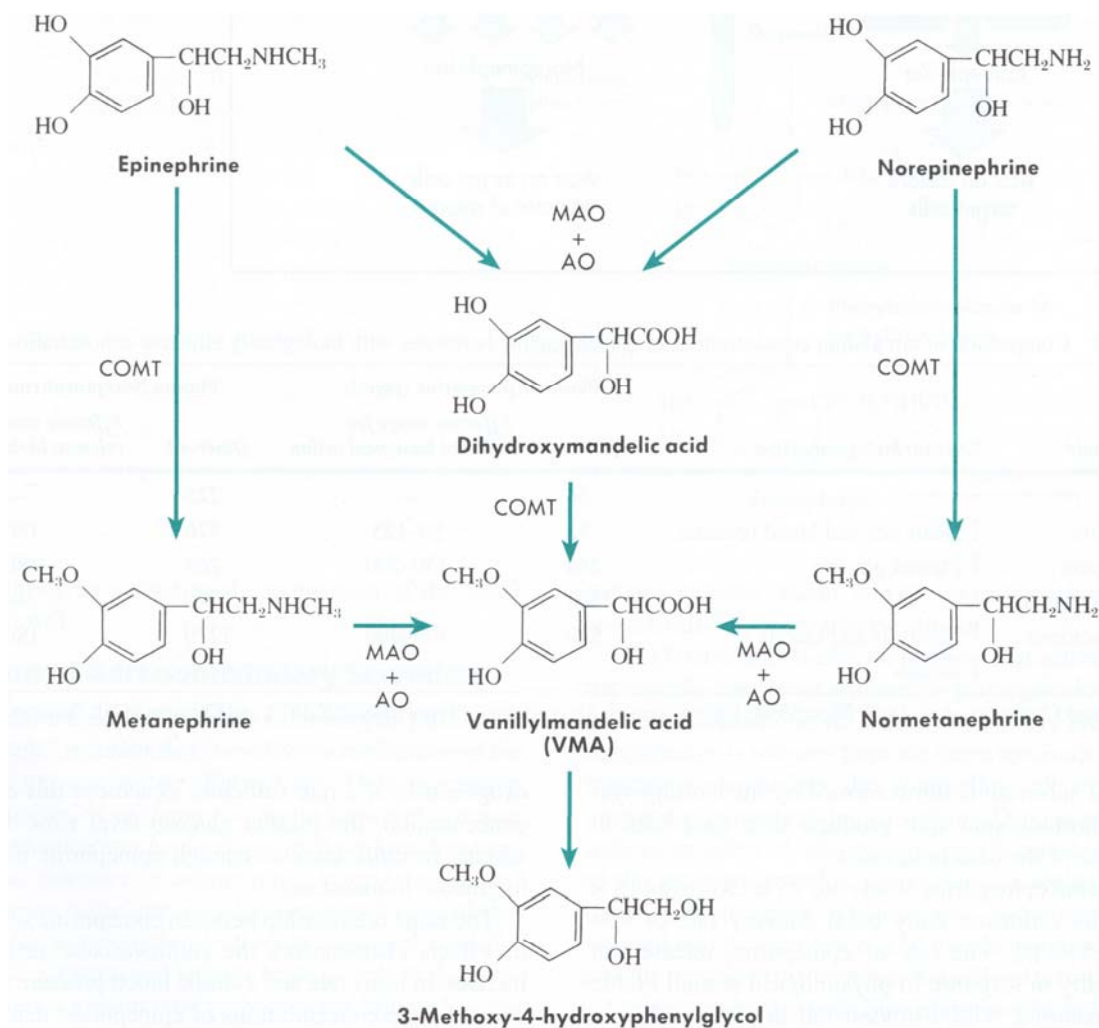


شدن کاته کولامینها می گردد. تمام اجزاء گرانول شامل اپی نفرین و نوراپی نفرین، ATP آنزیم دوپامین  $\beta$  هیدروکسیلاز و کرومورگنین وارد گردش خون می شوند.



شکل ۹: محرکهای ساخت کاته کولامینها

متابولیسم کاته کولامینها - بطور کلی تمام اپی نفرین موجود در گردش خون منشاء آدرنالی دارد و بیشتر نوراپی نفرین گردش خون از انتهای عصبی سمپاتیکی و از مغز منشاء می گیرد. این دو در نهایت به دو محصول قابل دفع از طریق کلیه تبدیل می شوند. نیمه عمر اپی نفرین و نوراپی نفرین بسیار کوتاه است و در حدود ۱ تا ۳ دقیقه می باشد بیشتر اپی نفرین در سلولهای کرومافینی متابولیزه می شود و اپی نفرین و نوراپی نفرین گردش خون در کبد و کلسیم متابولیزه می شوند. واکنشهایی که ایندو ماده را متابولیزه می کند به شرح زیر می باشد (شکل ۱۰). آنزیمهای کلیدی دو آنزیم **catecho-Methyltransferase** و **Monoamine oxidase (MAO)** می باشند. در اثر متیلاسیون و اکسیداسیون ترکیباتی حاصل می شود که از طریق ادرار دفع می گردد. متیلاسیون منجر به تولید متانفرین (از اپی نفرین) و نورمتانفرین (از نوراپی نفرین) می شود که با اکسیداسیون این مواد وانیلید مندلیک اسید **VMA** و متوکسی هیدروکسی فنیل گلیکول (**MOPG**) حاصل می شود. قسمت اعظم این مشتقات از نوراپی نفرین حاصل می شوند و منعکس کننده فعالیت اعصاب سمپاتیک می باشد. فعالیت مرکزی آدرنال را با اندازه گیری اختصاصی اپی نفرین پلاسما و یا میزان اپی نفرین آزاد دفع شده از طریق ادرار می توان بدست آورد.



شکل ۱۰: متابولیسم کاته کولامینها

اعمال کاته کولامینها - اپی نفرین و نوراپی نفرین از طریق رسپتورهای پلاسمایی اثرات خود را انجام می دهند. این رسپتورها شامل رسپتورهای  $\alpha$  و  $\beta$  با زیرگروه های  $\alpha_1$ ،  $\alpha_2$ ،  $\beta_1$ ،  $\beta_2$ ،  $\beta_3$  می باشند. اپی نفرین به صورت پر قدرت تر از نوراپی نفرین با گیرنده های  $\beta$  باند می شود و نوراپی نفرین با رسپتورهای  $\alpha$  قویتر باند می شود. گروه رسپتورهای  $\beta$  از طریق تحریک آدنیل سیکلاز و پیامبر ثانویه cAMP اثرات بیولوژیک خود را اعمال می کنند.  $\alpha_1$  با فسفاتیدیل اینوزیتول غشاء کوپل است و از طریق افزایش کلسیم و پروتئین کیناز C و رسپتور  $\alpha_2$  با کوپل به G پروتئین مهارى و کاهش cAMP و پروتئین کیناز A اعمال خود را انجام می دهند.

اثرات متابولیک - هر دو هورمون کاته کولامینی تولید گلوکز را افزایش می دهند. (جدول ۱) بدین شرح که آنها با تحریک عمل glycogenolysis در کبد از طریق گیرنده  $\beta$  سبب افزایش گلوکز می شوند. فعالیت آنزیم glycogen synthase در این واکنش محدود می شود. البته باید توجه داشت که در شرایط هیپوگلیسمی تا هنگامیکه ترشح گلوکاگن وجود دارد به ترشح کاته کولامینها نیازی نمی باشد. در صورت عدم حضور گلوکاگن، اپی نفرین می تواند جهت درمان هیپوگلیسمی مورد استفاده قرار گیرد. اپی نفرین و نوراپی نفرین عمچنین عمل gluconeogenesis را از طریق رسپتورهای  $\alpha$  و  $\beta$  در سلولهای کبدی تحریک می کنند. آنها عمل glycogenolysis عضله را نیز تحریک می نمایند و با آزاد نمودن لاکتات و افزایش لاکتات

پلازما مواد لازم را جهت عمل گلوکونئوژنز در اختیار کبد می‌گذارند. اپی نفرین موجب مهار uptake گلوکز با واسطه انسولین در بافت عضله و چربی می‌شود. در مجموع عملکرد کاته کولامینها در جهت جلوگیری از هیپوگلیسمی و حفظ سطح گلوکز خون به منظور تأمین گلوکز برای سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد. اپی نفرین همچنین با فعال نمودن لیپاز در بافت چربی موجب آزاد شدن اسیدهای چرب و افزایش آن در پلازما، افزایش  $\beta$  - اکسیداسیون در عضله و قلب و پیدایش کتوژنز می‌شود. ترشح کاته کولامینها در خلال ورزش سبب افزایش ۱- مصرف ذخائر گلیکوژن عضله با تحریک فسفوریلاز ۲- مصرف لاکتات آزاد شده به هنگام ورزش جهت عمل گلوکونئوژنز ۳- تهیه اسیدهای چرب آزاد به عنوان جانشین سوخت می‌شود. به علت افزایش قند و اثرات کتوز اپی نفرین یک هورمون دیابتوژنز است. اپی نفرین قادر است ریت متابولیک را بین ۷ تا ۱۵٪ افزایش دهد و بدین ترتیب اثرات thermogenesis دارد. لذا اپی نفرین در مواجهه با سرما هورمون مهمی است و در تنظیم بالانس و ذخائر انرژی نقش دارد. در نوزادان تازه به دنیا آمده بافت چربی قهوه‌ای سایت اثر کاته کولامینها است و تولید حرارت را افزایش می‌دهد. اثرات متابولیکی اپی نفرین از نوراپی نفرین قویتر می‌باشد.

