بسم الله الرحمن الرحيم

شبكة المعلومـــــات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

﴿ قـــسـم ﴾

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها
علي هذه الأفلام قد اعدت دون آية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأفلام بعيداً عن الغبار

في درجة حرارة من 15 – 20 مئوية ورطوبة نسبية من 20-40 %

To be kept away from dust in dry cool place of
15 – 25c and relative humidity 20-40 %

بعض الوثائق الأصلية تالفة

بالرسالة صفحات

لم ترد بالأصـــل

جامعة دمشق
كلية الطب البشري

انقطاع الطمث

دراسة أعدت لنيل شهادة الماجستير
في الأمراض الداخلية

إعداد
د. رشا وردي

إشراف
المدرسة الدكتورة نجات صنيج

رئاسة الأستاذ الدكتور
عدنان الصباغ

B
9109

إلـــى أهلي ومن أحب

مخطط البحث

الدراسة النظرية :

- المقدمة .
- التمايز الجنسي الطبيعي الأنثوي في الحياة الجنينية.
- تطور المبيض .
- المبيض الناضج.
- الدورة الطمثية الطبيعية وضبط عملية الإباضة.
- التبدلات الدورية في الأعضاء الهدفية للسبيل التكاثري خلال الدورة الطمثية.
- آليات التلقيم الراجع التي تتحكم بالإباضة .
- البلوغ :
  - المستويات الهرمونية أثناء البلوغ .
  - مراحل تطور الثدي .
  - مراحل نمو أشعار العانة.
- اضطرابات الدورة الطمثية.
- انقطاع الطمث :
  - تعريف .
  - أسباب وعلاج .
  - تقييم انقطاع الطمث .

الدراسة العملية :

- هدف الدراسة.
- العينة وطريقة الدراسة.
- النتائج.
- مقارنة مع الدراسة المحلية.
- مقارنة مع الدراسات العالمية.
- الخلاصة والمناقشة.
- التوصيات.
- المراجع.

المقدمة

يعتبر المبيضان مصدر البويضات والهرمونات التي تنظم حياة الأنثى الجنسية، وتخضع هاتان الوظيفتان (تكوين البويضات والهرمونات) لمراقبة دقيقة عبر تلقيم راجع معقد عن طريق المحور الوطائي النخامي.

إن النمو السريع لجريب مفرد سيتطور لاحقاً ليصبح مسيطراً ويحرر البويضة، يخضع لتنظيم دقيق من المبيض ذاته.

تؤثر الاستروجينات /وهي الهرمونات الأساسية المفرزة من المبيض/ على نمو وتطور الرحم، ونفيري فالوب والمهبل كما تؤثر على ظهور الصفات الجنسية.

قد تؤدي الاضطرابات التي تصيب المبيضين إلى عدم انتظام الدورة الطمثية وإفراز الاندروجين وقد تسبب العقم.

التمايز الجنسي الطبيعي الأنثوي في الحياة الجنينية:

إن تحديد الجنس وتمايزه هو عمليات متتابعة تتضمن تحديد الجنس الصبغي في البيضة الملقحة عند الإلقاح، وتحديد جنس الأقناد وتنظيم تطور الأعضاء التناسلية.

تنتظم هذه العمليات بما لا يقل عن ٣٠ مورثة مختلفة تتوضع على الصبغي الجسمي أو الجنسي وتعمل عبر آليات مختلفة تتدخل فيها عوامل منظمة عديدة كالستيروئيدات القندية والهرمونات الببتيدية ومستقبلات النسج.

يمتلك الجنين الذكر أو الأنثى قنداً جنينياً غير متميز لديه ميل وراثي للتأنث هذا إلا إذا حدث تدخل فعال من قبل عوامل التذكير.

يتطور القند الجنيني غير المتميز إلى مبيض في حال غياب العامل المنظم الخصوي الذي يتحكم به الصبغي Y ووجود هذا العامل يجعل القند يتحول إلى خصية.

كما أن الأعضاء التناسلية تتمايز نحو الشكل الأنثوي في حال غياب الخصية الجنينية سواء كان المبيض موجوداً أم لا، وعندما يكون الإفراز الخصوي موجوداً يكون التمايز ذكر ياً بالرغم من وجود تراكيز عالية من الاستروجين والبروجسترون في الدوران.

