

به نام آن که هستی نام از او یافت

سپاس فراوان خداوند منان را که سعادت را همراهمان نمود تا بتوانیم خدمتی را در راه تعالی دانش پزشکی در زمینه آندوکرینولوژی بالینی زنان و ناباروری تقدیم جامعه نماییم. کتابی که در دست شماست حاصل اندیشه‌های گرانقدر و تجربیات آموزشی و فعالیت‌های بالینی افرادیست که سالیان متمادی عمر خود را صرف آموزش و پژوهش نموده‌اند. در طول چند دهه اخیر پیشرفت‌های حاصل در زمینه آندوکرینولوژی و ناباروری بسیار چشم‌گیر بوده، به طوری که با تغییر نگرش‌ها در مکانیسم عملکرد هورمون‌ها و همچنین با استفاده از روش‌های کمک باروری روند کلی پیگیری و درمان ناباروری را متحول ساخته است.

همکاران جوان ما به حمد... از نعمت تسلط به زبان انگلیسی و درک و انتقال مفاهیم برخوردار بوده و ذوق خویش را در ارائه کتابی استاندارد معطوف نموده، به طوری که ترجمه کتاب آندوکرینولوژی بالینی زنان و ناباروری اسپیروف را عهده‌دار شده‌اند که راهنمای بین‌المللی همکاران در سرتاسر جهان می‌باشد.

خوشبختانه مترجمین این کتاب ارزشمند دکتر مهرناز ولدان که خود متخصص این رشته هستند به اتفاق همکارانشان دکتر قربانی و گوران‌اوریمی با توجه به شناخت عمیق مفاهیم کتاب، ترجمه‌ای را هدیه نموده‌اند، که از هر لحاظ شایان تقدیر می‌باشد. به طوری که متخصصین زنان و علاقه‌مندان بتوانند در زمانی کوتاه از اطلاعات کامل در زمینه آندوکرینولوژی بالینی و ناباروری بهره‌مند گردند. بنده توفیق انجام این کار فاخر را به همکاران ارجمند که با دقت نظر توانسته‌اند به سرعت این اثر را در اختیار همکارانشان قرار دهند تبریک عرض نموده و از درگاه ایزدمنان آرزوی تندرستی و موفقیت در ادامه خدمت دارم و مطالعه این کتاب را برای به روز شدن دانش ناباروری توصیه می‌نمایم.

همچنین از انتشارات محترم ارجمند که در پیشبرد اهداف عالیه دانش پزشکی در چند سال اخیر، از هیچگونه حمایتی دریغ ننموده‌اند سپاسگذاری می‌نمایم.

دکتر فیروزه اکبری اسبق

استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

جراح و متخصص زنان و زایمان - فلوشیپ نازایی و IVF

فهرست

فصل ۱۶: پستان.....	۱۱
رشد و نمو	۱۱
بارداری و شیردهی.....	۱۵
ترشح نامناسب شیر - سندرم‌های گالاکتوره‌ای	۲۴
روش برخورد با درد پستان‌ها.....	۲۸
کانسر پستان	۲۹
آسپیراسیون سوزنی غربالگری توسط ماموگرافی	۶۲
فصل ۱۷: یائسگی و دوران گذار حوالی یائسگی.....	۷۰
زیاد شدن جمعیت افراد مسن	۷۱
یائسگی به عنوان یک فرصت	۷۸
دوران گذار حوالی یائسگی	۷۸
تولید هورمون در دوران یائسگی	۸۷
مشکلات ناشی از زیاد بودن استروژن	۹۱
اثرات محرومیت از استروژن در دوران یائسگی	۹۴
بیماری‌های قلبی عروقی.....	۱۰۶
استنوپروز	۱۱۶
نتیجه‌گیری	۱۵۷
فصل ۱۸: هورمون درمانی در دوران یائسگی	۱۵۸
تاریخچه [۴-۱].....	۱۵۹
انواع فرمول‌های استروژن و روش‌های تجویز آن.....	۱۶۱
درمان با آندروژن‌ها.....	۱۷۳
آگونیست / آنتاگونیست‌های انتخابی.....	۱۷۷
استروژن (تنظیم‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن).....	۱۷۷
تیبولون.....	۱۸۱
هورمون‌هایی که کاملاً شبیه هورمون‌های انسانی هستند	۱۹۴
درمان‌های "طبیعی" (جایگزین).....	۴۹۸
برخورد با خونریزی در حین هورمون.....	۲۱۱
درمان دوران یائسگی	۲۱۱
مزایا و ضررهای استروژن - پروژستین درمانی	۲۱۵
کانسر پستان و هورمون درمانی دوران یائسگی.....	۲۳۹
نئوپلازی اندومتر	۲۶۲
کانسر تخمدان.....	۲۶۵

۲۶۷	کانسر کولورکتال
۲۶۸	کانسر ریه
۲۶۹	کانسر دهانه رحم
۲۶۹	ملائوم بدخیم
۲۷۰	اثرات متابولیک
۲۷۱	افزایش وزن
۲۷۱	شرایطی که نیاز به قضاوت بالینی دارند
۲۷۵	زنان مبتلا به دیابت ملیتوس
۲۷۵	زنان دچار بیماری کبدی
۲۷۶	تجویز هورمون در صورت وجود لیومیوم (فیبروئید)
۲۷۷	استروژن درمانی و آپنه خواب
۲۷۷	استروژن درمانی و آسم
۲۷۷	دمانس و عملکردهای شناختی
۲۷۸	مزایای بالقوه هورمون درمانی
۲۸۱	هورمون درمانی دوران یائسگی چه مدت باید ادامه یابد؟
۲۸۱	هورمون درمانی را باید به طور ناگهانی قطع کرد یا تدریجی؟
۲۸۱	آیا می توان برای زنان بسیار مسن هورمون درمانی شروع کرد؟
۲۸۲	آیا رژیم غذایی می تواند باعث تغییرات سطح استروژن سیستمیک شود؟
۲۸۲	روش برخورد بالینی با هورمون درمانی دوران یائسگی