$\beta$ Epinephrine > norepinephrine	$\alpha$ Norepinephrine > epinephrine
↑ Glycogenolysis	↑ Gluconeogenesis ( $\alpha_1$ )
↑ Gluconeogenesis ( $\beta_2$ )	↑ Glycogenolysis ( $\alpha_1$ )
↑ Lipolysis ( $\beta_3$ ) ( $\beta_2$ )	
↑ Calorigenesis ( $\beta_1$ )	
↓ Glucose utilization	
↑ Insulin secretion ( $\beta_2$ )	↓ Insulin secretion ( $\alpha_2$ )
↑ Glucagon secretion ( $\beta_2$ )	
↑ Muscle $K^+$ uptake ( $\beta_2$ )	↑ Cardiac contractility ( $\alpha_1$ )
↑ Cardiac contractility ( $\beta_1$ )	
↑ Heart rate ( $\beta_1$ )	
↑ Conduction velocity ( $\beta_1$ )	
↑ Arteriolar dilation: ↓ BP ( $\beta_2$ ) (muscle)	↑ Arteriolar vasoconstriction; ↑ BP ( $\alpha_1$ ) (splanchnic, renal, cutaneous, genital)
↑ Muscle relaxation ( $\beta_2$ )	↑ Sphincter contraction ( $\alpha_1$ )
Gastrointestinal	Gastrointestinal
Urinary	Urinary
Bronchial	Platelet aggregation ( $\alpha_2$ )
	Sweating ("adrenergic")
	Dilation of pupils ( $\alpha_1$ )

BP: Blood pressure.

جدول ۱: اثرات متابولیک کاته کولامینها

اثرات قلبی عروقی - اثرات قلبی عروقی کاته کولامینها شامل افزایش Heart rate، نیروی انقباض و برون ده قلبی می‌باشد. فشار سیستولیک افزایش می‌یابد. در خلال ورزش شیفت خون به طرف عضلات فعال و حفظ جریان خون کرونر و مغز از اثرات قلبی عروقی کاته کولامینها می‌باشد. در مواجهه با سرما با انقباض عروق پوست به حفظ حرارت و تقویت عمل تروموژنز کاته کولامینی کمک می‌کند.

سایر اثرات - کاته کولامینها باعث مهار فعالیت حرکتی دستگاه گوارش و دستگاه ادراری می‌شوند. ریلکس برنشبولها، اتساع مردمک، ریلیز رنین و بدنبال آن ریلیز آلدوسترون و احتباس سدیم از دیگر اعمال کاته کولامینها است. اپی نفرین با تحریک influx پتاسیم به داخل عضله از هایپرکالمی جلوگیری می‌نماید. کاته کولامینها با هورمونهای تیروئید اثر متقابل دارند. ترشح هورمونهای تیروئید تحت بعضی شرایط توسط کاته کولامینها افزایش یافته و تبدیل محیطی  $T_4$  به  $T_3$  بوسیله رسپتورهای  $\beta_2$  تحریک می‌گردد.

## غده فوق کلیه ۵

**I:** افزایش سنتز و آزاد شدن کاتکول آمینها بصورت مشخص در توموری به نام فئوکروموسیتوما دیده می شود. این تومور از سلولهای کرومافین قسمت مرکزی غده فوق کلیه منشاء می گیرد. سلولهای کرومافین خارج غده فوق کلیوی که اکثراً در زیردیافراگم قرار دارند نیز ندرتاً منجر به ایجاد تومورهای مشابه در خارج از غده فوق کلیوی می گردند. در موارد داخل غدد فوق کلیوی، کاتکول آمین اصلی اپی نفرین و در موارد خارج غدد فوق کلیوی نوراپی نفرین کاتکول آمین اصلی می باشد. در این تومور آزاد شدن ناگهانی مقادیر زیادی از کاتکول آمینها سبب بروز حملات افزایش فشار خون، تعریق و افزایش ضربانات قلب می شود. در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع این تومور می تواند سبب مرگ بیمار شود.

**II:** فاکتور اصلی تنظیم کننده سنتز گلوکوکورتیکوئیدها در لایه فاسیکولاتا، ACTH مترشحه از هیپوفیز می باشد. در کلیه اختلالاتی که سبب کاهش عملکرد هیپوفیز و کاهش ترشح ACTH می گردند، سنتز گلوکوکورتیکوئیدها در ناحیه قشری غده فوق کلیوی کاهش می یابد.

## غده فوق کلیه ۵

**III:** برخلاف لایه فاسیکولاتا ACTH نقش چندانی در تنظیم میزان سنتز کورتیکوئیدها از لایه گلومرولوزا ندارد. عوامل اصلی تنظیم سنتز میزان گلوکوکورتیکوئیدها سیستم رنین آنژیو تانسین و پتاسیم می باشد. لذا در کم کاری هیپوفیز علیرغم کاهش سنتز گلوکورتیکوئیدها، سنتز مینرال کورتیکوئیدها کاهش نمی یابد.

تخریب قسمت قشری غده فوق کلیوی ناشی از پدیده های اتو ایمنی، عفونی و ارتشاحی، کم کاری اولیه غدد فوق کلیوی را ایجاد می کند. بیماری آدیسون ناشی از تخریب اتو ایمنی غدد فوق کلیوی می باشد. این بیماران دچار کاهش وزن، بی اشتها، ضعف، خستگی، افت فشار خون و افزایش تیرگی پوست و مخاطها (هیپرپیگانتاسیون) می شوند. علائم پوستی ناشی از افزایش ACTH همراه با سایر مشتقات POMC می باشد. در نارسایی ثانویه غدد فوق کلیوی کاهش ACTH ناشی از بیماریهای هیپوفیز و هیپوتالاموس موجب آتروفی و کاهش فعالیت ترشحی غدد فوق کلیوی می شود.

علائم و نشانه های ناشی از افزایش سطح گلوکوکورتیکوئیدها سندرم کوشینگ نامیده می شود. این سندرم ناشی از آدنومهای مترشحه ACTH در هیپوفیز، آدنومها و کارسینوماهای مترشحه گلوکوکورتیکوئید در غدد فوق کلیوی و هم چنین تومورهای اکتوپیک مولد ACTH می باشد. این بیماران دچار چاقی، توزیع چربی در نواحی مرکزی، نازکی پوست، تحلیل عضلانی افزایش قند خون، پرفشاری خون و کاهش تراکم استخوان می شوند.

یکی از نقائص ارثی در مسیر سنتز هورمونهای قسمت قشری غدد فوق کلیوی کمبود آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز می باشد. در اثر این کمبود سنتز کورتیزول و مینرال کورتیکوئیدها دچار وقفه شده و پیشتازهای قبل از این آنزیم نظیر ۱۷ هیدروکسی پروژسترون و پروژسترون در خون تجمع می یابند. در اثر کاهش کورتیزول و کاهش باز خورد منفی میزان ACTH افزایش یافته، مسیر سنتز به طرف آندروژنها شیفت پیدا کرده و غدد فوق کلیوی دچار هیپرپلازی می شوند بروز این اختلال در جنس مونث سبب بروز علائم ناشی از افزایش آندروژنها نظیر پرمویی، خشونت صدا و افزایش توده عضلانی و ابهام دستگاه تناسلی خارجی می شود.

در موارد شدید علائم ناشی از کاهش مینرال کورتیکوئیدها بصورت افت فشار خون، شوک و اختلالات الکترولیتی نظیر افزایش پتاسیم نیز دیده می شود.

**II :** آدنومها و هیپرپلازی قسمت قشری با افزایش تولید گلوکوکورتیکوئیدها سندرم کوشینگ را ایجاد می نمایند.  
فتو کروبو سیتوما تومور قسمت مرکزی است که از طریق افزایش تولید کاتکول آمینها سبب افزایش فشار خون می شود.

# فصل ششم

## پاراتیروئید



## فصل ششم

### نگاهی به مطالب این فصل

*آناتومی و تصویربرداری  
بافت شناسی  
جنین شناسی و تکامل  
مکانیسم عمل هورمونهای پاراتورمون کلسی تریول و کلسی تونین  
ساخت، ترشح و متابولیسم هورمونهای فوق  
نقش هورمونهای مذکور در متابولیسم کلسیم فسفر و منیزیوم*

#### مفاهیم کلیدی Key Concepts

- ۱- دانستن واریاسیونهای پاراتیروئید مهم است. اگر در هنگام تیروئیدکتومی غدد پاراتیروئید برداشته شود تتانی رخ میدهد.
- ۲- سونوگرافی، CT و MRI قادر به مشاهده غدد پاراتیروئید طبیعی نمی باشند. با این حال امتیاز CT و MRI نسبت به سونوگرافی در توانایی آنها در تصویر برداری تمامی ساختمانهای مختلف ناحیه گردن و مدیاستن است و مخصوصاً در جستجوی بافت نابجای (اکتوپیک). پاراتیروئید، MRI روش تصویربرداری انتخابی می باشد.
- ۳- غدد پاراتیروئید فوقانی از بن بست حلقی چهارم و غدد پاراتیروئید تحتانی از بن بست حلقی سوم منشاء می گیرند.
- ۴- تولید PTH و پیش سازهای آن در سلولهای غدد پاراتیروئید تحت کنترل عوامل مختلفی است، مهمترین عامل غلظت کلسیم در ECF است. سه عامل دیگر یعنی منیزیوم، ویتامین D و فسفات هم بر ترشح PTH تاثیر دارند.
- ۵- در شرایط پایدار، هورمون PTH با تنظیم غیر مستقیم جذب روده ای کلسیم و ممانعت از دفع این عنصر از طریق کلیه ها بر متابولیسم کلسیم دخالت می نماید. در شرایط خاص، زمانیکه غلظت کلسیم پلاسما کاهش یابد، هورمون با تاثیر بر سلولهای استخوانی و بسیج کلسیم ذخیره در استخوانها برای تثبیت غلظت کلسیم پلاسما اقدام می نماید.
- ۶- بر خلاف تولید  $25(OH)D$  در کبد که بطور خود بخودی انجام می پذیرد، تولید و در نتیجه میزان پلاسمائی  $1,25(OH)2D$  شدیداً توسط PTH و غلظت فسفاتها در پلاسما کنترل می شود. کاهش کلسیم پلاسما، بطور غیر مستقیم و از طریق افزایش میزان PTH تولید  $1,25(OH)2D$  را تقویت می نمایند. بعلاوه این ترکیب از طریق مکانیزیم پس نورد منفی تولید خودش را کنترل می نماید.
- ۷- فسفر هم از نقطه نظر مقدار و هم از نظر تنوع فعالیت های فیزیولوژیک یکی از عناصر مهم بدن محسوب می گردد.

