



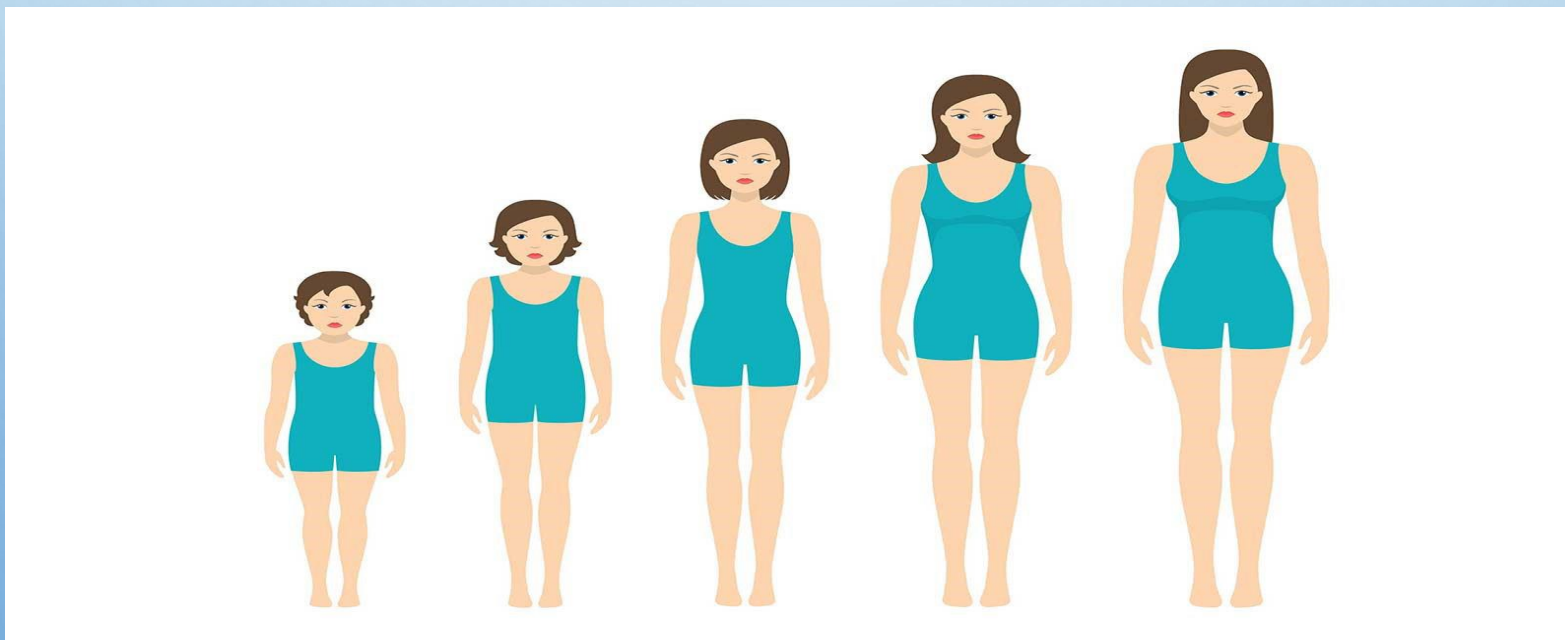
اختلالات بلوغ و ناباروری آینده

مدرس: مهناز نصرت آبادی، کارشناس ارشد مامایی
مدیر گروه مامایی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی دزفول



بلوغ

- بلوغ دورانی است که صفات ثانویه جنسی شروع به رشد می کنند و توانایی تولید مثل در فرد بوجود می آید. این تغییرات در نتیجه رسیده شدن هیپوتالاموس، تحریک اعضای جنسی و تولید استروئیدهای جنسی است.



عوامل مؤثر بر شروع بلوغ

- عامل اصلی شروع بلوغ ژنتیک است. اما عواملی نظیر تغذیه، سلامت عمومی، موقعیت جغرافیایی، مواجهه با نور و وضعیت روانی بر شروع بلوغ مؤثرند.
- موارد دیگر مانند اضافه وزن، زندگی شهری، نزدیک بودن به خط استوا، ارتفاع کمتر، فرزندخواندگی، در معرض استروژن بودن، فقدان پدر و نابینایی در شروع بلوغ زودرس مؤثر هستند.
- یک دختر برای شروع منارک (اولین قاعدگی) باید به وزن بدنی 47.8 KG برسد. همچنین چربی بدن از 16% قبل از بلوغ به 23.5% افزایش کند. البته افزایش وزن همیشه مؤثر نیست.



