



أ.د.هشام الحمامي-أستاذ الأمراض النسائية وطب التوليد-الجامعة السورية الخاصة SPU - كلية الطب البشري

طب التوليد

البحث 5 : علم الغدد الصم في الحمل والولادة Endocrinology of Pregnancy and Parturition

أ.د.هشام الحمامي

أستاذ الأمراض النسائية وطب التوليد

الجامعة السورية الخاصة - كلية الطب البشري





أ.د.هشام الحمامي-أستاذ الأمراض النسائية وطب التوليد-جامعة السوريا الخاصة SPU - كلية الطب البشري

علم الغدد في الحمل والولادة

تحدث عند المرأة الحامل تبدلات رئيسية من الناحية الغذية والإستقلالية تكون مسؤولة عن حدوث الحمل ، واستمراره ، وإنتهائه. إنّ هدف هذه التبدلات هو الولادة الآمنة لوليد قادر على الحياة خارج الرحم . يتولى عدد من الهرمونات مسؤولية تنظيم نضج الجنين وتكييف الأم مع الحمل . وسنناقش في هذا الفصل خصائص ، وظائف ، وتفاعلات أهم هذه الهرمونات من حيث علاقتها بالحمل والولادة .

fetoplacental unit

يسند مفهوم الوحدة الجنينية المشيمية fetoplacental unit على ملاحظة التفاعلات الهرمونية الجنينية والوالية . تنظم الوحدة الجنينية المشيمية بشكل كبير الحوادث الغبية خلال الحمل . بالرغم من مساهمة كلاً من الجنين، المشيمة، والأم ، لكن يبدو أن الجنين يلعب الدور الأكثر فعالية وسيطرة بين العناصر الثلاثة في تنظيم نموه ونضجه وربما أيضاً في الأحداث التي تؤدي إلى تؤدي إلى الولادة .

1. الجنين Fetus

الغدة الصماء الرئيسية عند الجنين هي الغدة الكظرية . وتكون في منتصف الحمل ، أكبر من كلية الجنين . يتكون قشر الكظر عند الجنين من منطقة خارجية إنتهائية ، أو كهليّة ، ومنطقة داخلية جنينية . تتطور المنطقة الإنتهائية لاحقاً إلى المكونات الثلاثة لقشر الكظر البالغ : المنطقة الخرميّة zona glomerulosa ، المنطقة الكببيّة zona fasciculata ، والمنطقة الشبكية zona reticularis . أثناء الحياة الجنينية، تفرز المنطقة الإنتهائية مبدئياً الهرمونات القشرية السكرية (فُتُراني سُكُري) والهرمونات القشرية المعدنية mineralocorticoids . تشكّل المنطقة الجنينية ، في تمام الحمل ، 80% من الغدة الكظرية الجنينية وتفرز مبدئياً الاندروجين أثناء الحياة الجنينية . وهي تتضمر (تُؤوب involutes) بعد الولادة وتختفي بالكامل عند نهاية السنة الأولى من الحياة .

يركب لب الكظر الجنيني ويحزن catecholamines ، والتي تلعب دوراً مهماً في دعم التوازن الجنيني (الاستئباب) . دور كظر الجنين أثناء نموه ونضجه لم يفهم بالكامل .

2. المشيمة والأم placenta & mother

تنتج المشيمة كلاً من الهرمونات الستيروئيدية والببتيدية وبكميات تتفاوت حسب عمر الحمل . تأتي طلائع تركيب البروجسترون من الدوران الوالي . بسبب عوز إنزيم 17α -hydroxylase ، فإن المشيمة البشرية لا تستطيع تحويل البروجسترون مباشرة إلى استروجين لكن يجب أن تستخدم الاندروجينات ، من الغدة الكظرية الجنينية بشكل رئيسي ، كطليعة لإنتاج الاستروجين .

تتكيف الأم مع الحمل من خلال حدوث تبدلات غدية و إستقلالية كبيرة . ينتج المبيض البروجسترون في بداية الحمل إلى أن يتحول إنتاجه إلى المشيمة . المهد والنخامة الخلفية الوالدية ينتجان و يطلقان الـ oxytocin ، الذي يسبب التقلصات الرحمية و ادرار الحليب . تنتج النخامي الأمامي البرولاكتين ، الذي يبني إنتاج الحليب . عدّة تغيرات مهمة في الإستقلاب الوالدي ستوصف لاحقاً في هذا الفصل .