آناتومی:

گره بر سپری

غده جنب درقی

غده پاراتیروئید

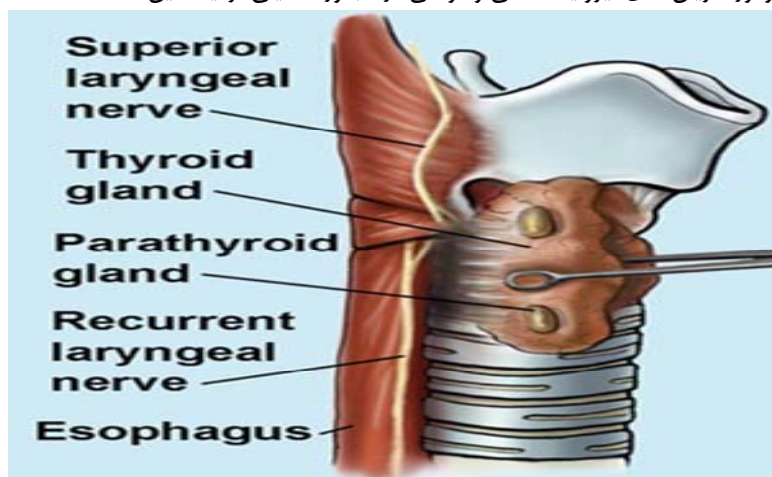
PARATHYROID GLAND

معمولاً در هر طرف گردن دو جفت غده عدسی شکل قهوه ای زرد رنگ پاراتیروئید parathyroid به کناره های خلفی لوبها و کپسول غده تیروئید چسبیده اند.



غدد پاراتیروئید و جایگاه آن در طرحی از غده تیروئید

هر غده حدود ۶ میلی متر طول و ۳ تا ۴ میلی متر عرض و ۱ تا ۲ میلی متر ضخامت قدامی خلفی دارد. وزن آنها حدود ۵۰ میلیگرم است. آناستوموز شریان های تیروئید تحتانی و فوقانی در مجاورت خیلی نزدیک این غده است.



## جایگاه پاراتیروئید در نمای طرفی گردن در پشت تیروئید

غده پاراتیروئید فوقانی معمولاً ثابت تر است و معمولاً در بخش میانی کنار خلفی و در بعضی افراد کمی بالاتر است.

**great importance in surgery :**  
**parathyroids can be:**  
**(intracapsular)**  
**or**  
**(extracapsular)**  
**( within the fibrous capsule**  
**of the thyroid or outside it )**

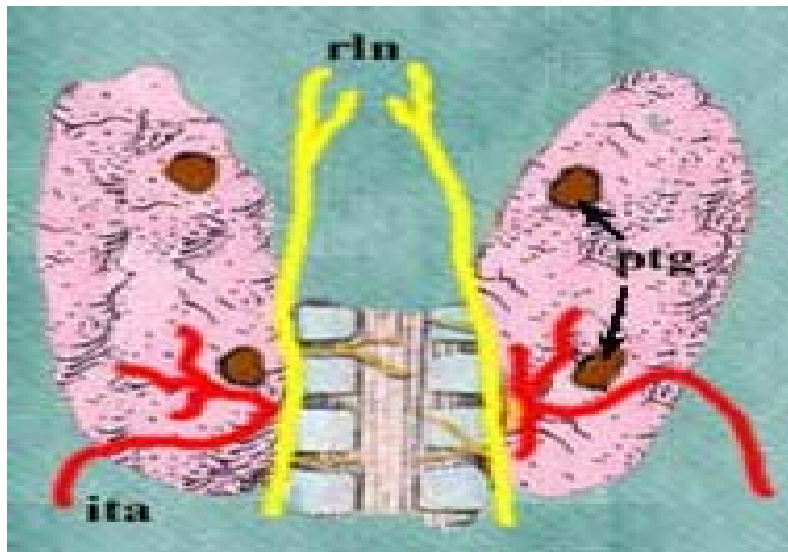
غده پاراتیروئید تحتانی ممکن است در سه وضعییت زیر قرار داشته باشند . وضعییت ( ۱ ) : در غلاف تیروئید و زیر شریان تیروئید تحتانی و در نزدیک قطب تحتانی لوب غده تیروئید . وضعییت ( ۲ ) : در خارج کپسول و بلافاصله در بالای شریان تیروئید تحتانی . وضعییت ( ۳ ) : در درون بافت غده تیروئید نزدیک قطب تحتانی آن . دانستن این واریاسیونها از نظر کلینیکی مهم است ، مثلاً یک تومور پاراتیروئید تحتانی وضعییت ( ۱ ) ممکن است در مسیر ورید تیروئید تحتانی به مדיاستن فوقانی نفوذ کند و در وضعییت ( ۲ ) ممکن است پشت مری رفته به مדיاستن خلفی نفوذ کند. به دلایل جنینی ممکن است تعداد پاراتیروئید ها بیشتر باشد و در نواحی دیگر مانند مדיاستن دیده شوند.

**intracapsular tumorous will**  
**expand locally within the thyroid**  
**capsule**

**Extracapsular tumorous may**  
**expand downwards into the**  
**mediastinum**

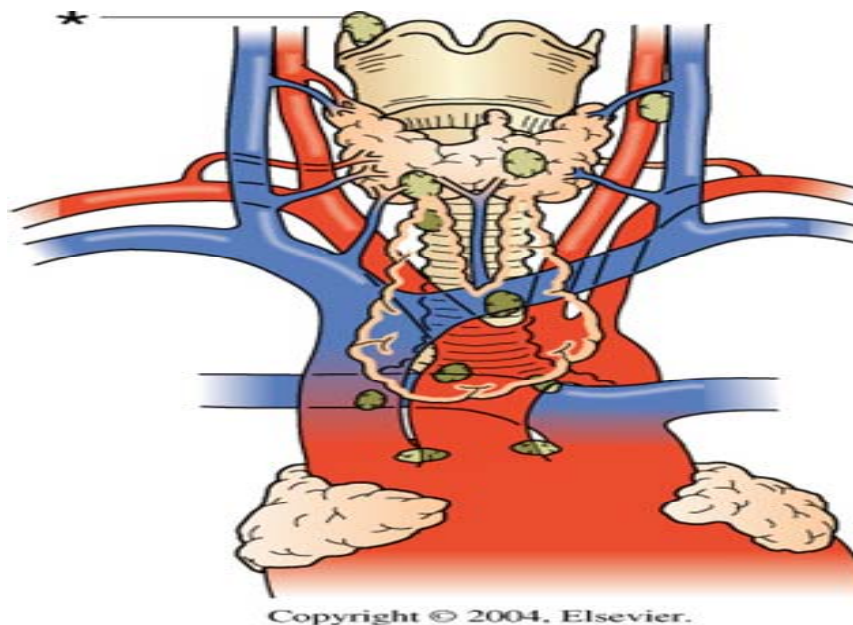
**either anteriorly or posteriorly**

**عروق و اعصاب :** غدد پاراتیروئید خون رسانی غنی دارند که از شریان های تیروئید تحتانی و آناستوموز با شریان تیروئید فوقانی تامین می شود ۳۰٪ افراد دو یا سه شریان پاراتیروئید دارند.



### نمای خلفی تیروئید و پاراتیروئید

لنف : عروق لنفاوی زیاد و همراه لنف تیروئید و تیموس است .  
 اعصاب : سمپاتیک یا مستقیماً از گانگلیونهای فوقانی و میانی زنجیره سمپاتیک گردن و یا از طریق شبکه درون فاشیایی نمای خلفی غده تیروئید است . اعصاب وازوموتور vasomotor بوده اما سکر توموتور secretomotor نیستند . فعالیت پاراتیروئید بوسیله تغییرات کلسیم خون کنترل می شود.  
**نکات بالینی :** اگر در هنگام تیروئیدکتومی غدد پاراتیروئید برداشته شود حالت تتانی tetanic رخ میدهد .



Copyright © 2004, Elsevier.

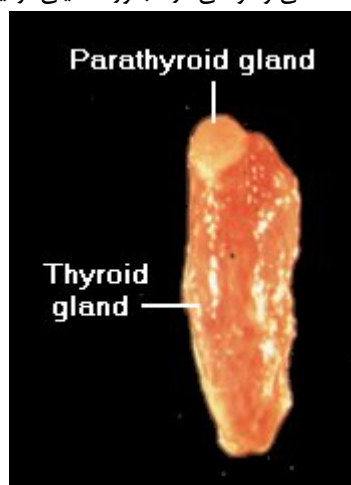
### پاراتیروئید های نابجا

معمولاً در هر طرف دو جفت غده عدسی شکل قهوه ای زرد رنگ پاراتیروئید parathyroid به کناره های خلفی لوپها و کیسول غده تیروئید چسبیده اند .