منارک

- سن متوسط منارک ۱۲ سالگی است. البته دامنه سنی منارک ۸ الی ۱۶ سالگی می باشد.
- عواملی مانند وراثت، چاقی، تغذیه، مصرف بالای پروتئین حیوانی، استرسورهای خانوادگی مانند تک والدی، فعالیت فیزیکی و سلامتی عمومی در سن منارک مؤثرند.
- اگر صفات ثانویه جنسی در **دختران** قبل از ۷ سالگی در سفیدپوستان و قبل از ۶ سالگی در سیاهپوستان ایجاد شود، **بلوغ زودرس** محسوب می شود.
- در **پسران** اگر صفات ثانویه جنسی قبل از ۹ سالگی ایجاد شود **بلوغ زودرس** محسوب می شود.
- در دختران اگر تا ۱۳ سالگی صفات ثانویه جنسی و تا ۱۵ سالگی منارک ایجاد نشود **بلوغ دیررس** محسوب می شود.
- در پسران بین ۱۱ تا ۱۷ سالگی علائم بلوغ ظاهر می شود. اگر این علائم تا ۱۷ سالگی شروع نشوند **بلوغ دیررس** محسوب می شود.

هورمون های سیکل قاعدگی

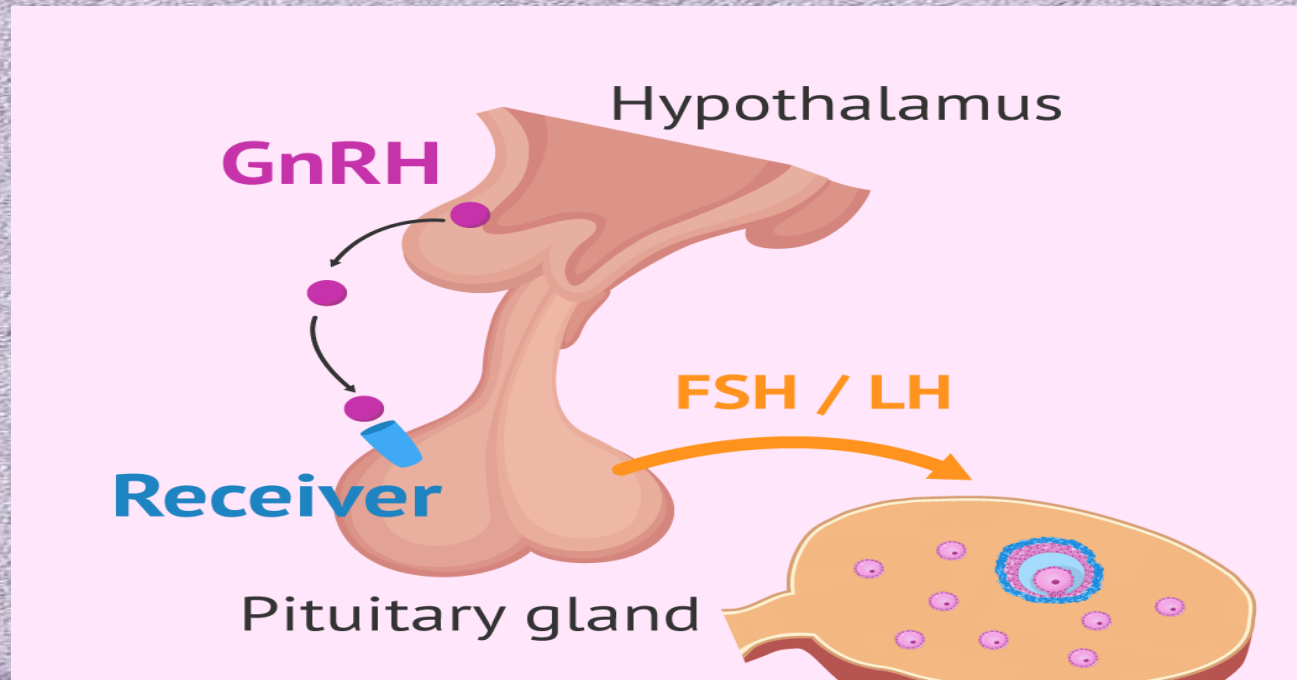


- یک زن بعد از منارک سیکل های تخمک گذاری و قاعدگی را برای ۳۰ تا ۴۰ سال تجربه می کند.
- هر ماه چندین اووسیت رشد می کنند. ولی یکی از آن ها قادر به غالب شدن فولیکول و آزاد شدن از تخمدان خواهد بود.
- هورمون های تخمدانی شامل استروژن، پروژسترون و تستوسترون هستند.
- تخمدان به FSH و LH حساس است.
- رحم به استروژن و پروژسترون حساس است.
- این هورمون ها با هم رویداد سیکل تخمدانی و قاعدگی را کنترل می کنند.