الصبغي X:

إن وظائف الصبغي X أكثر تعقيداً من وظائف الصبغي Y، إذ تملك المورثات الموجودة عليه تأثيراً هاماً على تحديد الجنس عند الذكر والأنثى وعلى تمايز الأعضاء الجنسية في الذكر

والأنثى، بالإضافة إلى ذلك يوجد أكثر من ١٣٠ موضعاً مورثياً متوضعاً على الصبغي X ليس على علاقة بالتطور الجنسي.

إن وجود الصبغيات X ضروري للتمايز الطبيعي للمبيض ونضوج الجريبات لذلك نرى أقناداً خيطية ثنائية الجانب عند الأشخاص الذين لديهم صيغة ٤٥ X، وقد أكدت دراسة المرضى الذين لديهم حذف جزئي للصبغي X أن كلا الذراعين القصير والطويل من هذا الصبغي تشتركان في عملية نضج وتمايز المبيض.

إن الذراع الطويل للصبغي X هو مكمن لعدد كبير من المورثات المسؤولة عن التنوع الواسع لخلات الأمراض المرتبطة بالجنس وهو يوجد في المنطقة نظيرة المركز على هذا الذراع الذي يفترض أنه مسؤول عن تعطيل الصبغي X ، والذي يلتف حوله الصبغي X ليشكل جسيم بارو وبذلك يتعطل هذا الصبغي.

لقد أدت هذه الملاحظات وكذلك دراسة المورثات إلى القول بأنه في حال وجود صبغيان X في خلية، يكون واحد منها فقط فعالاً مورثياً والصبغي الآخر الذي مازال يحتفظ بخصائصه المورثية معطلاً مورثياً وهو ما يدعى بالكروماتين X أو جسيم بارو. تحتاج الخلايا المنتشة عند الأنثى كلا الصبغيين X الفعالين حتى تعطى بيضة طبيعية، بينما يجب أن يكون الصبغي X في الخلايا المنتشة عند الذكر معطلاً قبل الانقسام حتى يحدث إنتاج طبيعي للنطاف.

(Reproductive Embryology) تطور المضغة التناسلي:

في مرحلة باكرة من تكون الفرد تكون اقناد كلا الجنسيين غير متمايزة وذات قدرة كامنة للتحول المزدوج.

يمكن ملاحظة وجود خلايا انتاشية بدئية في الأسبوع الرابع من الحياة الجنينية ضمن الأدمة الباطنة لجدار الكيس المحي إلى جوار منشأ اللفائفي. في الأسبوع الخامس تهاجر هذه الخلايا الانتاشية بحركة أميبية على طول المساريقا الظهرية للمعي الخلفي إلى الحواف القندية.

خلال الأسبوع السادس تهاجر الخلايا الانتاشية إلى الميزانشيم لتتحد مع بعضها ضمن الحبال الجنسية البدئية.

يبدأ التطور باتجاه الانشطار في الأيام الأربعين بعد الحمل.

عند الذكور: يعتمد تمايز الأقنية القندية على مادتين على الأقل تفرزان من قبل الخصيتين الطفليتين.

الأولى هي testesterone(T) الذي ينتج من قبل خلايا لايدغ، وهو الهرمون الذي يخفر أقنية وولف على النمو والتطور باتجاه تشكيل البربخ والأوعية المنوية والأسهر.

الثانية هي الهرمون المضاد المولر (AMH) وهو غليكوبروتين ينتج من قبل خلايا سيرتولي وهو يعمل موضعياً ليؤمن تراجعاً شبه تام لأقنية موللر.

وقد أكدت الدراسات الحديثة وجود تشابه بنيوي بين AMH وعامل النمو المحول نمط β (TGF- β) وبين الأنهيبين المبيضي.

يتحول التستوسترون المفرز من قبل خصية الجنين إلى DHT بواسطة α5 ريدوكتاز (وهو أنزيم موجود في الأعضاء التناسلية البدئية).

يؤثر DHT موضعياً ويحرض تمايز حشفة القضيب والأجسام الكهفية اعتباراً من الحدبة التناسلية.

كما يحرض تشكل الجسم الإسفنجي (الذي يحيط بالإحليل القضيبي) اعتباراً من الثنية الأحليلية، كما يتشكل الصفن من تضخم الصفن الشفري Labioscrotal.