شکل ت ۱ - غدد پاراتیروئید و جایگاه آن در طرحی از غده تیروئید

هر غده حدود ۶ میلی متر طول و ۳ تا ۴ میلی متر عرض و ۱ تا ۲ میلی متر ضخامت قدامی خلفی دارد. وزن آنها حدود ۵۰ میلیگرم است . آناستوموز شریان های تیروئید تحتانی و فوقانی در مجاورت خیلی نزدیک این غده است ( شکل ت ۱).



ت ۲ - جایگاه غده پاراتیروئید در نمای خلفی غده تیروئید

غده پاراتیروئید فوقانی معمولاً ثابت تر است و معمولاً در بخش میانی کنار خلفی و در بعضی افراد کمی بالاتر است. غده پاراتیروئید تحتانی ممکن است در سه وضعییت زیر قرار داشته باشند. وضعییت ( ۱ ) : در غلاف تیروئید و زیر شریان تیروئید تحتانی و در نزدیک قطب تحتانی لوب غده تیروئید . وضعییت ( ۲ ) : در خارج کپسول و بلافاصله در بالای شریان تیروئید تحتانی . وضعییت ( ۳ ) : در درون بافت غده تیروئید نزدیک قطب تحتانی آن .

دانستن این واریاسیونها از نظر کلینیکی مهم است ، مثلاً یک تومور پاراتیروئید تحتانی وضعییت (۱) ممکن است در مسیر ورید تیروئید تحتانی به مדיاستن فوقانی نفوذ کند و در وضعییت (۲) ممکن است پشت مری رفته به مדיاستن خلفی نفوذ کند. به دلایل جنینی ممکن است تعداد پاراتیروئیدها بیشتر باشد و در نواحی دیگر مانند مדיاستن دیده شوند.

**عروق و اعصاب :** غدد پاراتیروئید خون رسانی غنی دارند که از شریان های تیروئید تحتانی و آناستوموز با شریان تیروئید فوقانی تامین می شود ۳۰٪ افراد دو یا سه شریان پاراتیروئید دارند.

لنف : عروق لنفاوی زیاد و همراه لنف تیروئید و تیموس است .

اعصاب : سمپاتیک یا مستقیماً از گانگلیونها فوقانی و میانی زنجیره سمپاتیک گردن و یا از طریق شبکه درون فاشیایی نمای خلفی غده تیروئید است . اعصاب وازوموتور vasomotor بوده اما سکر توموتور secretomotor نیستند . فعالیت پاراتیروئید بوسیله تغییرات کلسیم خون کنترل می شود.

**نکات بالینی :** اگر در هنگام تیروئیدکتومی غدد پاراتیروئید برداشته شود حالت تتانی tetanic رخ میدهد .

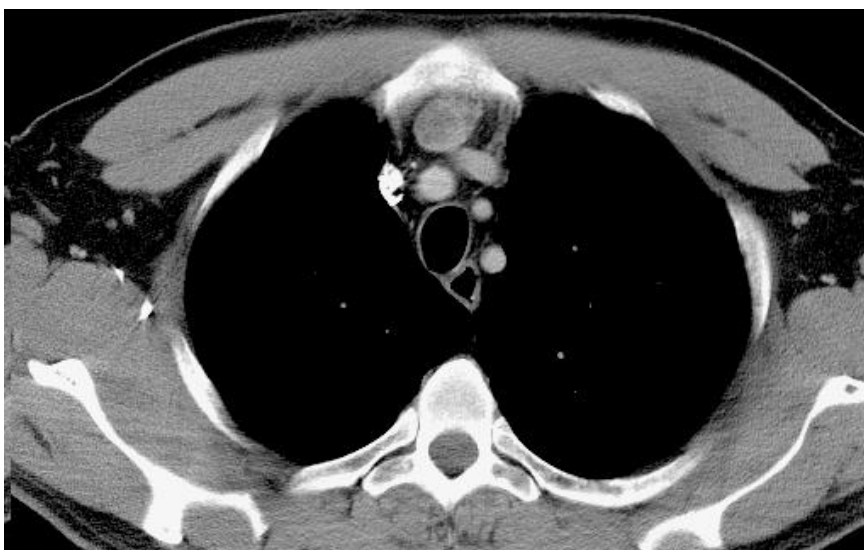
### روشهای تصویربرداری

تصویر برداری های پاراتیروئید شامل استفاده از مواد رادیوایزوتوپ، سونوگرافی، توموگرافی کامپیوتری (CT) و تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) می باشد.

ماده رادیوایزوتوپ انتخابی جهت بررسی پاراتیروئید، ماده ای بنام (MIBI)methyl-isobutyl-isonitril حاوی Technetium می باشد.

معمولاً سونوگرافی، CT و MRI قادر به مشاهده غدد پاراتیروئید طبیعی نمی باشند و بدلیل موقعیت قرار گیری آنها در پشت تیروئید، امکان اشتباه آنها با غدد لنفاوی گردنی وجود دارد.

با این حال امتیاز CT و MRI نسبت به سونوگرافی در توانایی آنها در تصویر برداری تمامی ساختمانهای مختلف ناحیه گردن و مدیاستن است و مخصوصاً در جستجوی بافت نابجای (اکتوپیک). پاراتیروئید، MRI روش تصویربرداری انتخابی می باشد (شکل ۲).



شکل ۲: تصویر CT نشانگر توده پاراتیروئید در مدیاستن

### بافت شناسی

پاراتیروئید ها ۴ غده کوچک بابعاد ۳×۶ میلیمتر می باشند که جمعاً حدود ۰/۴ گرم وزن دارند . این غده در پشت غده تیروئید و در یکی از قطبهای فوقانی یا تحتانی آن قرار دارند و معمولاً توسط کپسولی که لوبولهای تیروئید را می پوشاند در بر گرفته می شوند. در برخی موارد این غدد در داخل بافت تیروئید قرار دارند. غدد پاراتیروئید فوقانی از بن بست حلقی چهارم و غدد پاراتیروئید تحتانی از بن بست حلقی سوم منشاء می گیرند . این غدد را می توان در مدیاستن ( میان سینه ) در کنار تیموس (که از همان بن بست حلقی منشاء می گیرد ) نیز یافت.

هر یک از غدد پاراتیروئید در داخل یک کپسول از بافت همبند قرار دارند . این کپسول سپتوم هایی بداخل غده می فرستند که به الیاف رتیکولر پشتیبان غده می پیوندند. سلولهای ترشحی بصورت مجموعه های طناب مانند بلند در میان الیاف رتیکولر قرار دارند.

سلولهای آندوکراین پاراتیروئید بصورت طنابهایی چیده شده اند . ۲ نوع سلول وجود دارد: سلولهای اصلی ( chief cells ) و سلولهای اکسی فیل ( oxyphil cells ) .

سلولهای اصلی سلولهای چند وجهی کوچکی می باشند که دارای هسته وزیکولر و سیتوپلاسم کمی ائوزینوفیل بوده و رنگ پذیری کمی دارند . بررسی این سلولها با میکروسکوپ الکترونی نشان می دهد که سیتوپلاسم آنها دارای گرانولهای نامنظم به قطر ۴۰۰ - ۲۰۰ نانومتر می باشد این گرانولها از نوع ترشچی بوده و حاوی هورمون پاراتیروئید می باشند که شکل فعال آن یک پلی پپتید می باشد سلولهای اکسی فیل از تعداد کمتری برخوردارند. آنها چند وجهی و بزرگترند و سیتوپلاسم شان دارای میتوکندریهای اسیدوفیل فراوانی می باشد که دارای ستیغ های متعدد . عمل سلولهای اکسی فیل شناخته نشده است.

با افزایش سن سلولهای چربی جای سلولهای ترشچی را می گیرند . سلولهای چربی بیش از ۵۰٪ از حجم غده را در افراد مسن اشغال می نمایند.

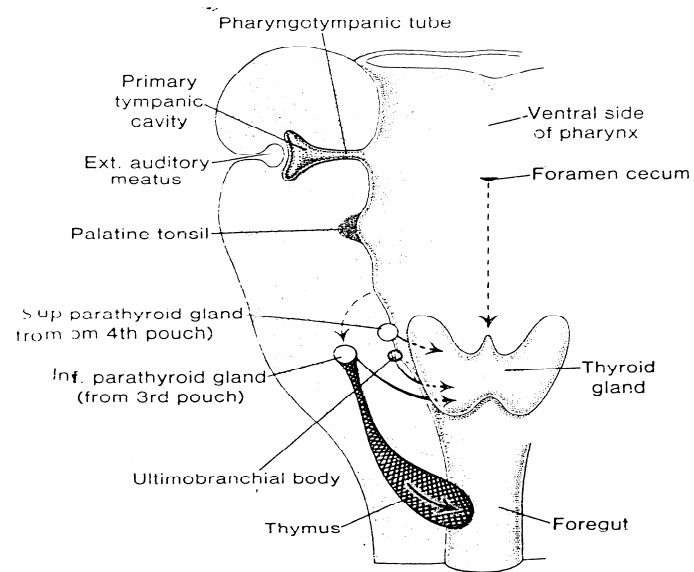
در هیپوپاراتیروئیدسم ( پرکاری پاراتیروئید ) غلظت فسفر خون کاهش و غلظت کلسیم آن افزایش می یابد. این امر اغلب باعث رسوب پاتولوژیک کلسیم در ارگانهای مختلف مانند کلیه و شریانها می گردد. بیماری استخوانی ای که بعلت هیپوپاراتیروئیدسم ایجاد شده و با افزایش تعداد استئوکلاستها و کیستهای استخوانی متعدد مشخص می گردد cystica osteitis fibrosa نام دارد. استخوانهای افراد مبتلا به این بیماری مقاومت کمتری داشته و مستعد شکستگی هستند. هیپوپاراتیروئیدسم ( کم کاری پاراتیروئید ) باعث افزایش غلظت فسفر و کاهش غلظت کلسیم خون می گردد. در این بیماری استخوانها متراکم تر و مینرالیزه تر می شوند. این حالت منجر به انقباض اسپاستیک عضلات مخطط و تشنجات همه گیر که کزاز یا تتانی ( tetany ) نام دارد می گردند. این علائم بعلت افزایش میزان تحریک پذیری سیستم عصبی که از کاهش کلسیم خون ناشی می گردد بوجود می آیند . بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدسم با نمکهای کلسیم و ویتامین D تحت درمان قرار می گیرند.