GNRH(Gonadotropin-releasing hormone)

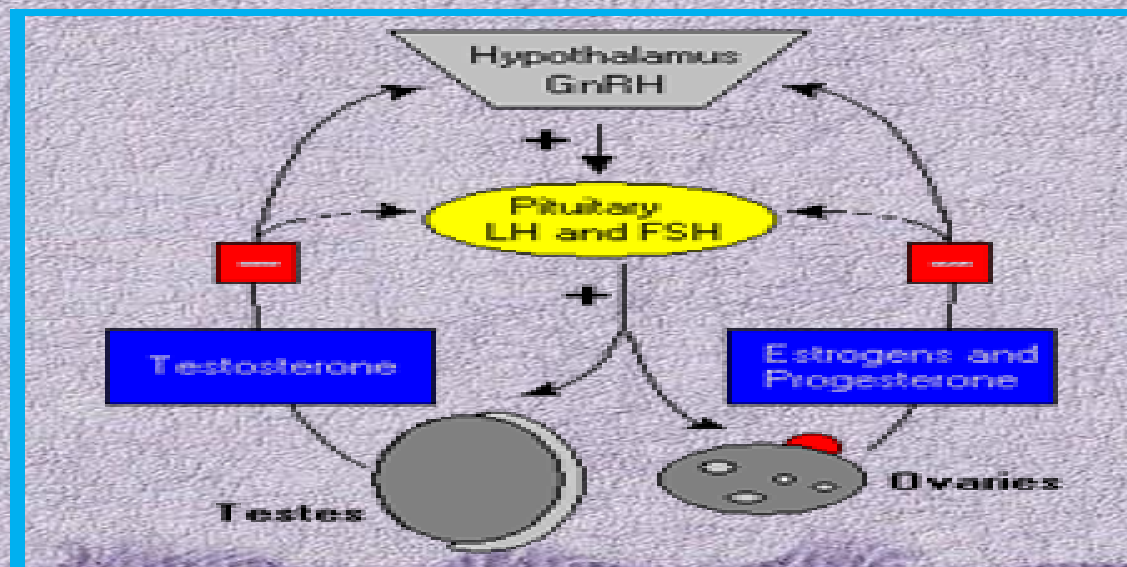
- GNRH از هیپوتالاموس به روش ضربانی در سراسر سیکل تولید مثل ترشح می شود. ضربانات آن در فاز فولیکولر آهسته و در فاز لوتئال افزایش می یابد.
- GNRH ترشح FSH و LH را برای کمک به تخمک گذاری القا می کند.



FSH یا هورمون محرک فولیکول

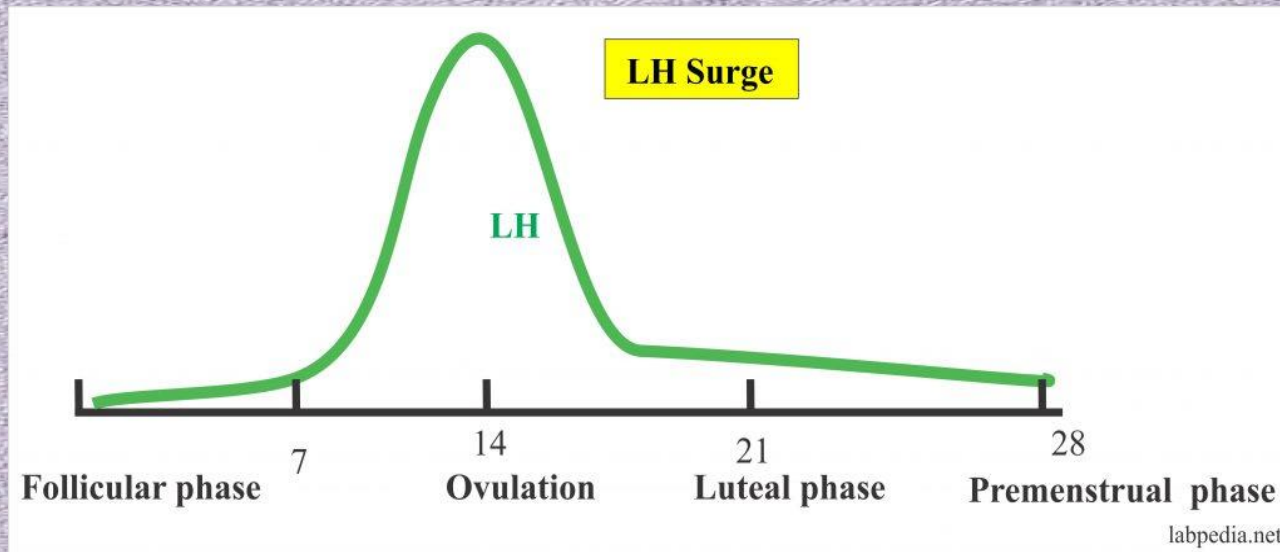


- FSH یا هورمون محرک فولیکول از هیپوفیز قدامی ترشح می شود.
- نقش بیولوژیکی FSH در زنان القاء رشد و بلوغ فولیکول های تخمدان است.
- ترشح FSH در طی هفته اول فاز فولیکولی در بالاترین حد می باشد که برای تکامل فولیکولهای تخمدان اهمیت دارد.