فصل ۱۹: چاقی ۲۸۵

۲۸۶	تعریف چاقی
۲۸۸	فیزیولوژی بافت چربی
۲۹۱	چاقی بالینی
۳۰۳	جنبه های ارثی چاقی
۳۰۴	تغییرات درون ریز
۳۰۶	چاقی آناتومیک
۳۰۷	درمان چاقی

فصل ۲۰: تولید مثل و تیروئید ۳۱۲

۳۱۲	فیزیولوژی عادی تیروئید
۳۱۵	آزمون های عملکرد تیروئید
۳۱۶	هیپوتیروئیدی
۳۱۹	هیپرتیروئیدی
۳۲۱	تیروکسین مازاد و اوستئوپروز
۳۲۳	گرهک های تیروئید
۳۲۴	غده تیروئید و بارداری
۳۳۱	هیپوتیروئیدی در بارداری

بخش سوم: جلوگیری از بارداری ۳۳۳

۳۳۴	فصل ۲۱: تنظیم خانواده، عقیم‌سازی، و سقط
۳۳۶	کارایی جلوگیری از بارداری
۳۳۸	استفاده از روش‌های جلوگیری از بارداری در ایالات متحده
۳۴۲	تأثیر استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری در سطح جهانی
۳۴۴	اثر استفاده و عدم استفاده بیماری‌های منتقل شونده از راه جنسی و جلوگیری از بارداری
۳۴۵	آینده
۳۴۶	عقیم‌سازی
۳۴۹	کارایی عقیم‌سازی
۳۵۱	تکنیک‌های عقیم‌سازی زنان
۳۵۷	مشاوره برای عقیم‌سازی
۳۵۹	عقیم‌سازی مردان: وازکتومی
۳۶۰	روش‌های طبی برای مردان
۳۶۱	سقط القا شده
۳۷۰	سقط در سه ماهه دوم
۳۷۰	جلوگیری از بارداری بعد از سقط

فصل ۲۲: جلوگیری از بارداری به طریق خوراکی ۳۷۳

۳۷۳	تاریخچه جلوگیری از بارداری به روش خوراکی
۳۸۸	فارماکولوژی ضدبارداری‌های استروئیدی
۴۰۱	مکانیسم اثر
۴۰۳	کارایی
۴۰۳	اثرات متابولیک ضدبارداری‌های خوراکی
۴۲۱	متابولیسم کربوهیدرات
۴۲۳	کبد
۴۲۴	سایر اثرات متابولیک
۴۲۵	خطر سرطان
۴۳۳	اثرات درون‌ریز (اندوکرین)
۴۳۳	ضدبارداری‌های خوراکی و تولیدمثل
۴۳۶	آغاز مصرف ضدبارداری‌های خوراکی در دوره پس از زایمان
۴۳۸	زوج‌ها حقیقتاً چه می‌کنند؟ خطر بارداری
۴۳۹	جلوگیری از بارداری پس از زایمان
۴۴۱	سایر ملاحظات
۴۴۳	عفونت‌ها و ضدبارداری‌های خوراکی
۴۴۴	درمان بیماران
۴۴۵	تصمیمات بالینی
۴۴۹	مشکلات بالینی
۴۵۵	خلاصه: مصرف ضدبارداری‌های خوراکی و مشکلات بالینی
۴۶۲	یک روش جایگزین برای تجویز ورزشکاران و ضدبارداری‌های خوراکی

۴۶۳	سایر منافع ضدبارداری‌های خوراکی
۴۶۶	تداوم: شکست یا موفقیت؟
۴۶۸	قرص‌های پروژستینی تنها
۴۷۱	جلوگیری فوری از بارداری پس از مقاربت
۴۷۵	ضدبارداری‌های استروئیدی برای زنان مسن‌تر
۴۷۸	نتیجه‌گیری

فصل ۲۳: جلوگیری از بارداری با استفاده از ترکیبات استروژنی - پروژستینی واژینال و پوستی .. ۴۷۹

۴۷۹	جلوگیری از بارداری با استفاده از ترکیبات استروژنی - پروژستینی
۴۷۹	واژینال
۴۸۳	جلوگیری از بارداری با استفاده از ترکیبات استروژنی - پروژستینی
۴۸۳	پوستی

فصل ۲۴: روش‌های طولانی‌مدت جلوگیری از بارداری ۴۹۰

۴۹۱	سیستم‌های ایمپلنت
۵۱۱	سایر سیستم‌های تک میله
۵۱۲	جلوگیری از بارداری با تزریق
۵۲۲	ضدبارداری‌های تزریقی کوتاه‌مدت

فصل ۲۵: جلوگیری از بارداری با استفاده از وسایل داخل رحمی ۵۲۴

۵۲۴	تاریخچه
۵۲۷	IUD مدرن
۵۲۸	انواع IUD
۵۳۰	مکانیسم عمل
۵۳۱	فواید دیگر IUS‌های لئونورژسترلی غیر از پیشگیری
۵۳۲	کارایی IUDها
۵۳۵	عوارض جانبی
۵۳۹	بارداری با داشتن یک IUD در رحم
۵۴۰	قرار دادن IUD
۵۴۶	خارج ساختن IUD
۵۴۷	IUD برای زنان مسن‌تر
۵۴۸	افسانه‌هایی در رابطه با IUD