PEPTIDE HORMONES ➤

A. موجّهة الغدد التناسليّة المشيمائيّة البشريّة Chorionic Gonadotropin

تفرز موجّهة الغدد التناسليّة المشيمائيّة البشريّة (hCG) من خلايا الأرومة الغذائيّة للمشيمة وتدعم الحمل . هذا الهرمون هو بروتين سكري ذو وزن جزيئي من 40,000 - 45,000 ، ويكون من وحيدتان (وحدة فرعية) إثنان : ألفا وبيتا . تشتراك الوحيدة ألفا مع هرمون LH وهو هرمون TSH . ونوعية الـ hCG ترتبط بالوحيدة بيتا (β -hCG) ، والمُقاييس المناعيّة الشعاعيّة التي هي نوعية للوحيدة بيتا تسمح بالكشف الإيجابي لـ hCG . يشير وجود hCG خارج أوقات





أ.د.هشام الحمامي-أستاذ الأمراض النسائية وطب التوليد-جامعة السوربة الخاصة SPU - كلية الطب البشري

الحمل إلى ورم منتج للـ hCG ، عادة رَحَى (كتلة أو ورم لحمي) عُدارِيَّة الشَّكْل ، سَرَطانَة مَشِيمَائِيَّة choriocarcinoma ، أو سرطان جنبي (ورم الخلية المنتشرة) .

أثناء الحمل ، يبدأ hCG بالإرتفاع في اليوم 8 بعد الإباضة (9 أيام بعد دفقة الـ LH في منتصف الدورة) . وهذا البيتيد هو عملياً الأساس لكل اختبارات الحمل المناعية والكميائية . مع استمرار الحمل ، تصل قيم الـ hCG إلى الذروة في اليوم 60 - 90 ، وبعد ذلك تنخفض إلى مستوى معتدل ، أكثر استقرارا . في الأسابيع الـ 6 - 8 الأولى من الحمل ، يدعم الـ hCG الجسم الأصفر وبذلك يضمن استمرار إنتاج البروجسترون إلى أن يتحوّل إنتاج البروجسترون إلى المشيمة . تكون عيارات hCG Titers الـ hCG منخفضة بشكل غير اعتيادي عادة في المرض مع حمل هاجر أو تهديد بالإجهاض ومرتفعة بشكل غير اعتيادي عند أولئك مع مرض الأرومة الغانية (ومثال على ذلك: الرَّحَى العُدَاريَّة أو السَّرَطانَة المَشِيمَائِيَّة) . هذا الهرمون قد ينظم أيضاً التركيب الحيوي للستيرويدات في المشيمة والغدة الكظرية الجنينية وبينه إنتاج التيستوستيرون في خصية الجنين . بالرغم من أن التثبيط المناعي قد نسب إلى hCG ، فإن هذا التأثير لم يؤكّد .

B. مُحَقَّرُ الْأَلْبَانِ الْبَشَرِيِّ الْمَشِيمِيِّ (Human Placental Lactogen) (HPL)

ينتج مُحَقَّرُ الْأَلْبَانِ الْبَشَرِيِّ الْمَشِيمِيِّ (hPL) في المشيمة . وهو عبْدَ بِيُتِيدٍ وحيد السلاسل ذو وزن جزيئي 22,300 ، وهو يشبه هورمون النمو النخامي والبرولاكتين البشري في التركيب . توازي تراكيزه في مصل الأم وزن المشيمية ، يزداد طوال فترة الحمل ويصل إلى الذروة في الأسابيع الـ 4 الأخيرة . في تمام الحمل ، يشكل الـ 10 % من إجمالي البروتين المن젠 في المشيمة . توجد القيم المنخفضة في حالات التهديد بالإجهاض وتتأخر نمو الجنين داخل الرحم . يُناهض hPL antagonizes الأفعال الخلوية للأنسولين وينقص استخدام الجلوكوز الوالدي ، مما يزيد من توافر الجلوكوز إلى الجنين . وهذا قد يلعب دوراً في إمراضية الداء السكري الحولي .

C. الْهِرْمُونُ الْمُطْلَقُ لِمُوْجَهَةِ الْقِشْرَةِ (العامل المطلق لموجهة القشرة) Corticotropin-Releasing Hormone

أثناء الحمل ، المصدر الرئيسي لـ CRH هو المشيمة ، ويمكن قياسه باكرا بحدود الإسبوع 12 من الحمل عندما يمر إلى دوران الجنين . يتكون هذا البيتيد من 41 حمض أميني ، وبينه إفراز ACTH الجنيني ، والذي ينبع بدوره كظر الجنين على إفراز DHEA-S ، وهو طبيعة مهمة لإنتاج estrogen في المشيمة . لا تتوحي الغدة الكظرية الجنينية في وقت باكر من الحمل على الإنزيمات اللازمة لإنتاج cortisol ، لكن مع تقدم عمر الحمل ، تصبح الغدة الكظرية الجنينية أكثر إستجابة . ينبع cortisol الجنيني إطلاق CRH المشيمي ، الذي ينبع بعدها إفراز ACTH الجنيني ، مكملاً بذلك حلقة التأقلم الراجع الإيجابية التي تلعب دوراً مهماً في تفعيل وتنمية المخاض ، الباكر وفي تمام الحمل . وجُد أن مستويات الـ CRH المرتفعة في منتصف الحمل ترتبط مع الخطورة العالية للمخاض الباكر اللاحق .