luteinizing hormone (LH)

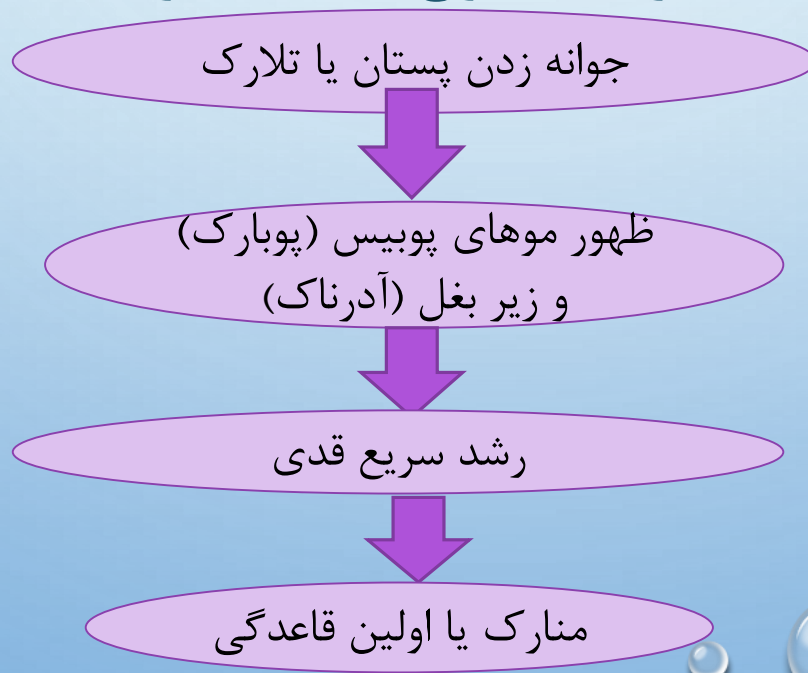
- LH از هیپوفیز قدامی ترشح می شود. برای بلوغ نهایی فولیکول پیش تخمک گذاری و لوتئینیزاسیون فولیکول پاره شده لازم است. در نتیجه آن تولید استروژن کاهش یافته و ترشح پروژسترون ادامه می یابد. بنابراین سطح استروژن یک روز قبل از تخمک گذاری افت می کند و سطح پروژسترون شروع به افزایش می کند.



تغییرات فیزیولوژیک در طی بلوغ

- تغییرات بلوغ یک توالی زمانی و چارچوب منظمی دارد. بطور معمول رشد و نمو بلوغی در دختران ۴.۵ سال طول می کشد.

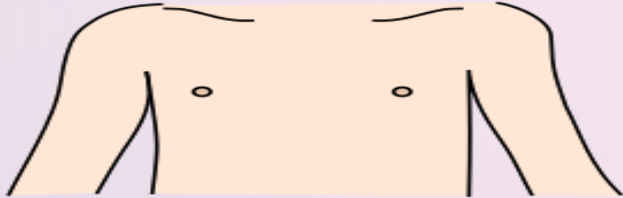
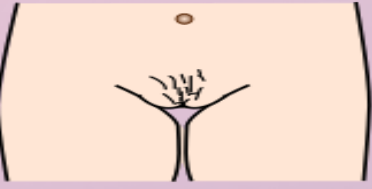
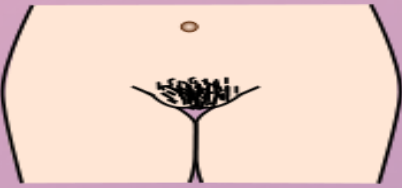
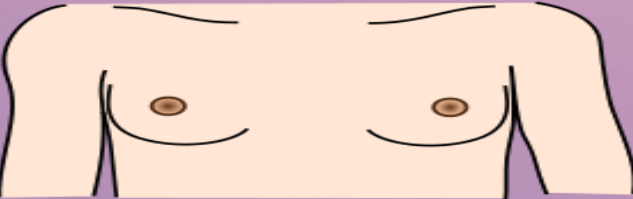
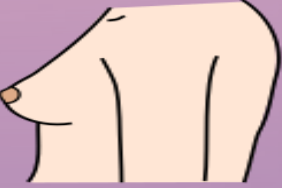
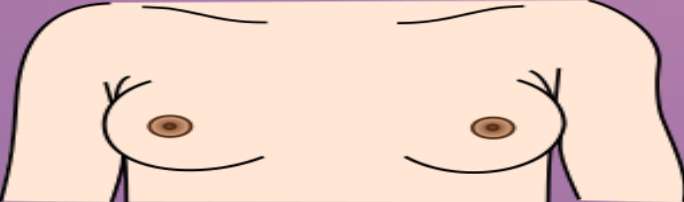
مراحل بلوغ یک دختر