## جین شناسی و تکامل

غده پاراتیروئید در ارتباط نزدیک با تیموس از سلولهای اندودرمی بن بست سوم و چهارم حلقی (برانشی) ساخته می شود. سومین و چهارمین بن بست حلقی در انتهای دوره خود توسط ساختمانهای بال پستی و بال شکمی مشخص می شوند. در هفته پنجم پوشش اندودرمی بال پستی سومین بن بست حلقی به غده پاراتیروئید تحتانی تمایز می یابد در حالی که بال شکمی تیموس را درست می کند . هر دو بال تازه تشکیل شده ارتباط خود را با دیواره حلق از دست می دهند. سپس تیموس در جهت دمی و میانی مهاجرت و پاراتیروئید تحتانی را با خود می کشد و به سمت موقعیت نهائی خود در قفسه سینه ویکی شدن دو بال تیموس با هم جابجا می شود. بافت پاراتیروئید سومین بن بست بالاخره در سطح پستی غده تیروئید قرار گرفته و در افراد بالغ غده پاراتیروئید تحتانی (Inferior parathyroid) را می سازد. غده پاراتیروئید فوقانی (superior parathyroid) از پوشش قسمت پستی بن بست چهارم ساخته می شود. وضعیت تکامل بخش شکمی بن بست چهارم نامشخص است .

وقتی که پاراتیروئید فوقانی ارتباط خود را با دیواره حلق از دست داد به تیروئید که در حال نزول است متصل می شود و نهایتاً در سطح پستی این غده بصورت غده پاراتیروئید بالائی قرار می گیرد، با توجه به اینکه بن بست سوم حلقی بالاتر از بن بست چهارم حلقی قرار دارد همانطور که ذکر شد غده پاراتیروئید تحتانی از سومین زوج بن بست های حلقی بوجود می آید و سپس همراه تیموس به طرف پائین کشیده می شود که در نتیجه در ناحیه تحتانی تراز غده پاراتیروئید فوقانی که از چهارمین زوج بن بستهای حلقی بوجود می آید و در سطح پستی تیروئید جایگزین می شود قرار می گیرد. (شکل ۱)





شکل ۱: نمایش شماتی مهاجرت غدد تیموس، پاراتیروئید و جسم اولتیمو برانشیال، غده تیروئید از محاذات سوراخ کور منشأ گرفته و به محاذات اولین حلقه های شش نای پائین می آید.

## پارائروئید ۶

اختلال در مینرالیزاسیون استخوانها قبل از بسته شدن اپی فیزها در کودکان ریکتز نامیده می شود. استئومالاسی بروز اختلال در مینرالیزاسیون پس از بسته شدن اپی فیزها، در بزرگسالان می باشد. شایعترین علت ریکتز و استئومالاس در کشور ما دریافت ناکافی ویتامین D می باشد. در این بیماران علائمی چون دفرمیتی استخوانها، اختلال رشد ( در کودکان) ، دردناکی استخوانها و ضعف عضلانی و اشکال در راه رفتن جلب توجه می نماید.

غالب علائم و نشانه های هیپوکلسمی ناشی از افزایش میزان تحریک پذیری عصبی و عضلانی است. احساس گزگز ، سوزش و سوزن سوزن شدن اطراف دهان و لب، نوک انگشتان و زبان از شکایات مهم فرد مبتلا به هیپوکلسمی است. در هیپوکلسمی شدید و یا در شرایطی که افت کلسیم سریعاً ایجاد شود، گرفتگی و درد عضلات، تحریک پذیری، و نهایتاً تشنج نیز ایجاد

## پاراتیروئید ۶

**کلسیم ویتامین D**

در کمبود ویتامین D که اکثراً ناشی از کاهش تماس با نور خورشید و دریافت ناکافی غذایی می باشد، جذب کلسیم و هم چنین فسفر از روده ها کاهش می یابد. کاهش کلسیم خون سبب افزایش PTH می گردد. PTH افزایش یافته به خرج افزایش جذب استخوان و کاهش دفع ادراری کلسیم درصدد جبران کاهش کلسیم بر می آید. در این میان PTH هم چنین دفع ادراری فسفر را نیز افزایش می دهد. نهایتاً در کمبود ویتامین D، کاهش کلسیم و فسفر پایین، PTH و آلکالن فسفاتاز افزایش یافته جلب توجه می نماید. کاهش کلسیم و فسفر و نقص میزالیپاسیون موجب نرمی استخوان می شود.

# فصل ہفتم

## ایمونولوژی

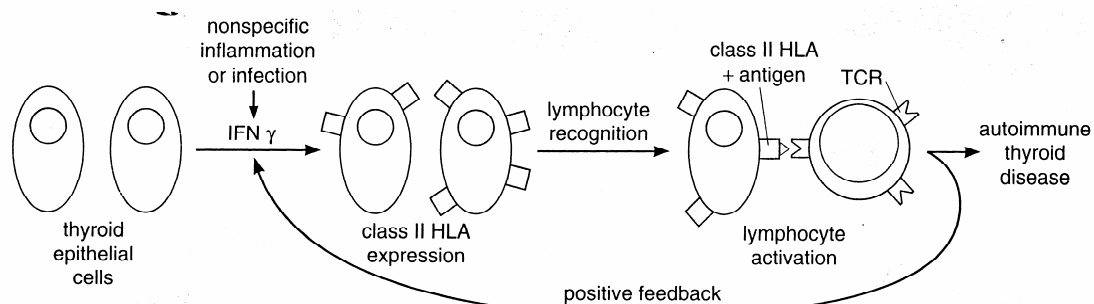
## فصل هفتم

### مکانیسم ایجاد و گسترش اختلالات اتوایمیون بیماریهای اندوکرین

اعضای اندوکرینی هم ممکن است در معرض ابتلا به بیماریهای اتوایمیون قرار گیرند. این اختلالات بیشتر در مورد غده تیروئید صدق میکند. بدینصورت که عمده بیماریهای این غده به دلیل مکانیسمهای ایمنی ایجاد میشوند. به طور کلی در اکثر اعضای اندوکرینی مبتلا، لنفوسیتها به فراوانی یافت می‌شوند. چگونگی این فرایند، ذیلاً مورد بحث قرار میگیرد.

بیماریهای اندوکرین مدلهای خوب و مناسبی برای مطالعات پاتوژنز اتوایمیونیتی هستند. وقایع اتوراکتیو بر علیه بافت و ضمام سلولی و مولکولی، با یک پروسه التهابی آغاز می‌شود. احتمالاً منشاء عفونی و یا بروز پدیده کایمریسم (در طول بارداری، زنان مورد هجوم و اختلاط ژنتیکی توسط جنین قرار میگیرند) در ارگان اندوکرینی، سبب نفوذ و ارتشاح سلولهای التهابی به بافت گشته و تولید سیتوکاین‌های التهابی در موضع را آغاز می‌نماید. این فرایند، شدت یافته و منجر به رهاسازی اینترفرون گاما میگردد. این سیتوکاین، موجب تظاهرناهنجار و نابجای، سیستم سازگاری سنجی (یا همان HLA) از کلاس دو می‌گردد. سلولهای اندوکرین، به خصوص در تظاهر این پروتئین‌ها در غشاء خود فعال می‌گردند. متعاقب این بروز، سلول توان عرضه و پردازش آنتی‌ژنهای درونی خودی را به دست آورده و مشابه با سلولهای عرضه‌کننده آنتی‌ژن، پروتئین‌های درونی را در کنار عوامل MHC، پدیدار می‌نماید. متعاقباً توسط سلولهای T و B اتوراکتیو شناسایی شده و موجبات فعالیت آنها فراهم میگردد. از طریق عملکرد ایمونولوژیک سلولهای نفوذ یافته، سلولهای اندوکرینی تخریب گردیده و از طریق مرگ برنامه‌ریزی شده (Programmed cell Death) یا آپتوز، مقادیر بیشتری از آنتی‌ژنهای سلولی خودی، رها میگردند. در این هنگام سلولهای عرضه‌کننده حرفه‌ای آنتی‌ژن (A.P.C) نیز وارد عمل گشته و زمینه برای افزایش واکنشها و اختلالات اتوایمیون فراهم میگردد. این نکته قابل ذکر است که سیستم ایمنی در طول این شرایط و به دلیل عدم وجود تحمل محیطی قبلی که معمولاً در مورد آنتی‌ژنهای درون سلولی، وجود دارد، وقایع پاسخی و تحریکی تداوم می‌یابد. جدول شماره ۱ شماری از آنتی‌ژنهای درونی و برونی مسئول وقایع اتوایمیون را معرفی نموده است. چگونگی بروز فرایند اتوایمیونیتی و مکانیسم پاتولوژیک آن در تصویر شماره ۱ به خوبی شرح داده شده است. در این تصویر، سلولهای اپی‌تلیال تیروئید به عنوان الگویی مناسب در روند تخریب ایمونولوژیک، معرفی گردیده‌اند.

کراس راکتیویته (واکنش متقاطع) بین اتوآنتی‌ژنها و آنتی‌ژنهای محیطی میکروبیولوژیک و یا غذایی، در آغاز پروسه پاسخهای اتوایمیون فوق مهم می‌باشند. مکانیسمی که توسط آن، یک پاسخ منفی بر علیه یک پاتوژن یا یک پروتئین محیطی یا غذایی، ممکن است منجر به حذف تولرانس به یک جزء خود می‌گردد. البته، بدرستی و وضوح، این مکانیسم شناخته نشده است. مثالهای دیگر در این مورد بیماری گریوز و دیابت وابسته به انسولین می‌باشد. به هر حال این کراس راکتیویته در سطح عملکردی B یا لنفوسیتها به وقوع می‌پیوندد.