فصل ۲۶: روش‌های ممانعت فیزیکی برای جلوگیری از بارداری و بیرون کشیدن آلت ۵۴۹

۵۴۹	تاریخچه روش‌های ممانعت فیزیکی
۵۵۲	خطرات و منافع مشترک همه روش‌های ایجاد مانع فیزیکی
۵۵۲	دیافراگم
۵۵۴	کلاهک سرویکس
۵۵۶	اسننج ضدبارداری

۵۵۶	اسپرم‌کش‌ها
۵۵۹	کاندوم‌ها
۵۶۲	بیرون کشیدن آلت

بخش چهارم: ناباروری ۵۶۳

فصل ۲۷: ناباروری در زنان ۵۶۴

۵۶۵	همه گیرشناسی ناباروری در ایالات متحده
۵۶۷	افزایش سن و باروری
۵۸۳	اصول راهنما برای ارزیابی و درمان ناباروری
۵۸۹	ارزیابی اولیه زوج نابارور
۵۹۰	فاکتور مردانه: ناهنجاری‌های کیفیت مایع منی
۵۹۱	فاکتور تخمدانی: اختلال در عملکرد تخمدان
۵۹۹	فاکتور دهانه رحم: اختلالات تعامل بین اسپرم و موکوس
۶۰۱	فاکتور رحمی: ناهنجاری‌های کالبدشناختی و عملکردی
۶۱۰	فاکتور لوله‌ای: انسداد لوله و چسبندگی‌های آدنکس
۶۱۹	ناباروری توجیه نشده
۶۲۴	قبول فرزند

فصل ۲۸: سقط زود هنگام مکرر ۶۲۶

۶۲۷	همه گیرشناسی سقط
۶۲۹	فاکتورهای ژنتیکی
۶۳۷	فاکتورهای کالبدشناختی
۶۴۱	فاکتورهای ایمنی‌شناسی
۶۴۸	ترومبوفیلی‌های ارثی
۶۵۱	فاکتورهای اندوکراین
۶۵۴	علل عفونی
۶۵۵	فاکتورهای محیطی
۶۵۶	از دست دادن مکرر و توجیه نشده حاملگی

فصل ۲۹: اندومتریوز ۶۵۹

۶۵۹	همه گیرشناسی اندومتریوز
۶۶۰	روند بیماریزایی اندومتریوز
۶۷۳	تشخیص اندومتریوز
۶۷۹	درمان اندومتریوز

فصل ۳۰: ناباروری در مردان ۶۹۱

۶۹۲	تنظیم عملکرد بیضه
۶۹۷	افزایش سن و عملکرد تولیدمثلی در مرد
۷۰۳	علل ناباروری مرد

۷۰۸	ارزیابی ناباروری مرد
۷۲۲	درمان طبی برای ناباروری مردان
۷۲۵	تلقیح درون رحمی
۷۳۲	درمان جراحی برای ناباروری مرد
۷۳۵	فن‌آوری‌های کمک به باروری
۷۳۶	خطرات ژنتیکی ناشی از ICSI

فصل ۳۱: القای تخمک‌گذاری

۷۳۸	تشخیص تخمک‌ناگذاری
۷۳۹	دسته‌بندی اختلالات تخمک‌گذاری
۷۴۰	ارزیابی قبل از درمان و درمان
۷۴۱	کلومیفن سیترات
۷۵۳	مهارکننده‌های آروماتاز
۷۵۷	سوراخ کردن تخمدان از راه لاپاروسکوپی
۷۵۸	گنادوتروپین‌های برون‌زاد
۷۷۴	درمان ضربانی با هورمون آزادکننده گنادوتروپین
۷۷۷	آگونیست‌های دوپامین

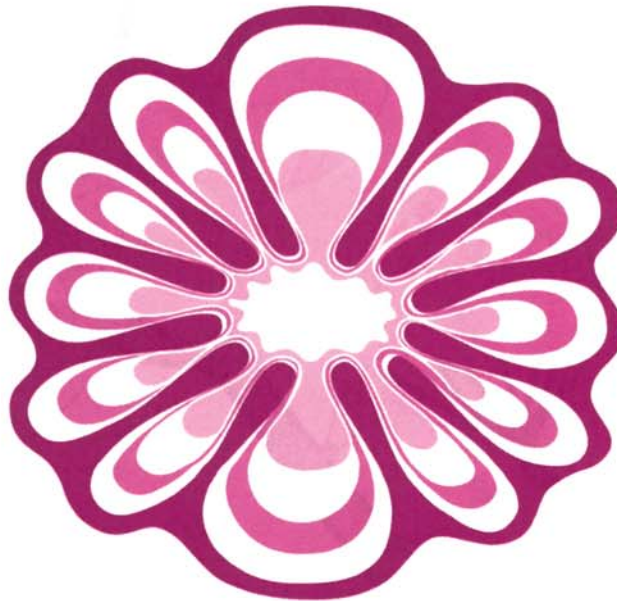
فصل ۳۲: فناوری‌های کمک به باروری

۷۸۰	اندیکاسیون‌های لقاح آزمایشگاهی
۷۸۱	عوامل دخیل در پیش‌آگهی
۷۸۷	ارزیابی قبل از IVF
۷۹۲	رژیم‌های تحریک تخمدان
۷۹۳	برداشت اووسیت
۸۰۴	لقاح (بارورسازی)
۸۰۸	کشت رویان
۸۱۲	انتقال رویان
۸۲۱	حمایت از مرحله لوتئال
۸۲۴	نگهداری رویان در سرما
۸۲۵	نتایج IVF
۸۲۷	اهدای اووسیت
۸۳۲	انقال گامت و زیگوت در داخل لوله فالوپ
۸۳۸	نگهداری اووسیت و بافت تخمدان در سرما