مراحل تانر

مراحل تانر	مراحل تانر پستان	مراحل تانر پوبارک
مرحله ۱ تانر	هیچ رشد پستانی وجود ندارد، قطر آرنئول کمتر از ۲ سانتی متر	هیچ رشد موی جنسی وجود ندارد
مرحله ۲ تانر	جوانه زدن پستان شروع شده، آرنئول ها کمی بزرگتر شده.	اولین موهای جنسی در امتداد لبیا ماژور ظاهر می شوند.
مرحله ۳ تانر	رشد کل پستان ایجاد شده، از پهلوی نیپل در صفحه میانی یا کمی بالاتر مشاهده می شود.	موهای مجعد تا مونز پوبیش گسترش پیدا می کند.
مرحله ۴ تانر	افزایش اندازه و برآمدگی پستان ایجاد شده. هاله پستان و نوک پستان (نیپل) برآمدگی ثانویه تشکیل می دهند که هم سطح پوست پستان نیست.	کیفیت مو مانند بزرگسالان است، و در سراسر مونز پوبیس امتداد دارد؛ اما در سطح داخلی ران ها کشیده نمی شود.
مرحله ۵ تانر	پستان به اندازه نهایی بزرگسال می رسد. هاله پستان هم سطح با پوست اطراف پستان می شود، غدد مونتگومری در محیط آرنئول نمایان می شود. از پهلوی نیپل در زیر صفحه میانی دیده می شود.	موهای مجعد جنسی به ران ها گسترش پیدا می کنند.

تکامل مراحل تانر

I			
II			
III			
IV			
V			

رشد قدی در زمان بلوغ

- در دختران در اوایل بلوغ و قبل از منارک حداکثر رشد قدی وجود دارد. و پس از آن رشد قد آهسته و ناچیز می شود.
- پسران دو سال دیرتر از دختران به حداکثر رشد قدی می رسند.
- پسران در اوج رشد قدی ۲۸ سانتی متر و دختران ۲۵ سانتی متر به قدشان اضافه می شود.

افزایش هورمون ها در زمان بلوغ

- افزایش LH و FSH در هنگام خواب در اوایل بلوغ وجود دارد. البته میزان LH از FSH بیشتر است. در نظر داشته باشید که این هورمون ها بصورت ضربان دار ترشح می شوند و بصورت مداوم و یکنواخت نیستند.
- افزایش آندروژنهای غدد فوق کلیوی (دی هیدرو اپی آندروسترون و دی هیدرو اپی آندروسترون سولفات ۲ سال زودتر از LH و FSH ترشح شده و موجت ایجاد موهای زیر بغل و عانه یا همان آدرناک و پوبارک می شود.
- هورمون لپتین هم در شروع بلوغ مؤثر شناخته شده، البته تحقیقات در این زمینه ادامه دارد.

سوال

- ۱- در یک دختر ۱۶ ساله که صفات ثانویه جنسی وی کامل است، اما قاعدگی اتفاق نیفتاده کدام یک از اختلالات زیر مطرح است؟
- ۱- هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک
- ۲- آژنزی یا دیس ژنزی مولرین
- ۳- سندرم ترنر
- ۴- سندرم کالمن

سوال

• اگر در یک دختر ۱۲ ساله تمام نسج پستان برآمده باشد، موهای ضخیم و بلند و مجعد بر روی مونس پوبیس دیده شود وی در چه مرحله ای از مراحل تانر است؟

• ۱- I

• ۲- II

• ۳- III

• ۴- V

سوال

- ۳- در بلوغ دیررس دختران در چه صورتی انجام کاریوتایپ ضرورت دارد؟
- ۱- طبیعی بودن FSH پایه
- ۲- افزایش میزان FSH پایه
- ۳- تلارک بدون منارک تا سن ۱۴ سالگی
- ۴- آدرناک بدون منارک تا سن ۱۴ سالگی

توضیح پاسخ سوال 3

- در صورتی که میزان FSH پایه بالا باشد اما هنوز صفات ثانویه جنسی بروز نکرده باشد یا منارک اتفاق نیفتاده باشد هایپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک مطرح می شود که شایترین علت آن **دیسژنزی گنادی به خصوص ترنر** است که با انجام کاریوتایپ مشخص می شود.