تصویر شماره ۱= آغاز اتوایمیونیتی از راه عرضه عوامل HLA کلاس II، تظاهر این عوامل، منجر به عرضه آنتی‌ژنها به لنفوسیتهای T می‌گردد. متعاقب آن، T سلها فعال گردیده و سیتوکاین‌های بسیاری رها می‌گردند. به صورت فیدبک، عرضه HLA تقویت شده و منجر به ایجاد سلولهای سیتوتوکسیک میگردد. این سلولهای مؤثر، بافت اپی‌تلیالی غده را تخریب مینمایند.

TCR=Tcell Receptor

IFN  $\gamma$  =Inter feron Gamma

HLA=Human Leukocyte Antigen

جدول شماره ۱: آنتی ژنهایی که در بروز اختلالات و بیماریهای اتوایمیون اندوکراین مورد تاکید می باشند.

اختصاصیت بیماری	عملکرد آنتی ژن	آنتی ژن	اختلالات
بسیار زیاد است بسیار زیاد است متوسط است	پیش ساز هورمون آنزیم گیرنده هورمون	تیروگلوبین پراکسیداز تیروئیدی رسپتور TSH	بیماری هاشیموتو
بسیار زیاد است متوسط است ضعیف-متوسط است ناشناخته است ناشناخته است	گیرنده هورمون آنزیم پیش ساز هورمون ناشناخته پروتئین پاسخی به استرس	رسپتور TSH پراکسیداز تیروئیدی تیروگلوبولین آنتی ژن ۶۴ کیلو دالتونی پروتئین شوک گرمایی Hsp-70	بیماری گریوز
بسیار زیاد است بسیار زیاد است ناشناخته است بسیار زیاد است ناشناخته است ناشناخته است ناشناخته است	هورمون گیرنده هورمون کوفاکتور آنزیم پروتئین انتقال دهنده پروتئین ماترکریکس سلولی هورمون پروتئین پاسخی به استرس	انسولین / پروانسولین رسپتور انسولین اسید گلوتامیک دکر بوکسیلاز گرانول B سل سیتوکراتینین پانکراتیک گلوکاگن پروتئین شوک گرمایی Hsp-65	دیابت تیپ I
بسیار زیاد است بسیار زیاد است بسیار زیاد است	آنزیم آنزیم آنزیم	۲۱ هیدروکسیلاز P۴۵۰ آنزیم شکننده زنجیر جانبی ۱۷ هیدروکسیلاز	بیماری آدیسون
ناشناخته است ناشناخته است ناشناخته است	ناشناخته ناشناخته ناشناخته	آنتی ژن ۲۰۰ و ۱۳۰ کیلودالتونی آنتی ژن اندوتلیال آنتی ژن میتوکندریال	کم کاری ناشناخته تیروئید

HSP=Heat shock Protein

Tsh= thyroid stimulating Hormone

### ارتباطات میان دستگاههای ایمنی، عصبی، اندوکراین

#### «Neuro Immuno Endocrinology»

#### مقدمه و کلیات

مدهاست که نقش ارتباطات هورمونی - ایمنی در بروز مکانیسم های اجرائی سیستم دفاعی بدن به اثبات رسیده است. بطوری که شرایط و حالات پراسترس، سبب کاهش توانایی بدن در بهبود عفونت ها میشود. وقایع نورواندوکراین نیز بر عملکرد ایمنی اثر میگذارد.

دو راه اصلی در تنظیم این مسیر عبارتند از:

- بافت های لنفاوی، اکثراً دارای پایانه های عصب گیری مستقیم سمپاتیک، هم به عروق خونی و هم به خود سلولهای لنفوسیتی هستند.

■ سیستم عصبی به کمک واسطه های ایمنولوژیک مانند اینترلوکین های ۱ و ۶، برون ده بعضی هورمون ها، بخصوص کورتیکواستروئیدها، هورمون رشد، تیروکسین و آدرنالین را کنترل میکنند.

لنفوسیت ها برای بسیاری از هورمون ها، نوروترانس میترها و نوروپپتیدها، منجمله استروئیدها، کات کولامین ها (آدرنالین و نورآدرنالین)، انکفالین، اندورفین، ماده P و پپتیدهای وازواکتیو روده ای یا VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)، پذیرنده دارند.

سلولهای صلاحیت دار ایمنی از حیث بروز گیرنده های فوق، از هتروژنیسیته برخوردارند که بستگی به نوع بافت و پاسخ مربوطه دارد. از طرفی اثرات ترانس میترهای مختلف، ممکن است در شرایط گوناگون، متفاوت باشد. کورتیکواستروئیدها، اندورفین ها و انکفالین ها که همگی در هنگام استرس آزاد میشوند، مهار کننده های ایمنی هستند. البته این روند بسیار وابسته به دوز مصرفی و غلظت سرمی دارد. لنفوسیت ها قادر به رها سازی ACTH در پاسخ به CRH هستند. پس تولید کورتیکواستروئیدها را افزایش می دهند. بدنال وقایع فوق، کورتیکواستروئیدها، توان مهار و سرکوب تولیدسیتوکاین های گروه (TH<sub>1</sub>) را دارا می باشند و در این بین پاسخهای مرتبط با TH<sub>2</sub> را تثبیت می نمایند.

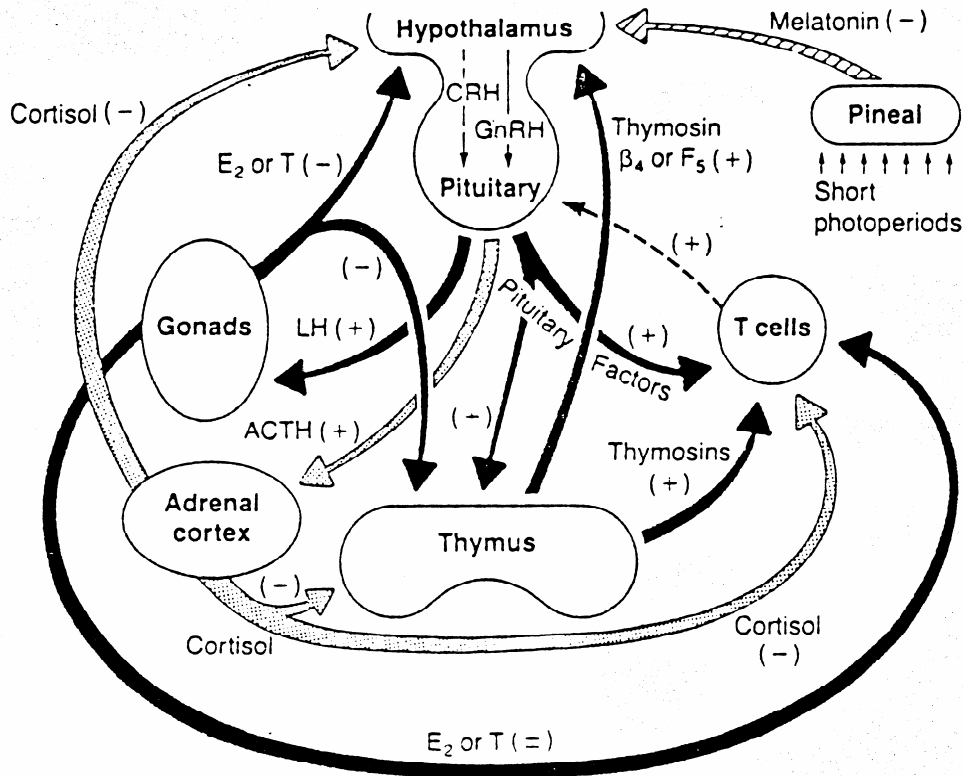
کورتیکواستروئید ها سبب ایجاد TGFβ (Trans Forming Growth Factor β) می شوند، که مهار کننده قوی ایمنی است.

سایتوکاین هائی چون اینترلوکین ۱ و ۶، اصلی ترین تنظیم کننده های سیستم ایمنونور اندوکراین هستند. آنها فعال کننده های قوی تولید کورتیکواستروئیدها بوده و از طریق CRH این عمل را انجام می دهند. اینترلوکین ۱ که حاصل فعالیت ماکروفاژهاست و اینترلوکین ۶ که از لنفوسیت های T رها می شود، توسط نورونها و سلولهای گلیال نیز سنتز میشوند و در پاسخ به استرس (درد و یا عفونت) تولید می گردند.

همانگونه که ذکر شد دستگاه اعصاب مرکزی، می تواند فعالیتهای سیستم ایمنی و دفاع ساختاری را از طریق تأثیر بر غدد درون ریز و عصبدهی به اندامهای لنفاوی کنترل نماید. متقابلاً به سیستم دفاع ایمنی نیز توسط عوامل متعددی که عمدتاً شامل سیتوکاینها می باشند می تواند پیامهایی همچون ایجاد پاسخ فاز حاد (Acute Phase Response) شامل: تب، بی اشتهایی و فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و تعدیل درد به مغز ارسال نماید. در این رابطه عوامل محیطی و ژنتیکی نیز تاثیر دارند. شرایطی همچون استرس روانی، قرارگرفتن در معرض عوامل شیمیایی یا عفونی، عملکرد دستگاه سیستم را تغییر داده و باعث تشدید عفونت، سرطان و یا سایر مشکلات مرتبط با دفاع ایمنی میگردد. بر عکس آن نیز صادق است. فعالیت ناقص و آسیب دیده سیستم ایمنی نیز می تواند به آسیب هایی نظیر بیماری آلزایمر، خستگی مفرط یا مزمن و یا اسکروز متعدد (Multiple Sclerosis) که با تغییر فعالیت عصبی همراهند، منجر شود. ارتباط بین دستگاههای ایمنی-عصبی و غدد درون ریز چند بعدی بوده و استرسهای فیزیکی، شیمیایی و روانی میتواند پایداری و هموستاز آنرا بر هم بزند.