فصل ۳۳: بارداری نابجا

۸۴۲	تاریخچه بارداری نابجا
۸۴۲	اپیدمیولوژی بارداری نابجا
۸۴۳	روند بیماریزایی لانه‌گزینی نابجا
۸۴۷	تشخیص بارداری نابجا

۸۵۸	غربالگری برای بارداری نابجا
۸۵۸	درمان انتظاری در بارداری نابجا
۸۶۰	درمان طبیی بارداری نابجا
۸۶۹	درمان جراحی بارداری نابجا
۸۷۲	انواع غیرعادی بارداری نابجا
۸۷۷	سلسله مراتب مطالعات اپیدمیولوژیک (به ترتیب نزولی)
۸۷۹	عوامل ایجادکننده خطا و سوگیری‌های احتمالی مهم
۸۷۹	راهنمایی بر اصطلاحات رایج اپیدمیولوژیک
۸۸۰	نکات مهم



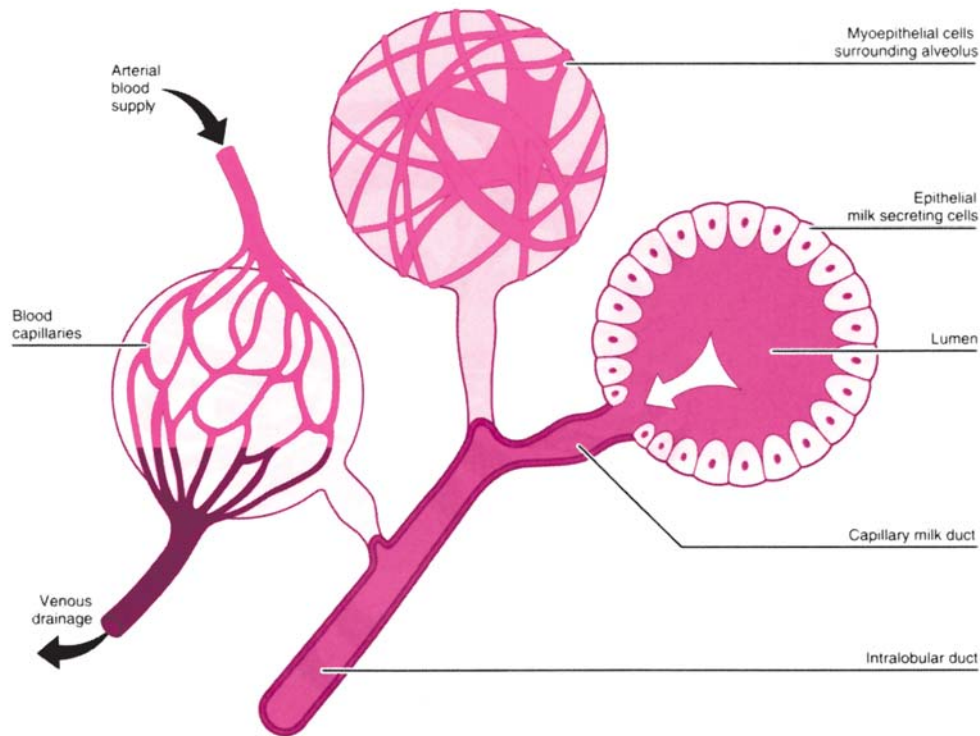
رشد و نمو

جزء اصلی لوبول‌های پستان عبارت است از یک آلونول توخالی و یا غده شیری که با یک لایه سلول اپی‌تلیال ترشح‌کننده شیر مفروش شده است. این لایه اپی‌تلیال در هفته ۱۰-۱۲ بارداری از رشد اپیدرم به داخل مزانشیم زیر آن پدید می‌آید. هر آلونول توسط شبکه‌ای از رشته‌های میوایی تلیال که قابلیت انقباض دارند احاطه شده است. در عین حال در اطراف غده‌های شیری یک شبکه غنی مویرگی نیز وجود دارد.

فضای داخل آلونول از طریق یک مجرای غیرعضلاتی نازک به مجرای جمع‌کننده درون لوبولی مرتبط می‌شود. مجاری درون لوبولی توسط سلول‌های عضلانی دارای قابلیت انقباض مفروش می‌شوند. این مجاری در نهایت به ۲۰-۱۵ مجرای جمع‌کننده منتهی

شکل، کارکرد و پاتولوژی پستان در زنان از جمله موضوعات مهم مورد توجه پزشکی و نیز جوامع انسانی است. انسان از لحاظ طبقه‌بندی زیست‌شناسی در دسته پستانداران قرار می‌گیرد که کارکرد پستان در آنها تغذیه نوزادان است. شکل پستان نیز توجه انسان را به خود جلب می‌کند. متخصصان مامایی با افزایش یا کاهش کارکرد پستان سروکار دارند و متخصصان زنان، تولید بی‌موقع شیر (گالاکتوره) را به عنوان نشانه بیماری‌های جدی تلقی می‌کنند. کانسر پستان شایعترین کانسر زنان است.

در این فصل، عوامل دخیل در رشد و نمو طبیعی پستان (و از جمله فیزیولوژی شیردهی طبیعی) مورد بررسی قرار گرفته، عوامل پرشماری که به ترشح نامناسب شیر منجر می‌شوند شرح داده شده، و سرانجام، جنبه‌های اندوکراین کانسر پستان مورد بحث قرار گرفته است.