بلوغ دیررس

- اگر تا ۱۳ سالگی صفات ثانویه جنسی شروع نشود یا تا سن ۱۵ سالگی منارک ایجاد نشود تأخیر بلوغ مطرح می شود.
- همچنین ۵ سال یا بیشتر از ۵ سال از شروع صفات ثانویه بگذرد ولی منارک ایجاد نشود تأخیر بلوغ یا بلوغ دیررس مطرح می شود.



علل بلوغ دیررس و زودرس

- بطور کلی شایعترین علل تأخیر بلوغ یا بلوغ زودرس سرشتی است و ناشی از اختلال یا بیماری نمی باشد.



علل بلوغ دیررس

- بلوغ دیررس در پسران شایعتر از دختران است.
- بیماری های مزمن مانند بیماری سلیاک، کرون، کم خونی داسی شکل و فیبروز سیستیک در تأخیر بلوغ نقش دارند.
- ناهنجاری های آناتومیک مانند انسداد در مسیر واژن و یا هرگونه ناهنجاریهای مجاری مولرین، پرده بکارت سوراخ نشده، هیپوگنادیسم هیپر و هیپوگنادوتروپیک، سندرم ترنر، موزائیسم (45X/46XY , 45X/46XX) و سندرم راکی تانسکی.

MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER (MRKH) SYNDROME IS A DISORDER THAT OCCURS IN FEMALES AND MAINLY AFFECTS THE REPRODUCTIVE SYSTEM. THIS CONDITION CAUSES THE VAGINA AND UTERUS TO BE UNDERDEVELOPED OR ABSENT, ALTHOUGH EXTERNAL GENITALIA ARE NORMAL. AFFECTED WOMEN USUALLY DO NOT HAVE MENSTRUAL PERIODS DUE TO THE ABSENT UTERUS. OFTEN, THE FIRST NOTICEABLE SIGN OF MRKH SYNDROME IS THAT MENSTRUATION DOES NOT BEGIN BY AGE 16 (PRIMARY AMENORRHEA). WOMEN WITH MRKH SYNDROME HAVE A FEMALE CHROMOSOME PATTERN (46,XX) AND NORMALLY FUNCTIONING OVARIES. THEY ALSO HAVE NORMAL BREAST AND PUBIC HAIR DEVELOPMENT. ALTHOUGH WOMEN WITH THIS CONDITION ARE USUALLY UNABLE TO CARRY A PREGNANCY, THEY MAY BE ABLE TO HAVE CHILDREN THROUGH ASSISTED REPRODUCTION.

هیپوگنادیسم هیپر و هیپوگنادوتروپیک

- در افرادی که صفات ثانویه آن ها در حد بلوغ رشد نیافته است باید سطوح FSH ، پرولاکتین و تیروئید بررسی گردد.
- اگر تأخیر بلوغ وجود دارد و سطح FSH بالاست باید فرد از نظر کروموزومی کاریوتایپ شود.
- MRI و سی تی اسکن هیپوتالاموس و هیپوفیز هم برای بررسی نئوپلاسم انجام گردد.
- سندرم کالمن: این سندرم شامل فقدان بویایی، هیپوگنادیسم و کوررنگی در مردان است.
- در زنان هم ممکن است ایجاد شود.
- سایر نقایص همراه سندرم کالمن شامل شکاف کام و لب، آتاکسی مخچه ای، کری عصبی، اختلالات تشنگی و آزادسازی وازوپرسین می باشند. گاهی با فرم شیرخوارگی اندام جنسی، ظاهر خواجه مانند و درجاتی از رشد و نمو پستان همراه هستند.
- سندرم پرادرویلی هم از عوامل تأخیر بلوغ است این سندرم با علائم چاقی، کوتاه قدی، هیپوگنادیسم، دست ها و پاها ی کوچک، عقب ماندگی ذهنی و هیپوتونی نوزادی مشخص می شود.

بلوغ غیر همزمان

- عدم حساسیت به آندروژن
- علائم:
- رشد پستان تا مرحله تانر III
- 46XY هستند.
- بیضه های دوطرفه دارند.
- واژن کور دارند.
- فاقد رحم و لوله های فالوپند.
- به ندرت بزرگی کلیتوریس و جوش خوردگی لیبواسکلتورال در زمان بلوغ وجود دارد.
- به دلیل پیشگیری از بدخیمی بیضه ها بعد از علائم بلوغ برداشته شوند و بعد از آن استروژن تجویز شود.
- این افراد افزایش تستوسترون، سطح طبیعی یا تا حدودی افزایش LH و سطح طبیعی FSH دارند.



