

## نکاتی جدید درباره لب قدامی هیپوفیز (اندوهیپوفیز)

این قسمت هیپوفیز دارای ترشحات هورمونی مختلفه ایست که ماده پروتئینی یا پلی پپتیدی بوده در روی غدد مختلفه از قبیل تیروئید و غده‌های فوق کلیوی و بیضه و تخمدان اثر کرده و از طرف دیگر هورمونهای این اعضاء اثر سماعت کننده‌ای در روی هیپوفیز دارند این هورمونها عبارتند از هورمون محرک تیروئید TSH و ادرنو کورتیکو تروپیک هورمون A.C.T.H و فولیکول استیمولیتینگ هورمون FSH و انترستیمیل سل استیمولیتینگ هورمون ICSH (یا LH) لوتئینایزینگ هورمون (هورمون) و لوتوتروپیک هورمون ( پرولاکتین) و هورمون رشد و نمو (STH) و ملانوتروپیک هورمون (MSH) بطوریکه هرچه مقدار کورتیزول زیادتر باشد (هورمون غدد فوق کلیوی) ACTH کمتر خواهد بود در تحت بعضی شرایط مثلاً ادنوم خود ساختار هیپوفیز این اثر سماعت کننده از بین می‌رود چنانکه در سندرم کوشینگ که بعلا ادنوم کرسوفوب یا بازوفیل باشد ACTH بالا است با وجودیکه کورتیزول زیاد است آزارهای هیپوفیز سبب کمی ترشح اندوهیپوفیز شده و در نتیجه غدد مربوطه دچار کم کاری میشوند. باید دانست که نوروهورمونهای تنظیم کننده در شرایط مختلفه بوسیله هیپوتالاموس ترشح شده (نوع آنها تاکنون معلوم نشده است) و از راه هیپوتالاموس هیپوفیزال و برجستگی وسطی بطرف ساق رفته و بوسیله آورده پورتال بسلولهای ترشعی اندوهیپوفیز میرسد.

### بافت شناسی اندوهیپوفیز

تاکنون بارنگ آمیزی باهماتو کسلین انوزین و انوزین و بلودومیتیل فقط سه نوع سلول اسیدوفیل و بازوفیل و کرسوفوب برای اندوهیپوفیز قائل بودند ولی بارنگ آمیزی جدید انواع بسیار زیادتری از سلولها را میتوان تشخیص داد. باشواهد بالینی و تجارب بافت شناسی با طرز جدید رنگ آمیزی بنظر میرسد که هر سلولی مولد هورمون بخصوصی است و گرانولاسیون سلول دلیل بر فعالیت آن نمیشود. رنگ آمیزی بخصوص اندوهیپوفیز بوسیله اسیدپریودیک (PAS)

بسیار مورد توجه قرار گرفته (اواسط . ۱۹۴) است این طریقه برای رنگ نمودن هیدروکربن درانساج ثابت بوده ولی بعداً برای رنگ سایر مواد شبیه آن هم بکار رفته است. این رنگ آمیزی برای تمیز سلولهای که سوکوپروتئینی هستند (گلی کوپروتئینی مانند FSH و LH و TSH) از آنهاستیکه پروتئینی بوده و هیدروکربن ندارند مثل STH و پرولاکتین و ACTH و MSH مصرف میشود با PAS بازوفیلها و بعضی از کروموفوبها قرمز شده و گرانولاسیونهای اسیدوفیل برنگ زرد نارنجی درسیآیند (بارنگ آمیزی مجدد با ارانز G) از آنجائیکه سد نوع سوکوپروتئین مشخص شده روش های دیگری را برای تشخیص افتراقی سلولهای که PAS مثبت اند بکار میبرند برای این مقصود روش آهن دیالیزه استعمال میشود باین ترتیب سلولهای که با PAS و آهن دیالیزه رنگ شده اند (سلولهای بنفش دلنا) از آنهاستیکه فقط با PAS رنگ شده اند (سلولهای قرمز بتا) متمایز میگردند. اخیراً دونوع سلولهای دلنا بوسیله روش PAS و آهن معلوم شده است.