كذلك يحث DHT تشكل البروستات وغدة كوبر Cowper's

- في حال غياب التستوسترون و DHT و AMH تتراجع أقنية وولف، وتتطور أقنية موللر لتشكل الرحم وأنبوبي فاللوب والقسم العلوي من المهبل، كما تتطور الأعضاء التناسلية الخارجية بنمط أنثوي.

تشكل الحدبة التناسلية لاحقاً البظر، كما تشكل الثنيات الإحليلية الشفرين الصغيرين.

- يشكل الجيب البولي التناسلي لاحقاً الثلثين السفلين من المهبل وغدد بارتولان وسكين.

يحدث هذا التطور عند الأجنة ذات الصيغة الصبغية 46 XX وعند الأجنة الطواشية ذات الصيغة 46XY.

يحدث التطور نحو الشكل الأنثوي أيضاً في حال غياب الصبغي Y وهذا لا يحدث فقط في حال وجود 46 XX ولكن أيضاً في حال وجود 45X.

تطور المبيض :

١ - في المرحلة الجنينية:

يمكن للخلايا التناسلية مزدوجة القدرة أن تتمايز نحو خصية أو مبيض عند الجنس البشري بحلول اليوم ٣٠ من التلقيح، ويمكن للمبيض أن يتمايز نسجياً بعد اليوم ٧٠ تقريباً.

يتكون المبيض من ٣ خلايا أساسية:

١ – خلايا ظهارة الجوف العام التي تشتق من الحافة التناسلية وتتطور لاحقاً إلى خلايا محبة.

٢ – خلايا الطبقة الميزانشيمية للحافة التناسلية التي تؤدي لزيادة السدى المبيضي.

٣ – الخلايا الانتاشية البدئية التي تنشأ من بطانة الجوف المحي وتهاجر عبر الحافة التناسلية قبل أن تتمايز لتشكل البويضة.

– خلال الأسبوع الثالث من الحمل يمكن للخلايا الانتاشية البدئية أن تتمايز ضمن الجوف المحي عند النهاية الذيلية للمبيض.

تكون الخلايا الانتاشية الأنثوية الموضعة على الصبغي X غير فعالة خلال هجرتها إلى الحافة التناسلية.

إن غياب تفعيل الصبغي X كما ذكر من قبل (lyon) يمنع ظهور أكثر من صبغي X واحد ضمن مجموعة خلوية معينة.

ماتزال الآلية التي تحرض وتوجه الحركة الأميبية للخلايا البدئية نحو الحافة التناسلية غير مفهومة بشكل كاف، وقد تم التعرف على fibronectein كمحرض لحركة الخلايا البدائية في الزجاج كما أنه يمكن لعوامل الجذب الكيماوي المفرزة من قبل الأقناد البدئية أن تلعب دوراً في تنظيم عملية الهجرة.

خلال عملية الهجرة يزداد عدد الخلايا الانتاشية بالتضاعف، ففي مضغة الإنسان يظهر في الأسبوع الخامس ٧٠٠ – ١٣٠٠ خلية انتاشية، وفي الأسبوع الثالث تظهر ٦٠٠،٠٠٠ خلية في المبيض المتطور.

– باكراً خلال تطور الجنين يكون المبيض بجوار الكلية الجنينية المتوسطة التي تؤثر على التمايز القندي كما أنها ضرورية من أجل إ كمال تطور المبيض عند الثدييات.

من الناحية النسيجية لا يكون المبيض متمايزاً حتى الأسبوع ١٠ – ١١ من الحياة الجنينية تقريباً بينما تكون الخصية الجنينية متمايزة حوالي الأسبوع السابع.

بعد أن تصل الخلايا البدئية إلى المبيض الجنيني تتابع تضاعفها عبر انقسام خيطي وتصل إلى الرقم الأعظمي وهو ٦ – ٧ مليون بويضة بدئية oogonin في حوالي الأسبوع ٢٠ من الحمل.

ثم لاحقاً يتناقص عدد الخلايا الانتاشية بحيث يبقى منها فقط مليون خلية عند الولادة. وتظل ٤٠٠،٠٠٠ خلية عند بدء الطمث ويبقى القليل منها بعد سن اليأس.

يحتاج تطور المبيض الطبيعي لوجود عدد ٢ من الكروموزم X. عند الأشخاص ذوي الصيغة الصبغية 45 X يحدث التطور المبيضي وتظهر الخلايا الانتاشية ضمن الأقناد لكن تطور الجريبات يكون غير كامل وتتسارع عملية الالتحام بحيث أنه لا يبقى عند الولادة إلا ثلم خيطي ليفي هو المبيض.