سندرم ترنر

- ۱ مورد از هر ۲۵۰۰ مورد نوزاد مؤنث ترنر هستند. شایعترین اختلال کروموزومی منفرد در انسان است.
- اغلب جنین های مبتلا در اوایل حاملگی سقط می شوند. شایعترین علت سقط سه ماهه اول است.
- **درمان سندرم ترنر:**
- درمان با هورمون رشد را از ۲ تا ۸ سالگی شروع کنید و به صورت افزایش تدریجی به مدت ۷ سال ادامه یابد.
- افزایش قد را تا ۱۵۰ سانتی متر تا سن کمتر مساوی ۱۴ سال بصورت ۲ سانتی متر در سال ادامه دهیم.
- در دختران بالاتر از ۸ سال می توان اکساندرولون را که یک استروئید آنابولیک است را به درمان اضافه کرد.

شروع درمان با استروئید گنادی در سندرم ترنر

- ۱- پس از تکمیل درمان با هورمون رشد در زمان ۱۲ تا ۱۳ سالگی درمان با استروژن شروع شود.
- ۲- پروژستین دوره ای برای جلوگیری از هیپرپلازی اندومتر در نظر گرفته شود.
- ۳- استروژن به تدریج افزایش یابد تا به ۲ برابر مصرف در یائسگی برسد.
- ۴- مراقبت از فشار خون انجام شود.
- ۵- والدین را در جریان تغییرات روحی حین درمان قرار دهیم.
- افراد موزائیکسم ترنر ممکن است ظاهر بلوغ نرمال را داشته باشند و با استفاده از تخمک اهدایی بارور شوند. در این افراد در زمان بارداری مراقب دایسکشن آئورت باشیم.

بلوغ زودرس



بلوغ زودرس

- آغاز رشد و نمو بلوغی قبل از ۷ سالگی در دختران سفیدپوست و قبل از ۶ سالگی در دختران سیاهپوست توصیف می شود.
- بلوغ زودرس حقیقی با منشأ فعال شدن هیپوتالاموس-هیپوفیز است.
- بلوغ زودرس کاذب با تأثیر محیطی (بطور شایع نئوپلاسم ها) می باشد.
- بلوغ زودرس در دختران ۲۰ برابر شایعتر از پسران است.



علل بلوغ زودرس

- شایعترین علت بلوغ زودرس سرشتی یا آیدیوپاتیک است.
- گاهی بلوغ زودرس در اثر تومور، عفونت، ناهنجاری مادرزادی (هیدروسفالی، کرانیواستنوز، کیست های آراکنوئید و دیس پلازی سیتو اپتیک) یا آسیب تروماتیک اثر گذارنده روی هیپوتالاموس رخ می دهد.
- سندروم مک کن آلبرایت با سه علامت دیسپلازی فیبروزی استخوان، نقاط شیر قهوه ای نامنظم روی پوست و بلوغ زودرس غیر وابسته به GNRH می باشد که معمولاً در سن ۲ سالگی ایجاد می شود.

ارزیابی بلوغ زودرس

- اولین قدم اندازه گیری سطوح پایه گنادوتروپین است.
- اندازه گیری تیروئید، تستوسترون، استرادیول، بررسی پیک LH ، MRI و سی تی اسکن سیستم عصبی مرکزی انجام شود.



ارزیابی بلوغ زودرس

- اندازه گیری گنادوتروپین اولین اقدام است.
- بررسی کم کاری تیروئید.
- سطوح بالای LH چک شود. چون به دلیل شباهت با HCG ممکن است یک نئوپلاسم مطرح باشد.
- در موارد بلوغ هم جنس سطوح گنادوتروپین ها ممکن است پایین یا نرمال باشد. پس استرادیول چک شود.
- در موارد بلوغ غیر همجنس آندروژنها چک شود.
- افزایش سطوح استروژن مطرح کننده یک نئوپلاسم با منشاء تخمدانی است.
- افزایش سطوح تستوسترون مطرح کننده یک نئوپلاسم با منشاء تخمدانی یا غده فوق کلیوی است.
- در صورت تطابق افزایش استروژن و علائم بلوغ باید MRI یا CT شود.
- در بلوغ زودرس سن استخوانی چک شود.
- تست تحریکی GnRH برای تأیید بلوغ زودرس مرکزی انجام شود. در صورت میزان LH بالاتر از ۱۵ نشاندهنده بلوغ زودرس وابسته به گنادوتروپین است.

تلارک زودرس

- بزرگ شدن یک طرفه یا دو طرفه پستان بدون علائم دیگر بلوغ.
- هیچ تکامل نیپل یا آرئول وجود ندارد. تا ۲ سالگی و بندرت پس از ۴ سالگی رخ می دهد. این حالت به علت حساسیت بیش از حد پستان به استروژن ناچیز یا افزایش استرادیول کیست های فولیکولی است.
- خود به خود محدود شونده است. اطمینان بخشی کافی است.
- بندرت تلارک زودرس منجر به گنادارک می شود. برای تشخیص، بهترین کار سونوگرافی اندازه رحم است.