بر طبق دانش نوپای نوروایمونو اندوکرینولوژی، این سیستم پاسخ به تغییرات محیطی در اطراف موجود زنده را تعدیل نموده و اجزاء حساس به این تغییرات شامل سیستم عصبی و یا سیستم ایمنی دفاعی را تنظیم و کنترل می نمایند. ما حصل این پاسخ به سمت ارگانهای اندوکراین هدایت شده و در حقیقت ترجمه می گردد. علت این شیفت مهم فیزیولوژیک، قابلیت انتشار ساده و حرکت بی دغدغه هورمون ها از طریق گردش خون به اندامهاست. این عوامل گسترش پذیر تغییرات فیزیولوژیک حاصله از پاسخهای عصبی و ایمنی را در طول بدن و سرتاسر بافتها، تعدیل می نمایند. علاوه بر این تعدیل، پاسخهای اندوکرینی، پایداری از پاسخهای عصبی بوده و میتواند ساعتها و یا حتی روزهای متمادی بر عملکرد خود پافشاری نماید. به راستی ارتباطات نوروایمونو اندوکراین، اجازه میدهد که یک هماهنگی جسمانی میان ارگانهای مختلف برقرار گردد. مانند: گلوکوکورتیکوئیدها باعث افزایش آگاهی در بیداری می گردند (اثرات مغزی)، آنزیمهای گوارش و هضم را وادار به ترشح نمایند تا آمادگی برای همراهی با غذا در لوله گوارش بدست آید. برای متابولیسم کردن قندها و آمینواسیدهای غذا، دستوراتی را به کبد صادر میکنند. به عضله فرمان شکستگی گلیکوژن را میدهند و سپس انرژی لازم برای اشتها و بدست آوردن غذا را فراهم میکنند یعنی به کبد و عضلات فرمان لازم میدهند. این اتفاق، چندین بار در روز رخ میدهد تا تغذیه و ادامه زندگی، سهل گردد. سیستمهای نورواندوکراین در سطوح متفاوتی با اجزاء سیستم ایمنی تداخل می یابند. سیتوکاین ها، پیامبران شیمیایی هستند که توسط سلولهای ایمنی ترشح میشوند و مستقیماً بر روی ترشح بسیاری از هورمون ها، اثر می گذارند. مثلاً IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub> بر روی تولید اندورفین و انکفالین اثر گذارند. بسیاری از هورمون ها توسط لنفوسیت ها تولید می شوند مانند CRH, PRL, هورمون های

بسیاری هستند که فعالیت لنفوسیت‌های مختلف را تعدیل نموده و آنها را وادار به تحریک و یا توقف عملکرد می‌نمایند. مانند هورمون استروژن، پروژسترون و تستوسترون. بسیاری از سلولهای منجر (میکروگلیال، گلیال و آستروسیت‌ها) در پاسخ به تحریکات محیطی، توان ترشح  $IL_1, IL_6$  را دارا می‌باشند. عمده‌ترین واسطه در پاسخ به عفونت‌ها هستند. بنابراین توان پاسخدهی مغز به تحریکات محیطی، اثر مستقیم بر دفاع ایمنی دارد. ایمونوپپتیدهای تیموس، مثلاً  $IL_2$  و تیموزین  $\beta$ ، بر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال تأثیرات قوی داشته و اینترفرون‌های لوکوسیتی دارای اثرات خواب آورند. سلولهای گلیال و عصبی برای بسیاری از سیتوکاین‌ها در مراحل معینی از فعالیت، دارای گیرنده‌اند. پاسخدهی آنها، کمک مؤثری در حفظ و تداوم پاسخهای ایمنی است.



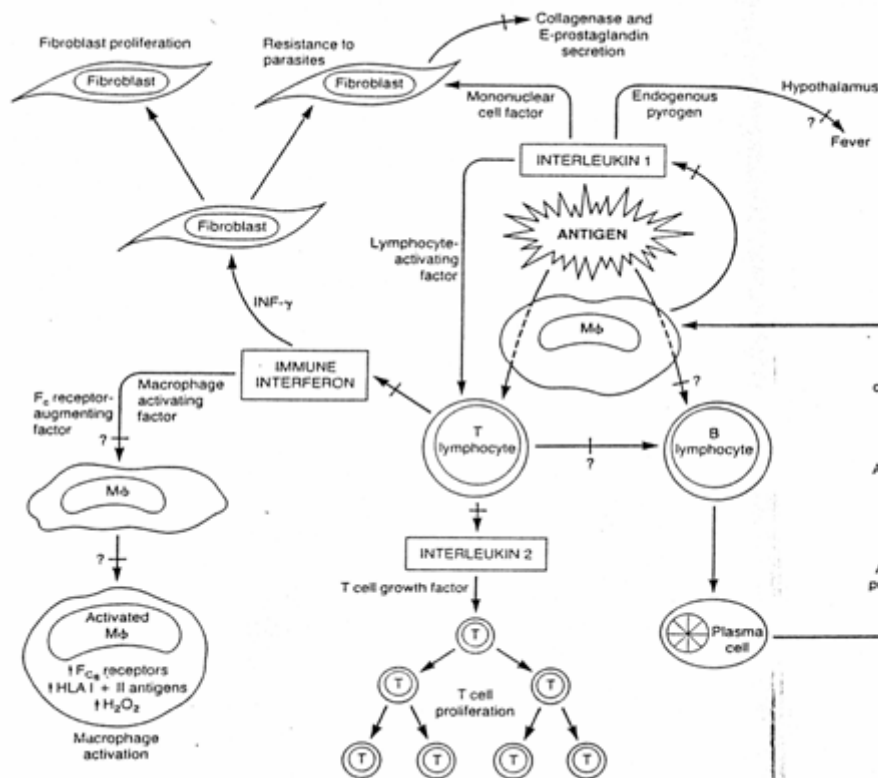
تصویر شماره ۲: ارتباطات غدد درون ریز با ساختارهای لنفوسیتی و نهایتاً تیموس، مشخص است.

یکی از عمده ترین جنبه های دخالت فاکتورهای ایمنولوژیک در تنظیم محورهای عصبی - اندوکرینی حضور اینترلوکین یک در HPAT Axis می باشد. که بدین صورت شرح داده می شود:

GIF یا Glucocorticoid- Increasing Factor یک ماده شبه لنفوکایینی است که توسط لنفوسیت ها تولید می شود. هنگامیکه به حیوانات تجویز می شود، تولید ACTH را توسط غده هیپوفیز افزایش می دهد و متعاقباً بر روی میزان ترشح گلوکوکورتیکوئیدهای قشر آدرنال اثر گذاشته و آنها را شدت می بخشد. اخیراً معلوم شده که اینترلوکین یک، عمل مشابه GIF را بطریق فوق داشته و به طور مستقیم بر هیپوفیز اثر نموده و تولید ACTH را افزایش می دهد. اینترلوکین یک به طور غیرمستقیم از طریق افزایش (Corticotropin Releasing Hormone) CRH

از هیپوتالاموس نیز توان تقویت ترشح ACTH را داراست. بدین ترتیب گلوکوکورتیکوئیدهای حاصله در گردش می توانند، پاسخ ایمنی در حال اجرا را در مقابله با عفونتها کنترل و دچار کاهش نمایند.





تصویر شماره ۳: اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر شبکه ایمنی و سایتوکاینی را نشان می دهد. در این تصویر ماحصل فعالیت سلولهای ایمنی مواجهه با آنتی ژن را در اثر عملکرد تحریکی → و یا مهارکنندگی → مشخص گردیده است. لازم به توضیح است که  $IL_1$  و  $GIF$  هر دو در مراحل آغازین عفونت، قابل تولید توسط ماکروفاژها و لنفوسیتها می باشند. جالب است بدانیم  $CRH$  حاصله، اثرات تنظیمی قوی بر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال تیموس را نیز دارا می باشند. و بدین ترتیب مهاجرت لنفوسیتها از غده تیموسی، تحت تاثیر سیستم عصبی - اندوکرینی قرار می گیرد.

### نقش لکوترین ها در وقایع تحریکی سیستم اندوکراین

لکوترین ها، ترومبوکسان ها و پروستاگلاندین ها، تحت عنوان هورمونهای موضعی نامگذاری می شوند. هر سه از متابولیت های آراشیدونیک اسید بوده و حاصل واکنشهای التهابی و آلرژی در طول پاسخهای ایمنی می باشند. بخصوص پروستاگلاندین ها خاصیت لوتولیتیک داشته و در تنظیم سیکل باروری در جنس مونث، اهمیت بسیار دارند. لکوترین ها پاسخ اندوکراین بافت هیپوفیز را به تحرکات هورمونها هیپوتالاموسی تنظیم می نمایند. بخوبی قادرند اثرات  $TSH$  را تقلید نمایند و حتی قابل رقابت با  $ACTH$  و سایر هورمونها می باشند. ترشح رنین را تحریک نموده و مشابه کاته کولامین ها، گلوکاگن و بسیاری از هورمونهای دیگر، قدرت آنتی لیپولیتیک دارند. پس ترشح اسیدهای چرب آزاد را نیز تنظیم می نمایند. این عوامل از بافت ملتهب نیز آزاد شده و باعث تب می گردند. اثر لکوترین ها بر تحریک ترشح غده تیروئید به اثبات رسیده است لکوترین ها توان تحریک سلولهای اپی تلیال روده ای را برای افزایش ترشح  $TSH$  دارند شاید این روند در تحریک سلولهای لنفوئیدی و ماکروفاژی بافت های مرتبط منجر به تولید سیتوکاین ها و منوکاین ها از تشکیلات داخل اپی تلیالی می گردد.