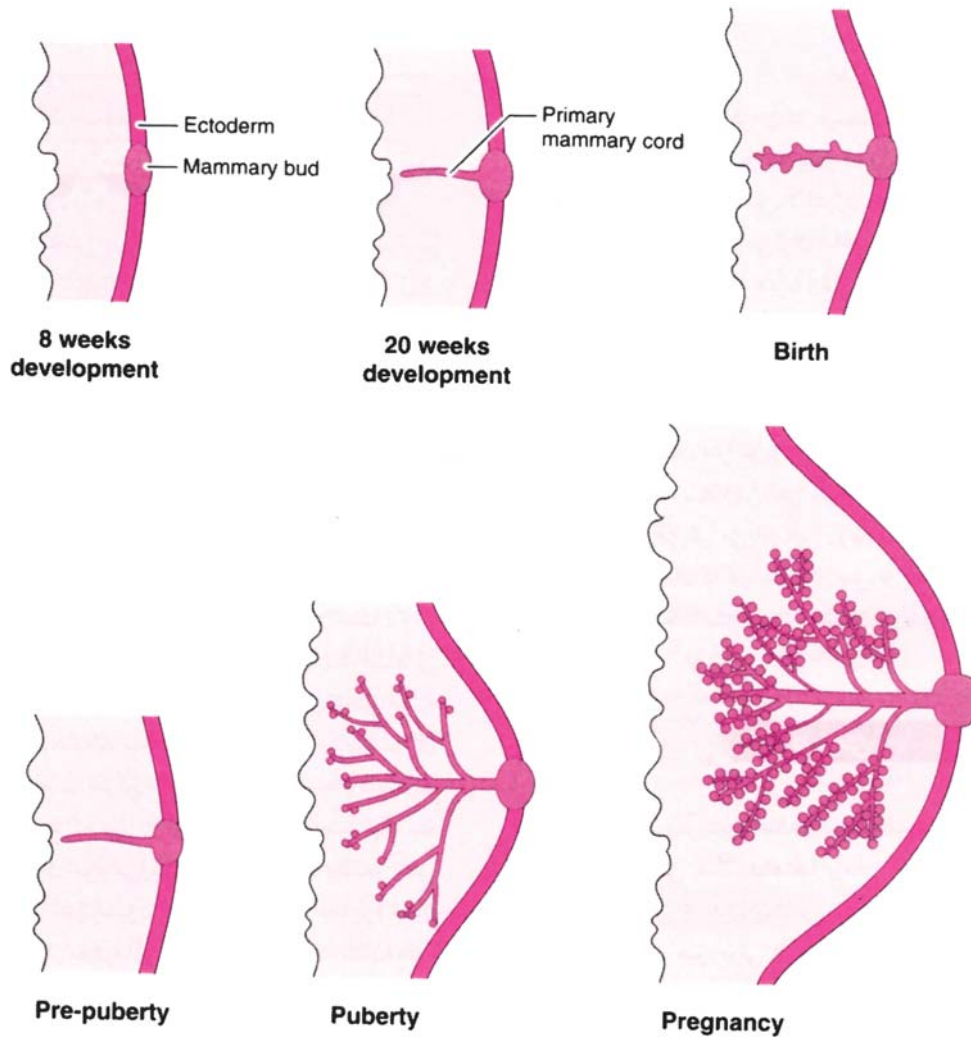


بلوغ است. در اغلب دختران، نخستین پاسخ به افزایش سطح استروژن عبارت است از افزایش اندازه و پیگمانتاسیون آرئول و تشکیل توده‌ای از بافت پستان درست در زیر آرئول. اتصال بافت پستان به استروژن شبیه اتصال رحم و واژن به آن است. هر دو نوع گیرنده‌های استروژن ($ER-\alpha$ و $ER-\beta$) در بافت پستان وجود دارند (۱). پیدایش گیرنده‌های استروژن در پستان تنها در حضور پرولاکتین اتفاق می‌افتد. تأثیر اصلی استروژن در پستانداری که جزء زیررده نخستیان هستند عبارت است از تحریک رشدی مجاری این سیستم غده‌ای. در این پستانداران پروژسترون، در حضور استروژن، باعث رشد آلونول‌های هر لوبول می‌شود که بعدها تبدیل به ساختارهای شیرساز می‌شوند (۲). با این حال هیچ‌کدام از این هورمون‌ها و یا مجموعه آنها قادر نیستند به تنهایی رشد و نمو پستان را به حد اعلای خود برسانند. تمایز کامل پستان نیازمند وجود انسولین، کورتیزول،

می‌شوند که به شکل شعاعی قرار گرفته‌اند (و بدین ترتیب به فضای خارج راه می‌یابند). هر کدام از این ۱۵-۲۰ مجرای جمع‌کننده مسئول تخلیه ۱۵-۲۰ لوبول پستانی مجزا هستند و هر یک از این لوبول‌ها شامل تعداد زیادی آلونول می‌شود.

رشد این سیستم شیرساز به عوامل هورمونی متعددی بستگی دارد که در دو مقطع (بلوغ و بارداری) اعمال اثر می‌کنند. با اینکه تأثیر هورمون در این دو دوره از بسیاری جهات شبیه هم است اما به علت تفاوت کمی آنها در این دو مقطع و همچنین وجود دو هورمون مختص دوران بارداری (لاکتوژن جفتی انسان و پرولاکتین) می‌توان این دو دوره را از لحاظ زمانی از هم جدا کرد. شدت تحریک هورمونی بافت پستان در دوران بارداری آنقدر زیاد است که تقریباً نیمی از نوزادان (چه پسر و چه دختر) دچار ترشح از سینه هستند.

استروژن مؤثرترین عامل در رشد پستان در دوران



پرولیفراتیو واقع شده‌اند، قرار دارند. این واقعیت نشان‌دهنده اهمیت ارتباطات پاراکرین با واسطه عوامل رشد است. IGF-I وابسته به هورمون رشد هم در نمو و هم در کارکرد بافت پستان ضروری است (۴).