آدرنارک زودرس

- آدرنارک یا پوبارک زودرس می تواند در اثر افزایش حساسیت به سطوح پایین آندروژن ها باشد.
- اگر رشد پستان مشاهده نشود این حالت خوشخیم و بدون مشکل است.
- دختران با آدرناک زودرس در معرض PCO، هیپرانسولینمی، هیپرلیپیدمی و آکانتوز نیگریکانس در جوانی و بزرگسالی هستند.



آکانتوز نیگریکانس

آکانتوز نیگریکانس باعث ضخیم شدن پوست یا تیرگی در سایر نواحی بدن مانند گردن و کشاله ران می شود.



منارک زودرس منفرد

- منارک زودرس منفرد خونریزی واژینال در سن ۱ تا ۹ سالگی در غیاب سایر علائم بلوغ است.
- این اتفاق ممکن است ۱ تا ۶ سال رخ دهد و خودبه خود متوقف شود.
- خونریزی محدود به چند روز است.
- اکثر موارد با تکامل بلوغی طبیعی و باروری طبیعی همراه است.
- **تشخیص های افتراقی:** اجسام خارجی واژن، تروما، سوءاستفاده جنسی، عفونت واژینال، نئوپلاسم ها همانند رابدومیوسارکوم ها، سندرم مک کون آلبرایت و هیپوتیروئیدی اولیه.



بلوغ زودرس مرکزی (حقیقی)

- GNRH بطور زودرس منجر به تحریک افزایش گنادوتروپین می شود. معمولاً سرشتی یا آیدیوپاتیک است.
- **علل دیگر:** تومور، عفونت، ناهنجاری مادرزادی، آسیب تروماتیک اثر گذارنده روی هیپوتالاموس
- ناهنجاری ها: هیدروسفالی، کرانیوسینوستوز، کیستهای آراکنوئیدی، دیس پلازی سیتوپاتیک، هارماتوم هیپوتالاموس (قبل از ۳ سالگی)



بلوغ زودرس محیطی

- بلوغ زودرس محیطی مستقل از GNRH است. استروژن تخمدانی یا آندروژن تخمدانی، فوق کلیوی و نئوپلاسم علت هستند.
- کیستهای تخمدانی فانکشنال کوچک به طور معمول بصورت بی علامت در کودکان شایعند و منجر به بلوغ زودرس محیطی می شوند، تومورهای سلول گرانولوزا-تکا بیشترین علتند.
- **سندروم مک کن آلبرایت** با سه علامت دیسپلازی فیبروزی استخوان، نقاط شیر قهوه ای نامنظم روی پوست و بلوغ زودرس غیر وابسته به GNRH می باشد که معمولاً در سن ۲ سالگی ایجاد می شود.
- این بیماری از علل کلاسیک بلوغ زودرس محیطی بوده و می تواند باعث القای فعالیت هیپوفیز، تیروئید و آدرنال شود. در بلوغ زودرس با سندرم مک کون آلبرایت غدد بدن به طور خودکار فعال می شوند و این حالت یک بیماری ژنتیکی ناشی از موتاسیون فعال کننده روی ژن G-PROTEIN است.
- درمان سندروم مک کن آلبرایت درمان قطعی نیست.
- تنها عوارض ایجاد شده را کنترل و درمان باید کرد.
- از مهارکننده های آروماتاز هم به عنوان کنترل کننده استفاده می شود.



- **هیپوتیروئیدی اولیه:** تنها علت بلوغ زودرس است که با سن استخوانی تأخیری همراهی دارد.

- **بلوغ زودرس غیر همجنس:** همیشه به علت عوامل محیطی است. بیشتر به علت هیپر پلازی غده فوق کلیوی است.

- نقص های ۳ آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز، ۱۱ بتا هیدروکسیلاز و ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز باعث بلوغ زودرس غیر هم جنس و حتی ویریلیزاسیون در رحم می شوند.

سوال

• ۴- دختری ۱۰ ساله با قد کوتاه و سن استخوانی ۸ ساله، همه علائم بلوغ از جمله تلارک، پوبارک و منارک را دارد محتمل ترین تشخیص کدام است؟

- ۱- تومور تخمدانی
- ۲- هیپوتیروئیدی اولیه
- ۳- تومور آدرنال
- ۴- سندرم مک کان - آلبرایت

سوال

- ۵- در مراحل بلوغ اگر پوبارک قبل از تلارک ظاهر شود چه اقدامی باید صورت گیرد؟
- ۱- تجویز هورمون رشد برای افزایش رشد قدی
- ۲- این وضعیت طبیعی است و نیاز به اقدام خاصی نیست
- ۳- هورمون های هیپوفیز و تخمدان باید چک شود
- تجویز هورمون GNRH

در پناه خدا شاد و سلامت باشید.