### References:

1. Tristram G, Parslow, Daniel P Stites; " medical Immunology" , 2001, 10<sup>th</sup> edition. MC GrowHill- "Immuno Endocrinology chapter 16".
2. Roitt JM, Brostoff J, Male D: 2001, " Immunology" Mosby 6<sup>th</sup> edition , chapter 26.
3. Charles J, Grossman, "Immuno Endocrinology". 1990-chapter 3, page 40-52.

# فصل هشتم

معاینه تیروئید

## فصل هشتم: معاینه تیروئید



روشهای مختلفی برای معاینه تیروئید وجود دارد که همگی از حساسیت و اختصاصی بودن متوسطی برخوردارند. بیشتر این روشها بر پایه سلیقه اساتید و بصورت سنتی انتخاب می شوند و **reliability** و **precision** در انتخاب آنها نقشی ندارد. در اینجا به اجمال به بعضی از آنها اشاره شده است.

### معاینه اندازه تیروئید

به بزرگی اندازه تیروئید گواتر گفته می شود. همیشه رابطه ای بین اندازه و عملکرد تیروئید نیست و یک تیروئید بزرگ ممکن است پرکار کم کارو یا با عملکرد طبیعی باشد.

اندازه متوسط یک تیروئید طبیعی ۱۰ گرم و حداکثر ۲۰ گرم یعنی به اندازه ۲ تا ۴ قاشق مرباخوری است.

معاینه تیروئید همراه با شرح حال دقیق از عمل کرد آن به تشخیص پرکاری و کم کاری و وجود توده در آن ( **nodule** ) آن کمک می کند هم چنین در ارزیابی پاسخ به درمان در موارد گواترهای علامت دار مفید است.

### معاینه از سه قسمت تشکیل شده است:

- مشاهده
- لمس
- ایجاد اطلاعات بر پایه این دو

علاوه بر معاینه تیروئید از نظر اندازه به شکل و قوام آن . به **mobility** آن و به حساسیت آن در لمس و همچنین وجود ندول دقت کنید.

### مشاهده

#### مشاهده از روبرو

۱. بیمار باید در موقعیت راحتی بنشیند یا بایستد. گردن باید در موقعیت **neutral** باشد یا کمی به عقب خم شود.
۲. تابش مناسب نور سبب افزایش سایه ها و کشف بهتر توده های تیروئید می شود.
۳. به منظور رویت بهتر تیروئید می توانید:
- الف. گردن را به عقب خم کنید که سبب کشیده شدن بافتهای روی غده می گردد.
- ب. بیمار را وا دارید آب دهن خود را قورت دهد و حرکت رو به بالای تیروئید را مشاهده کنید.

#### مشاهده از پهلو

۱. پس از کامل کردن مشاهده تیروئید از روبرو گردن را از پهلو معاینه کنید.
۲. حدود سطح صاف غده را در فاصله غضروف کریکوئید تا بریدگی بالای جناغ با مشاهده تخمین بزنید.
۳. هر برجستگی در خارج این محدوده فرضی را اندازه بگیرید ( مرزهای خارجی تیروئید را با خط کش اندازه گیری کنید).

## لمس

اطلاعاتی که ثابت کند کدام روش لمس کردن بهتر است وجود ندارد لذا معاینه گر باید راحت ترین روش را انتخاب کند.

### لمس از روبرو

۱. بیمار در حالت نشسته یا ایستاده معاینه می شود.

۲. سعی کنید **isthmus** تیروئید را بین غضروف کریکوئید و فرورفتگی بالای جناغ پیدا کنید.

۳. با یک دست کمی عضله استرنوکلیدوماستوئید را عقب بزنید و با دست دیگر بطور همزمان تیروئید را لمس کنید.



۴. در حین معاینه. معاینه شونده را وا دارید تا آب دهن خود را قورت دهد و حرکت رو به بالای تیروئید را حس

کنید.

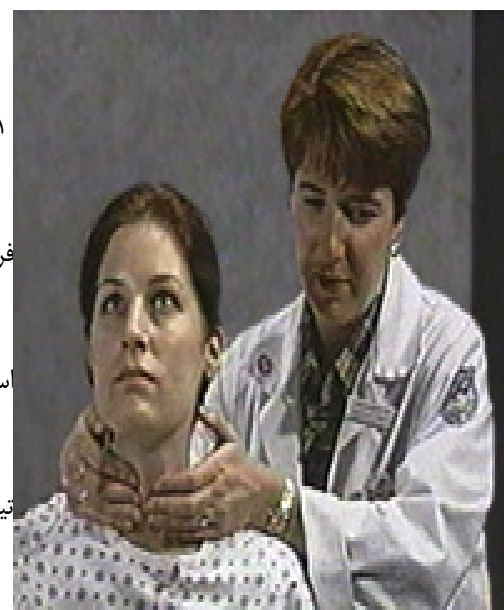
### لمس از پشت

۱. بیمار در حالت نشسته یا ایستاده معاینه می شود.

۲. پشت سر بیمار بایستید و سعی کنید **isthmus** تیروئید را بین غضروف کریکوئید و فرورفتگی بالای جناغ پیدا کنید.

۳. دستانتان را به خارج حرکت دهید و سعی کنید غده تیروئید را در زیر عضله استرنوکلیدوماستوئید تشخیص دهید.

۴. در حین معاینه. معاینه شونده را وا دارید تا آب دهن خود را قورت دهد و حرکت رو به بالای تیروئید را حس کنید.



## ایجاد اطلاعات بر پایه این دو

بر پایه اطلاعات به دست آمده از مشاهده از روبرو و از پهلو ونیز لمس این گونه ارزیابی کنید:

۱. با برجستگی لترال کمتر از ۲ میلی متر گواتر رد می شود. در این حالت یا اندازه تیروئید طبیعی است یا بزرگی قابل اغماضی دارد ( حداکثر تا ۲ برابر طبیعی).
۲. با برجستگی لترال بیشتر از ۲ میلی متر وجود گواتر ثابت می شود. در این حالت اندازه تیروئید بزرگ است ( بیشتر از ۲ برابر طبیعی).
۳. غیر قابل اظهار نظر

## ندولها: معاینه تیروئید جهت کشف nodule

ندولهای تیروئید شایع هستند ( ۴٪). نیمی از تیروئیدها که توسط سونوگرافی جراحی و یا در کالبد شکافی بررسی شده اند ندول داشته اند. با معاینه بالینی فقط ۱۰٪ از این موارد قابل تشخیص است. با افزایش سن امکان پیدایش ندول افزایش می یابد. شیوع ندول تیروئید در خانمها ۴ برابر آقایان است. کمتر از ۵٪ ندولها بدخیم هستند.

## روش

۱. مکان تیروئید را با مشاهده پیدا کنید.
۲. بکمک معاینه از روبرو یا از پشت تیروئید را به منظور کشف ندول لمس کنید.
۳. به اندازه و تعداد ندولها دقت کنید.
۴. به قوام ندول دقت کنید.
۵. گره های لنفاوی منطقه را از نظر قوام و mobility لمس کنید.

## معاینه تیروئید: ۸

**مشاهده:** در حالی که روبروی بیمار ایستاده ایم از وی درخواست می کنیم که مختصری سر را به عقب خم نماید. ناحیه زیر غضروف کریکوئید را مورد مشاهده قرار می دهیم، این ناحیه محل تقریبی غده تیروئید می باشد. از بیمار درخواست می کنیم که جرعه ای آب بنوشد و مجدداً در هنگام بلع حرکت غده تیروئید را با توجه ویژه بر روی قرینه بودن لوبها و حدود لبه های تیروئید، مورد مشاهده قرار می دهیم غده تیروئید، غضروف تیروئید و غضروف کریکوئید در هنگام بلع به صورت طبیعی به سمت بالا حرکت می کند

روشهای متعددی جهت معاینه تیروئید وجود دارد. اما به نظر مناسب ترین روش معاینه تیروئید از ناحیه خلف بیمار می باشد. در این حالت در پشت بیمار قرار گرفته و از وی می خواهیم که مختصری گردن را به طرف عقب خم نماید. در هنگام معاینه تیروئید landmark اصلی غضروف کریکوئید است لبه فوقانی تنگه تیروئید Isthmus در محاذات لبه تحتانی غضروف کریکوئید قرار دارد. لبه تحتانی تنگه تیروئید تقریباً در محاذات مانوبریوم استخوان استرنوم قرار دارد. جهت لمس تیروئید با استفاده از انگشت اشاره ابتدا غضروف کریکوئید را پیدا می کنیم. در مردان این غضروف به صورت مشخص پایین تر از برآمدگی غضروف تیروئید قرار دارد همانطور که ذکر شد تنگه در پایین غضروف کریکوئید قرار دارد. پس از لمس تنگه با استفاده از انگشت دوم و سوم و چرخش آن بر روی لوبهای تیروئید در فضای مابین تراشه و سطح داخلی عضله استرنوکلیدرماستوئید به معاینه ادامه می دهیم. این حرکت را در زمان بلع بیمار نیز انجام می دهیم تا حدود فوقانی و تحتانی بطنی لوبهای تیروئید نیز مشخص شود. سمع تیروئید در موارد نادری چون بیماری گریوز که بافت تیروئید فوق العاده پرعروق می شود اهمیت می یابد در این بیماری سوفل سیستولیک بر روی لوبهای تیروئید به علت افزایش توربولانس جریان خون سمع می شود.



# Reform