سلولهای دلنا ۲ که با PAS رنگ قرمز گرفته یعنی شبیه سلولهای بتا بوده ولی از لحاظ شکل شبیه دلنا ۱ بوده یعنی بیضوی اند. و سلولهای دلنا ۱ که شبیه سلولهای دلنای اصلی اند و با PAS بنفش میشوند.

آخرین تغییر در رنگ آمیزی سلولهای هیپوفیز انسانی ترکیب الدئید تیونین با اسید پرئودیک Schiff (AT-PAS) میباشد با این روش سلولهای جدید دیگری پیدا شده است اکنون بر حسب شکل و رنگ سلولها دونوع سلول بتا یعنی بتا ۱ و بتا ۲ و دونوع سلول دلنا یعنی دلنا ۱ و بتا ۲ میتوان تشخیص داد.

سلولهای بتا ۱ و دلنا ۲ با PAS رنگ شده ولی بالدئید تیونین رنگ نمیشوند لذا برنگ قرمز درسیآیند سلولهای بتا ۲ و دلنا ۱ بوسیله PAS والدئید تیونین رنگ شده و لذا آبی بنفش میشوند سلولهای آلفا یا اسیدوفیل با ارانز G رنگ شده و با سایر رنگهارنگ نگرفته لذا مشخصات سلولهای اسیدوفیل اولیه را داراست برای کروموفوبها از همان ابتداء دونوع سلول شناخته شده یکنوع آن سلول ساقه ای شکل یا سلول مادر که بسیار گرانوله بوده و سلول کوچکی است که میتوپلاسم بسیار کمی دارد.

نوع دیگر سلول کروموفوب سلول بزرگتری است با میتوپلاسم خیلی زیاد تر و گرانولاسیون کم که رنگ را کمتر میگیرد.

بارنگ آهن و PAS این کروموفوبهای بزرگتر گرانولاسیون مختصری داشته ولی خیلی از سلولهای آلفا و بتا و دلنا شفافتر بوده و آنرا سلول گاما نامیده اند تا از سایر سلولهای کروموفوب

مانند سلولهای کوچک Primordial یا Resting Chromophobe هاشخص گردند. باطریقه الکتیو تیونین یکنوع سلولهای بتا ۴ دیده میشود که شبیه سایر سلولهای بتا است ولی گرانولاسیون کمی دارد این سلولها بیشتر درمرض ادیسون ویا درمواردیکه استرس حاد موجود بوده وترشح سریع ACTH درکارباشد دیده میشود. درحال حاضرکروسوفوب فقط بسلولهای Primordiale اولیه اطلاق میشود لذا بارنگ - آسیری جدید تعداد بسیار کمتری از سلولها کروسوفوب خوانده میشود (نسبت به رنگ آسیری قدیم).

### گرانولاسیون سلولها

ابتدا معتقد بودند که هر قدر سلول فعالیت بیشتری داشته باشد دارای گرانولاسیون بیشتری است ولی امروزه معلوم شده که تعداد گرانولاسیونها بستگی بمقدار تولیدی ومقدار خروج هورمون دارد لذا یک سلول فعال که بمقدار زیادی هورمون تولید کرده وازطرف دیگر بمقدار زیادی هورمون خارج مینماید ممکن است کاملاً دگرانوله باشد مثال آن میکسدم اولیه است که درآن هیپوفیز بمقدار زیادی TSH ترشح میکند. ممکنست بمقدار زیادی سلولهای بتا ۴ داشته باشد که گرانولاسیون مختصری دارند درحالیکه سایر سلولهای ۴ همسایه از لحاظ شدت گرانولاسیون دارای درجات مختلفی هستند بطوریکه سلولهای بدون گرانولاسیون را در قدیم سلولهای غیرفعال کروسوفوب میدانستند. مثال دیگر تومر کروسوفوب هیپوفیز است که گاهی با کوشینگ یا زمانی بطوراستثناء با اکرومگالی توأم میباشد. این سلولهای تومری دارای گرانول نیستند و حال آنکه بمقدار بسیار زیادی هورمون ترشح میکنند.

دلایل بالینی برای تعیین هورمون سلولهای مختلفه بترتیب زیر خلاصه میشود. توأم بودن اکرومگالی وگلاکتوره با اذنوم اسیدوفیل نشانه آست که STH وپرولاکتین از اسیدوفیلها تراوش میشود.