- عند الإنسان يتم غزو المبيض بواسطة خلايا الكلية المتوسطة الجنينية التي تشكل لاحقاً اللب، وتدفع الخلايا الانتاشية لتشكل المحيط أو قشرة المبيض.

تتابع عملية تولد البيضة oogonia بحيث تخضع لانقسام منصفي حتى تتشكل لاحقاً الخلايا البيضية البدئية وهذا يحدث عادة في وقت مبكر من الأسابيع ٨ - ١٢ الأولى من الحمل، تبدأ الخلايا البيضية البدئية primary oocytes بعملية الانقسام المنصفي، لكن هذه الأخيرة تتوقف في مرحلة diplotone، أو في مرحلة الراحة من الانقسام المنصفي الأول، بحيث تظل هذه الخلايا حتى البلوغ، ومع بداية الإباضة يتكامل الانقسام الأولي.

- تبدأ عملية الانقسام المنصفي الثاني بعد الإباضة وتتكامل بعد الإلقاح.

يتم تنظيم عملية الانقسام المنصفي عبر عوامل غدية تفرز موضعياً من المبيض، ثم يتم تحريضها لاحقاً عبر جزئ صغير (2Kd >) يسمى المادة المحرضة للانقسام المنصفي.

بعد أن تتوقف الخلايا البيضية البدئية في مرحلة diplotone تصبح محاطة بطبقة من الخلايا الحبيبية البدئية تشكل مع بعضها الجريب البدئي الذي يتوضع في القسم الداخلي من القشر بجوار اللب، في حوالي الأسبوع ٢٠ من الحياة الجنينية يبدأ الجريب بالنمو بتأثير Gonadotropins (موجهات القند) وفي الشهر السابع من الحمل يصل الجريب إلى مرحلة الغار.

في الأسبوع الثامن من الحمل يكون المبيض قادراً على إنتاج الاستروجين اعتباراً من الأندروجين، لكنه يفرز كميات قليلة فقط من السيترونيدات. خلال تطور الحياة الجنينية الطبيعية عند الأنثى تتشكل قناة وولف كنتيجة لنقص موضعي في إنتاج الاندروجين، يبدأ تشكل قناة وولف مباشرة بعد تمايز الاقناد لكن لا يكتمل حتى بداية الثلث الثالث من الحمل.

تشكل قناة موللر أنبوبي فالوب والرحم والثلث العلوي من المهبل، في حوالي الأسبوع العاشر يتم تمايز الرحم بحيث يصبح مكوناً من جسم في الأعلى وعنق في الأسفل، رغم أن العنق والجسم يكونان بذات الطول أولاً، يصبح طول العنق عند الولادة معادلاً لثلثي طول الجسم فقط. ولا يعتمد تطور قناة موللر على إفراز الهرمونات أو على الاقناد فقد تم إثبات أن التطور الطبيعي لها عند الأجنة يكون طبيعياً حتى دون وجود الاقناد.

٢- المبيض في الطفولة وقبل البلوغ:

يزداد وزن المبيض الوسطي من حوالي ٢٥٠ ملغ بعد الولادة إلى ٤٠٠ ملغ عند بدء الطمث. تكون الزيادة في وزن وحجم المبيض محدثة بزيادة كمية اللب وحجم الجريبات وعددها، النضج الأخير لجريبات المبيض عند البلوغ يحدث كاستجابة لزيادة مستويات LH و FSH.

عند الولادة:

ترتفع مستويات موجهات القند بسبب النقص في الاستروجين والبروجسترون المحدث بانفصال المشيمة. يسيطر ارتفاع مستويات موجهات القند خلال الأشهر الأولى من الحياة لينقص لاحقاً لمستويات أقل بحلول السنة الأولى وحتى الثالثة.

يعتقد أن انخفاض مستوى موجهات القند خلال سنوات الطفولة ناجم عن الحساسية الشديدة لمحور الوطاء النخامى الذي يظل مثبطاً رغم المستويات المنخفضة بشدة من الستيروئيدات القندية الدورانية.