وقایعی که در جریان بلوغ اتفاق می‌افتند حاصل عملکرد هماهنگ فرایندهای مرکزی (هیپوتالاموس - هیپوفیز) و محیطی (تخمندان - پستان) هستند. به عنوان مثال هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) باعث ترشح پرولاکتین شده و این کار را از طریق استروژن انجام می‌دهد (۸). بر این اساس به نظر می‌رسد نوعی تعامل

تیروکسین، پرولاکتین و به ویژه فاکتور رشد شبه انسولینی I (که ترشح آن وابسته به هورمون رشد است) می‌باشد (۳، ۴). آزمایش‌های تجربی بر روی موش‌های ژن کاسته نشان می‌دهد که استروژن و پروژسترون به همراه یکدیگر (و عمدتاً با واسطه گیرنده استروژنی α و گیرنده پروژسترونی β) عمل می‌کنند اما عملکرد آنها وابسته به فاکتور رشد اپیدرمی و IGF-I است (۵-۷). گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در بافت طبیعی پستان در سلول‌های اپی‌تلیال فاقد قدرت تقسیم و در سلول‌های استرومایی که در مجاورت سلول‌های اپی‌تلیالی

صورتی رخ می‌دهد که پستان قبلاً در معرض تأثیرات کورتیزول و انسولین قرار گرفته باشد. کل این تأثیرات تنها در حضور مقادیر بسیار اندک هورمون تیروئید قابل مشاهده است. بنابراین در فردی که سیستم اندوکراین سالم داشته و هورمون‌های استروژن، پروژسترون، تیروکسین، کورتیزول، انسولین، پرولاکتین، لاکتوژن جفتی و هورمون رشد در بدنش وجود دارند می‌توان شاهد رشد و عملکرد مناسب پستان بود. حداکثر میزان رشد و پرولیفراسیون پستان در سه ماهه اول بارداری دیده می‌شود و با پیشرفت بارداری بیشتر شاهد تمایز و فعالیت ترشحی خواهیم بود. بافت پستان با افزایش سن تغییر می‌کند. طی دوران نوجوانی بافت پستان متراکم بوده و عمدتاً از جزء غدیدی تشکیل شده است. با افزایش سن میزان بافت چربی در پستان به تدریج افزایش می‌یابد. این روند پس از یائسگی تسریع می‌شود چنان که در سال‌های پس از یائسگی، به زودی بخش عمده بافت غدیدی پستان توسط چربی جایگزین می‌شود.

اشکال و اندازه‌های غیرطبیعی

تمایز اولیه پریموردیوم غدد پستانی تحت کنترل هورمون‌های جنینی است. ناهنجاری‌هایی که در دوران بزرگسالی در شکل یا اندازه پستان دیده می‌شود می‌تواند ناشی از تأثیرات هورمونی (به ویژه وجود یا نبود تستوسترون) در این دوران نمودی اولیه باشد. تأثیر هورمون‌های مادری، زمینه‌ساز نمو پستان در دوران بلوغ در پاسخ به افزایش هورمون‌ها است. گهگاه ممکن است جوانه پستانی ابتدا در یک سمت شروع به تکامل کند. همچنین ممکن است یکی از پستان‌ها سریع‌تر از پستان دیگر رشد کند. این ناهمگونی‌ها معمولاً تا زمانی که نمو پستان کامل شود از بین خواهند رفت، با این حال ممکن است در نهایت نیز اندازه دو پستان کاملاً یکسان نشود. در صورتی که عدم تقارن قابل توجه باشد فقط می‌توان به کمک جراحی پلاستیک آن را اصلاح کرد. به همین ترتیب، هیپوپلازی و هیپرتروفی نیز فقط با انجام عمل جراحی قابل اصلاح هستند. استفاده از درمان‌های هورمونی برای ایجاد تغییرات دائمی در شکل یا اندازه

پاراکراین بین گنادوتروف‌ها و لاکتوتروف‌ها با واسطه استروژن وجود دارد که در نهایت منجر به تأثیر بر روی پستان می‌شود.

طی چرخه‌های قاعدگی طبیعی، روند غلظت استروژن - پروژسترون سبب بروز تغییراتی روتین می‌شود. پستان در انتهای فاز لوتئال به حداکثر اندازه خود می‌رسد. همچنین در فاز لوتئال، ترشح مایع، فعالیت میتوتیک و تولید DNA توسط بافت‌های غده‌ای و غیرغده‌ای به حداکثر خود می‌رسند (۹-۱۱). همین تغییرات است که باعث می‌شود پستان‌ها در دوران پیش از قاعدگی دچار تغییرات کیستیک شده و در هنگام لمس، دردناک شوند.

در یک چرخه قاعدگی طبیعی، در فاز لوتئال تعداد گیرنده‌های استروژن در اپی‌تلیوم غدد پستانی کاهش می‌یابد. این در حالی است که در تمام طول چرخه تعداد گیرنده‌های پروژسترونی همواره زیاد است (۱۲). مطالعاتی که بر روی بافت‌های پستانی انسان (بافت‌هایی که در جریان ماموپلاستی‌هایی که به منظور کاهش اندازه پستان انجام شده‌اند به دست آمده‌اند و یا بافت‌های مجاور ضایعات خوش‌خیم و یا بدخیم) انجام شده‌اند نشان می‌دهند که طی فاز لوتئال، فعالیت میتوتیک به حداکثر میزان خود می‌رسد (۱۳، ۱۴، ۱۰). مطالعه بافتی که از طریق آسپیراسیون سوزنی به دست آمده بود نشان داد که یکی از مارکرهای ایمونوسیتوشیمی که نشان‌دهنده پرولیفراسیون است در فاز لوتئال بالاتر از فاز پرولیفراتیو است. همچنین در این مطالعه رابطه مستقیمی بین این مارکر با سطح پروژسترون سرم مشاهده شد. از سوی دیگر برخی پژوهش‌های مهم نشان می‌دهند که افزایش مواجهه با پروژسترون، اثر محدودکننده بر روی پرولیفراسیون سلول‌های پستان دارد (۱۷-۱۵). با توجه به این نکته به نظر می‌رسد بافت پستان و سلول‌های اپی‌تلیومی آندومتر بیش از آنچه که قبلاً تصور می‌شد به هم شبیه‌اند.