سلولهای (بتا ۱) تنها سلولهایی هستند که تغییرات هیالینی Crookes را پیدا میکنند واغلب در تراوش زیاد وطولانی کورتیزول دیده میشود چون کورتیزول مانع ترشح ACTH میشود لذا تغییرات کروکس سلولهایی را که ACTH ترشح میکنند از بین میبرد. هورمون ترشح ملانوسیت MSH از لحاظ شیمیائی بسیار شبیه ACTH بوده وممکن است از سلولهای بتا ۱ که در قسمت انترمدیا وجود دارد ترشح بشود این قسمت برای بدست آوردن عصاره MSH بسیار مناسب است.

سلولهای بتا<sub>۲</sub> در سیکل دم اولیه بسیار حجیم و پرپرشت هستند و لهذا بنظر میرسد مولد TSH باشند. سلولهای دلتا<sub>۱</sub> در هیپوفیز بچه های کمتر از ده سال و یا در سه ماهه اول آبتنی دیده نمیشود و بنا بر این باید سازنده یکی از گونادوتروپین ها باشد. این سلولهای دلتا<sub>۱</sub> نسبت به فشار توسرها بسیار حساس اند و تعداد آنها در امراض مزمن خیلی کم میشود و فکر میکنند که بیشتر LH میسازند تا FSH. ولی این نکته هنوز روشن نشده است. سلولهای دلتا<sub>۲</sub> مثل سلولهای دلتا<sub>۱</sub> حساس نبوده و ممکنست سازنده FSH باشند سلولهای شبیه به دلتا<sub>۲</sub> در هیپوفیز rat ها دیده شده ولی در این دسته از حیوانات نیز هنوز تراوش LH و FSH بوسیله این سلولها هنوز واضح نشده است.

### هیپوپیتوتاریسم

این نام بعدم کفایت هورمونهای هیپوفیز قداسی اطلاق میشود و مانند سایر کمبودها ممکنست دارای درجات مختلف از خفیف تا بسیار شدید باشد بطور کلی سلولهای مولد گونادو-ترین زودتر از سایر سلولها آزار می بینند (بوسیله عوامل مختلفه) لهذا اولین تظاهرات بیماری اغلب هیپوگونادایسم بوده و در موارد نادر TSH هم ممکنست نقصان یابد معهذ گاهی ازدیاد یک هورمون با کمبود هورمون دیگر همراه میباشد (مثل زیادی هورمون رشد و نمو در اکرومگالی که با آسنوره توأم است).

با پیشرفتهائیکه در زمینه تشخیص حاصل شده و علائم مربوط بکمبود هورمونهای غدد مترشحه مختلفه و تجویز هورمونهای لازمه بعنوان جانشین باسانی میتوان هیپوپیتوتاریسم را تشخیص داده و هر قدر شدید هم باشد درمان نمود. اینک عدم کفایت غدد مترشحه مربوطه را ذکر نموده و هر جا که ترکیبی از این نقصانها باشد هر کدام را باید بوسیله هورسون مربوطه کاملاً درمان نمود.

### هیپوگونادایسم ثانویه

(هیپوگونادوتروپیک هیپوگونادایسم) گونادوتروپین FSH و LH که احتمالاً از سلولهای دلتا<sub>۱</sub> و هیپوفیز ترشح میشود برای رشد غدد تناسلی و ادامه وظائف آنها لازم بوده و لهذا بطور غیر مستقیم در پیدایش و ادامه خواص جنسی ثانوی نیز مؤثرند معمولاً سه نوع گونادوتروپین وجود دارد: FSH (فولیکول استیمولیتینگ هورمون) و LH (لوتئینایزینگ هورمون) و LTH (لوتوتروپیک هورمون).

این هورمون‌ها در زنان بطور دوره‌ای ترشح شده و از زمان بلوغ شروع میشود FSH فولیکول‌گراف را که سولد استروژن است تحریک مینماید LH بعداً سبب تخمک‌گذاری و تولید جسم زرد میشود LTH باعث باقی‌ماندن جسم زرد میگردد (احتمالاً جسم زرد تولید استروژن و پروژسترون هم مینماید).