الهرمونان الأساسيان اللذان ينظمان تطور الجريبات هما FSH و LH، خلال الثلث الثاني من التطور الجنيني ترتفع مستويات موجهات القند لحدود مماثلة لها في سن اليأس. وقد تكون الذروة في مستويات موجهات القند مسؤولة عن تحريض حدوث ذرة في تضاعف الخلايا البيضية.

في نهاية الثلث الثاني من الحمل يصبح المحور الوطائي النخامي وظيفياً وحساساً للتقليم الراجع السلبي عبر الهرمونات الستيروئيدية وبشكل خاص الاستروجين والبروجسترون المنتجة من المشيمة. تتناقص مستويات موجهات القند الدورانية تدريجياً لتصبح مستوياتها غير مقاسة تقريباً عند الولادة.

يحدث عند الولدان وبشكل مرافق للنقص في مستويات الاستروجين والبروجسترون المحدث بانفصال المشيمة ارتفاع عكسي في إفراز موجهات القند خلال الأشهر الأولى القليلة بعد الولادة.

مع اقتراب سن البلوغ تنقص حساسية الاقناد مما يؤدي لحدوث زيادة في إفراز FSH و LH والذي قد تكون ثانوياً للزيادة النوبية أو النبضية في LHRH عن طريق الوطاء.

تؤدي الزيادة في إفراز الاستروجين لحدوث تلقيم راجع إيجابي يحرض تسارع التحرر النبضي لـ LH وفي النهاية حدوث الإباضة والحيض وذلك بعد أن تصل تراكيز موجهات القند في البلازما للقيم التي تصلها عند البالغين والتي تكون فيها قيم الليل والنهار متماثلة.

٣- بعد سن اليأس:

ترتفع مستويات موجهات القند لتستقر خلال فترة تمتد من ٥ - ١٠ سنوات هي فترة الصفحة، وتظل هذه القيم ثابتة تقريباً حتى العقد الثامن إلى التاسع لتنقص لاحقاً.

رغم أن وظيفة المبيض يتم تنظيمها من قبل LH و FSH فإنه يكون أيضاً مصدراً للببتيدات وعوامل النمو التي تلعب دوراً في تنظيم وظيفته.

٤- عند البلوغ:

تنخفض حساسية المراكز الوطائية النخامية للستروئيدات الدورانية ويزداد تحرر LHRH المحرض من قبل الوطاء.

كما يزداد إفراز موجهات القند من قبل النخامى ويزداد الاستروجين المبيضي.

كما تبدأ التبدلات في الغدة النخامية كنتيجة لهذه التغيرات.

تبدأ بعمر ١٠ - ١١ سنة الصفات الجنسية الثانوية بالظهور عند الفتيات حيث يظهر أولاً الثدي، يتلوه ظهور أشعار العانة ولاحقاً تقطور أشعار الإبط، وأخيراً ظهور الدورة الطمثية.

يتم التحكم بظهور أشعار الإبط والعانة عن طريق الاندروجينات الكظرية (وهذه الاندروجينات تبدأ بالارتفاع بعمر ٦-٨ سنوات وسطياً). الزمن الوسطي بين بدء بروز الثدي وبدء الحيض هو سنتين.

خلال السنوات الأولى القليلة بعد بدء ظهور الحيض تكون الدورة الطمثية غير منتظمة بسبب اللإباضة.

يكون سن بدء الطمث متبايناً وهو يتأثر عادة بالعوامل الاقتصادية والاجتماعية والوراثية وبالصحة العامة.

لقد تناقص العمر الوسطي لبدء الطمث في الولايات المتحدة الأمريكية بسرعة ٣ - ٤ أشهر لكل عقد خلال ١٠٠ سنة الأخيرة وهو حالياً يقدر بـ ١٣ سنة تقريباً ويعزى هذا التبدل إلى التطور في التغذية.

يترافق وزن الجسم حول ٤٨ كغ وبعض العوامل المترافقة مع الوزن وكمية الماء في الجسم والدسم في الجسم مع تطور نقص حساسية الوطاء للتقليم الراجع من قبل الستيروئيدات الذي يؤدي لزيادة إفراز موجهات القند وأخيراً ظهور الحيض (الطمث).

يبدأ ظهور الطمث عند الفتيات البدينات بشكل أكبر من ظهوره عند الفتيات ذوات الوزن الطبيعي وعلى العكس يمكن لرقص الباليه وممارسة الرياضة وسوء التغذية والأمراض المزمنة المدنفة أن تؤخر بدء الطمث.