مرحله نهایی تمایز سلول‌های اپی‌تلیالی آلونول‌ها به سلول‌های شیری بالغ در دوران بارداری اتفاق می‌افتد. در این دوران افزایش استروژن و پروژسترون در حضور پرولاکتین باعث این تمایز نهایی می‌شود، که البته تنها در

خطر بروز کانسر پستان در بافت‌های پستانی فرعی مشابه پستان‌های طبیعی است.

بارداری و شیردهی

ترشح پرولاکتین

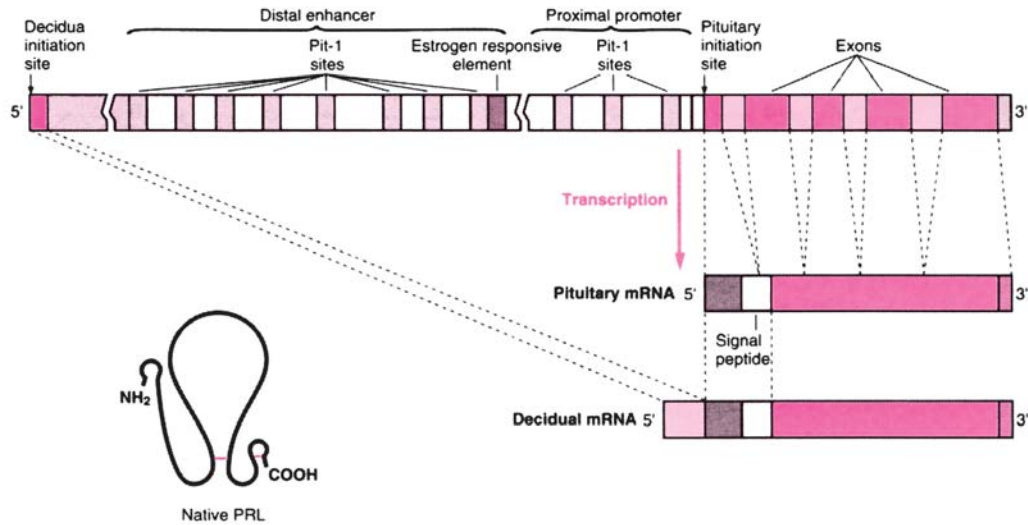
ساختار پرولاکتین در اغلب پستانداران یک پلی‌پپتید تک زنجیره‌ای متشکل از ۱۹۹ اسید آمینه است که از لحاظ ساختاری با هورمون رشد و لاکتوژن جفتی، شباهت چهل درصدی دارد. به نظر می‌رسد هر سه این هورمون‌ها از لحاظ تکاملی از یک جد مشترک پروتئینی در حدود ۴۰۰ میلیون سال پیش منشأ گرفته‌اند.

پرولاکتین توسط یک ژن منفرد که بر روی کروموزوم ۶ قرار دارد رمزگردانی می‌شود. شکل اصلی محصول (مولکول عظیم پرولاکتین) این ژن، مولکولی است که سه حلقه آن توسط پیوندهای دی‌سولفید به هم متصل هستند (۲۷). تمامی اشکال پرولاکتین (و یا حداقل اغلب آنها) ناشی از تغییراتی هستند که پس از ترجمه ژن بر روی آن رخ می‌دهند. مولکول کوچک پرولاکتین، یک ساختار پیرایش‌یافته ناشی از حذف تعدادی از آمینواسیدها از مولکول اصلی (در اثر پروتئولیز) است. مولکول بزرگ پرولاکتین ممکن است محصول اختلال در حذف اینترون‌ها باشد. این شکل از پرولاکتین فعالیت زیست‌شناختی اندکی داشته و با آنتی‌بادی‌های ضد مولکول عظیم پرولاکتین واکنش متقاطع نشان نمی‌دهد. اتصال مولکول‌های پرولاکتین به یکدیگر، چه توسط پیوندهای غیرکووالان و چه توسط پیوندهای دی‌سولفیدی بین زنجیره‌ای منجر به تولید اشکالی از این مولکول می‌شود که پرولاکتین بزرگ بزرگ خوانده می‌شوند. بعضی از اشکال بزرگتر پرولاکتین ناشی از اتصال این مولکول به پروتئین‌های اتصال است. در صورتی که در غیاب تومور، در فردی مقادیر بالای پرولاکتین نسبتاً غیرفعال وجود داشته باشد علت آن می‌تواند تشکیل ماکرومولکول‌های پرولاکتین توسط اتوانتی‌بادی‌های ضد پرولاکتین باشد (۲۸، ۲۹). به‌طور کلی در ۱۰ تا ۲۵٪ موارد، هیپروپرولاکتینمی گزارش شده در عیارسنجی‌های

پستان‌ها کاملاً بی‌فایده است. البته این مسئله یک استثنا دارد. در بیمارانسی که به علت اختلال در عملکرد تخمدان‌ها دچار آمنوره اولیه هستند درمان با استروژن منجر به رشد قابل توجه پستان خواهد شد. استفاده از قرص‌های ضد بارداری مخوراکمی می‌تواند منجر به افزایش اندازه پستان شود. البته این تأثیر تا زمانی ادامه دارد که فرد به خوردن قرص‌ها ادامه بدهد و پس از قطع مصرف قرص‌ها تأثیر آنها ماندگار نخواهد بود (۱۸).