در انسان LTH بنظر میرسد با پرولاکتین یکی باشد که شاید بوسیله سلولهای آلفا ترشح میشود و دارای وظائف مختلفی است بطوریکه علاوه بر اثر فوق باعث پیدایش وادامه شیر را همکاری استروژن و پروژسترون و اکسی‌توسین میشود در انسان پرولاکتین و هورمونهای رشد و نمو از لحاظ شیمیائی بسیار شبیه هستند بطوریکه هنوز هم آنها را از یکدیگر حتی با طریقه ایمونولوژیک نمیتوان تشخیص داد.

استروژن و پروژسترون که در نتیجه هورمونهای هیپوفیز ترشح میشوند باعث تغییرات اندومتر و پیدایش قاعدگی ویا حاصلگی و رشد و نمو پستان و سایر خواص جنسی و زنانگی است. در حاصلگی جفت تولید مقادیر زیادی استروژن و پروژسترون و گونادوتروپین کوربیونیک مینماید در مردها FSH باعث اسپرماتوزن نشده و LH در اینجاست Interstitial cell stimulating hormone یا ICSH بخود میگردد. برای رشد سلولهای لیدیک که ترشح کننده تستوسترون (سولد علائم رجولیت) است مؤثر میباشد. در مردها وظیفه LTH (اگر موجود باشد) هنوز شناخته نشده است.

### علائم بالینی

سعمولا هر فردی تا هنگام بلوغ هیپوگناد بوده و شروع بلوغ در اشخاص بر حسب آب و هوا و نژاد فرق میکنند یکی از مهمترین اثرات هورمون‌های جنسی خاتمه دادن به نمو و رشد استخوانهای دراز است (بعلت بسته شدن اپیفیز آنها) و لهذا اگر بلوغ زودرس باشد اندام کوتاه خواهد بود و اگر بطور غیر طبیعی عقب بیفتد ویا انجام نگیرد استخوانهای دراز شروع به رشد و نمو کرده و فاصله بین زهار تا زین بلندتر از سقمفیز پوین تا سر خواهد بود (بطور طبیعی مساوی میباشد) و همچنین فاصله بین دستها بلندتر از قد خواهد شد و همچنین این بیماران شهوت نداشته و دارای ضعف قوه بقاء بوده و اغلب خجالتی هستند و چون هورمونهای جنسی باعث رشد و نمو اعضاء تناسلی و خواص و صفات جنسی میشوند لهذا در مردانیکه بعلت عدم کفایت هیپوفیزی از لحاظ طبیعی بالغ نشده‌اند آلت رجولیت و بیضه‌ها و پستان کوچک بوده و سوهای زهار نازک و کم و بطرف ناف رویش ندارد. صدا زیر و ریش هم ندارند. و بی‌روپسی بیضه وجود مجاری سمینفرنارس را نشان میدهد سلولهای سرتولی و لیدیک وجود ندارند.

در زنان خواص و صفات ثانوی جنسی (یعنی پستان و موهای زهار و رحم) وجود ندارد و اسمیر مهلبلی نقصان سلولهای شاخی شده را نشان داده و قاعدگی وجود ندارد اگر هیپو-گونا دیسم بعد از بلوغ تولید شود اعضاء تناسلی صغریافته و موهای زهار ریخته و حس شهوت و قوه بآوردن ازین رفته و زنان دیگر قاعده نمیشوند بعلت نبودن اثر آنا بولیک هورمونهای جنسی ستون فقرات استئوپوروز حاصل کرده ولی چون اپیفیزها قبل از هیپو گونا دیسم جوش خورده مریض دارای اندام خواجه ای نخواهد بود .

### تشخیص

در هیپو گونا دیسم هیپو گونا دوتروپیک گونا دوتروپین در ادرار وجود ندارد برعکس در هیپو گونا دیسم اولیه مقدار آن زیاد میباشد اسمیر دهانی برای هترو کرماتین و تجزیه کرمزی (کشت لکوسیت ها) در هیپو گونا دیسم هیپو گونا دوتروپیک غیر طبیعی نبوده ولی در هیپو-گونا دیسم اولیه اغلب کاربوتیپ های غیر طبیعی دیده نمیشود .

### درمان

از لحاظ تئوری گونا دوتروپین ها بهترین درمان میباشد گوانیکه گونا دوتروپین کریونیک انسانی که امروزه بدست میآید حداقل آنتی کور را تولید میکند ولی در عمل از لحاظ اقتصادی و اشکال تزریق که سه دفعه در هفته برای مدت طولانی باید بعمل آید استفاده از آن مشکل می باشد .

لذا بعقیده ما اگر هیپو گونا دیسم در نتیجه هیپوپیتویتاریسم بوده و تنها یا تمام بانقص سایر هورمونها باشد برای درمان باید هورمونهای مربوطه را بکاربرد تا از خواص آنا بولیک و حتی روحی آن بیمار برخوردار گردد .

**در مرد ها -** بهترین طریقه بکاربردن اندروژن طولانی الاثر بمقدار ۳۰۰ تا ۴۰۰ میلیگرم

است که بطور ماهانه تزریق میشود در دورانی که بیمار احساس بهبودی کرده و بحال طبیعی باز میگردد اشکالات زیادی خواهد داشت که با تزریق های بعدی بتدریج ناراحتی هایش برطرف خواهد شد تقریباً هر ماه یک تزریق تا یکسال باید بعمل آید تا بتدریج شخصیت وی با ازدیاد حس شهوت و بالا رفتن قوای عضلانی و رشد و نموش تغییر نماید در هنگامیکه بیمار بهتر شده میتواند از قرصهای زیر زبانی استفاده نمود و بدون تزریق درمان وی را ادامه داد ولی باید بیمار را گاهگاهی امتحان کامل نمود البته بعضی اوقات میتوان تزریق کرد و سپس روزی ۲-۳ لنگت هم بر حسب درجه شهوت و قوه بآوردن بکاربرد در برخی از بیماران تزریق را بعنوان درمان اصلی بکار برده و بر حسب محیط و شرایط مربوطه لنگت را اضافه مینمایند .

در نتیجه درمان برخاست آلت اضافه شده ولی بیضه حجیم تر نمیشود اگر در نظر باشد که بیمار از هر لحاظ سرد کامی بشود (بخصوص از لحاظ ظاهری در سوزق استحمام و شنا و غیره که بیماران بآن خیلی اهمیت داده و نسبت بآن حساس هستند گوا اینکه ممکنست بخودی - خود بروز ندهند) با عمل جراحی زیبایی برای آنها میتوان بیضه مصنوعی ایجاد نمود.

**در زنان** - فقط دادن استروژن های انتهائی و بشکل دوره ای کافیت استیل بسترول بمقدار ۱ تا ۳ میلیگرم در روز برای بیست روز اولیه قاعدگی در همراه نتایج خوبی دارد و ایجاد قاعدگی ماهانه در بیماران اثر روحی بسیار عالی داشته و در اغلب موارد اضافه نمودن پروژسترون لزوی ندارد چنانکه خرج بیمار را زیاد ترسی کند ولی اگر پستانها کوچک باشند (گوا اینکه بطور نادر چنین است) میتوان پروژسترون را هم بصورت تزریق و با ازره دهان بکاربرد.

### هیپوتیر و تیر و تیدیسیم ثانوی

(میکسدیم هیپوفیزی) هورسون محرکه تیروئید (TSH یا تیروتروپین) اندازه و عروق تیروئید را اضافه کرده و فعالیت متابلیکی آنها میافزاید نقصان این هورسون تمام علائم مشخصه میکسدیم اولیه را از قبیل خواب آلودگی، عدم تحمل سرما - ارتشاح جلدی و کمبود PBI و متابلیسم بازال - و بالا بودن کلسترل خون را تولید مینماید - در بعضی موارد نادر ممکنست هیپوتیر و تیدی توأم با هیپوپیتوتارسم وجود داشته باشد یا بعد از هیپوفیز کتمی دیده شود و این پدیده عجیب را میتوان بمحرکهای طولانی الاثر خارج هیپوفیزی نسبت داد .

### REFERENCES

- 1) Hetbert S. Kupperman (1963) Human Endocrinology F.A. Davis Co.
- 2) Robert H. Williams, M. D. (1965) Textbook of Endocrinology W.B. Saunders Co. آمریکا  
فیلا دلفی ولندن
- 3) Ciba Foundation (1963) Clinical Symposia Ciba Corporation آمریکا