نیپل‌های فرعی (که تقریباً هیچگاه در زیرشان بافت پستانی وجود ندارد) در مسیر خطی که از کشاله ران به گردن کشیده می‌شود دیده می‌شوند. این نیپل‌ها در واقع بقایای خط پستانی هستند که در اوایل زندگی رویانی (هفته ششم) در طول دیواره قدامی و جانبی بدن دیده می‌شود. این نیپل‌ها در قریب به ۱٪ زنان وجود داشته (به صورت تک‌گیر و یا خانوادگی) و نیاز به درمان ندارند. مطالعات نشان داده‌اند وجود نیپل‌های متعدد با برخی از مالفورماسیون‌های کلیه‌ها و مجاری ادراری همراه است (۲۰، ۱۹). از سویی، در سه مطالعه که هر کدام بر روی تعداد زیادی کودک صورت گرفته‌اند، وجود نیپل‌های متعدد با افزایش شیوع مالفورماسیون‌های کلیه‌ها و مجاری ادراری همراه نبوده است (۲۳-۲۱). با این حال عاقلانه‌تر این است که در صورت وجود نیپل‌های متعدد، فرد از لحاظ وجود مالفورماسیون‌های کلیه و مجاری ادراری بررسی شود (۲۴).

پیدایش بافت‌های پستانی فرعی ناشی از پسرفت ناکامل ستیغ‌های پستانی در دوران رویانی است. به همین دلیل، موقعیت این بافت‌ها در مسیر خط پستانی است که از زیربغل به سمت ناحیه پوییک کشیده شده است. بافت‌های پستانی نابجا معمولاً در دوران بلوغ، بارداری و یا شیردهی (به دنبال بزرگی ناشی از تأثیر هورمون‌ها) شناسایی می‌شوند. پستان‌های فرعی معمولاً دوطرفه بوده و گهگاه در موقعیت‌های غیرمعمول از قبیل زیربغل، کتف، ران و یا لایبام‌آزور دیده می‌شوند. در صورتی که این پستان‌ها فاقد آرنول یا نیپل باشند تشخیصشان دشوار خواهد بود (۲۵). حتی در صورتی که تشخیص، قطعی باشد خارج کردن توده به روش جراحی (هم به دلایل زیبایی و هم برای راحتی بیمار) اندیکاسیون دارد (۲۶).



عموماً از لحاظ بالینی قابل اطمینان هستند به ویژه در مواردی که تومورهای پرولاکتین ساز هیپوفیز باعث تولید مقادیر بسیار زیاد پرولاکتین می شوند.

فعالیت سلول‌های هیپوفیز قدامی که مسؤول تولید پرولاکتین، هورمون رشد و هورمون‌های محرک تیروئید (لاکتوتروف‌ها، سوماتوتروف‌ها و تیروتروف‌ها) هستند نیازمند وجود Pit-1 است. Pit-1 یک عامل رونویسی است که برای فعالیت ژن پرولاکتین ضروری است. Pit-1 در محل‌های متعددی هم در ناحیه آغازگر ژن پرولاکتین و هم در نواحی مجاور آن متصل شده و نقش یک تقویت‌کننده دیستال را بازی می‌کند. اتصال Pit-1 به ژن پرولاکتین برای فعالیت آغازگر این ژن و رونویسی آن، ضروری است. در رده بعد از Pit-1، بسیاری از هورمون‌ها، نوروترانسمیترها و عوامل رشد بر روی ژن پرولاکتین تأثیر می‌گذارند. استروژن، هم از طریق ایجاد تمایز در لاکتوتروف‌ها و هم از طریق تحریک مستقیم تولید پرولاکتین، ترشح پرولاکتین را به لحاظ کارکردی تعدیل می‌کند (۳۲، ۳۳). در مجاورت یکی از محل‌های اتصال Pit-1 در قسمت تقویت‌کننده دیستال، جزیی وجود دارد که به استروژن پاسخ می‌دهد. تعامل با این محل اتصال Pit-1 سبب تحریک ژن پرولاکتین توسط استروژن می‌شود. استروژن همچنین از طریق سرکوب

غیرپژوهشی، ناشی از وجود پرولاکتین‌های بزرگ هستند (۳۰).

اشکال دیگری از پرولاکتین نیز وجود دارند. مولکول‌های ناشی از تخریب آنزیمی مولکول پرولاکتین ممکن است همچنان دارای فعالیت زیست شناختی باشند. همچنین پرولاکتین گلیکوزیله نیز ممکن است همچنان فعال باشد. تفاوت در اجزای کربوهیدراتی می‌تواند منجر به تفاوت در فعالیت زیست شناختی و واکنش‌پذیری ایمونولوژیک شود. با این وجود، شکل غیرگلیکوزیله پرولاکتین، شکل اصلی پرولاکتین موجود در گردش خون است (۳۱). سایر تغییراتی که ممکن است بر روی پرولاکتین اعمال شوند عبارت‌اند از فسفریلاسیون، دامیداسیون و سولفاسیون.

فعالیت‌های زیست شناختی (از قبیل گالاکتوره) و واکنش‌پذیری ایمونولوژیک پرولاکتین (مقادیر در گردش) که توسط آزمون‌های ایمنی سنجی اندازه‌گیری می‌شوند) در هر لحظه عبارت است از مجموع اثرات کلیه انواع پرولاکتین. به یاد داشته باشید که آزمون‌های ایمنی سنجی همواره نشان‌دهنده وضعیت زیست شناختی نیستند (چنان‌که مثلاً در یک زن دچار گالاکتوره ممکن است سطح پرولاکتین طبیعی باشد). با این حال بررسی‌های رادیوایمونولوژیک روتین