D. البرولاكتين Prolactin

البرولاكتين هو peptide يطلق من النخامة الأمامية ذو وزن جزيئي حوالي 20,000 . القيم الطبيعية للبرولاكتين خارج فترة الحمل هي 10 ng / مل تقريباً . أثناء الحمل ، ترتفع مستويات البرولاكتين الوالدية استجابةً لزيادة إنتاج estrogen الوالدي الذي ينبع الخلية مُفْرِزةُ البرولاكتين (خلية نخامية) في النخامة الأمامية lactotrophs . إن التأثير الرئيسي للبرولاكتين هو تثبيه إنتاج الحليب بعد الولادة . في النصف الثاني من الحمل ، فإن البرولاكتين المفرز من النخامة الجنينية قد يكون منه مهم لنمو كظر الجنين . البرولاكتين قد يلعب أيضاً دوراً في نقل الشوارد والسوائل عبر الأغشية الجنينية .

► الْهِرْمُونَاتُ السْتِيْرُوِيدِيَّةُ Steroid hormones

A. البروجسترون Progesterone

هو الـ progesterone البشري الأكثر أهمية . في الطور اللوتيني ، فهو يحرض حدوث تبدلات إفرازية في بطانة الرحم ، وهي الحمل ، تحرض مستويات أعلى منه حدوث تبدلات ساقطية . حتى الإسبوع السادس أو السابع من الحمل ، المصدر الرئيسي





أ.د.هشام الحمامي-أستاذ الأمراض النسائية وطب التوليد-جامعة السوربة الخاصة SPU - كلية الطب البشري

للبروجسترون (على شكل 17-OH progesterone) هو المبيض . بعد ذلك ، تبدأ المشيمة بلعب الدور الرئيسي . إذا استؤصل الجسم الأصفر قبل الأسبوع 7 من الحمل وكان استمرار الحمل مرغوبا ، فإنه يجب إعطاء البروجسترون لمنع الإجهاض العفويا . يرتبط البروجسترون الجاثل في الدوران على الأغلب مع بروتينات ناقلة ، وأقل من 10 % منه يكون حرا وفعال فيزيولوجيا .

تنتقى العضلة الرحمية البروجسترون مباشرة من الدم الوريدي العائد من المشيمة . يربط البروجسترون تقلصات الرحم ، وربما يساهم أيضا في تأسيس التحمل المناعي عند محصول الحمل . يربط البروجسترون تشكل الموصيل الـ CRH المشيمي ، وتأثيرات الـ prostaglandin, estrogen, cytokines . وبالتالي يلعب هذا الهرمونون الستيروидي دورا رئيسيا في الحفاظ على هدوء الرحم في معظم أوقات الحمل .

يعطّل الجنين البروجسترون بالتحويل إلى corticosteroids أو hydroxylation أو الاقتران إلى منتجات إفراغية خاملة . ومن جهة ثانية ، فإن المشيمة يمكن أن تحول هذه المواد الخاملة وتعيها إلى بروجسترون . يوضح الشكل رقم 5 المسارات الكيميائية الحيوية الستيرويدية .

B. الاستروجين estrogen

يشترك كلا من الجنين والمشيمة في التركيب الحيوي لـ estrone ، estradiol ، يقلب الكولوستيروول في المشيمة إلى pregnenolone sulfate . تقلب معظم هذه الطلائع في كظر الجنين ، والبعض منها في كظر الأم ، إلى DHEA-S . يستقلب estradiol في المشيمة إلى E1 (E1)، ومن خلال التيسوتستيرون ، إلى estradiol α-hydroxy-DHEA (E2) . Estriol α-hydroxy-DHEA (E3) ، الذي ينتج في كبد الجنين من DHEA-S الكظري . إن sulfatase المشيمية مطلوبة لإزالة إقتران α-deconjugate 16-hydroxy-DHEA-S ، الذي ينتج في دورة الحمل عند الإنسان ، يركب في المشيمة من E3 (الشكل رقم 5-2) . فعالية sulfatase الستيرويدية في المشيمة عالية مادعا في الحالات النادرة من عوز sulfatase .

أي هبوط مفاجئ لـ estriol في دوران الأم قد يشير إلى تعرض الجنين للخطر fetal compromise في الأجيّة السليمة عصبيا . تفتقر الأجيّة المصابة بانعدام ججمحة Anencephalic hypothalamus وعندها نقص تصنيع hypoplastic في النخامة الأمامية والغدة الكظريّة ، لهذا ، فإن إنتاج estriol هو فقط 10 % تقريباً من القيم الطبيعيّة السوية .

C. الأندروجينات Androgens

أثناء الحمل ، تنشأ الأندروجينات بشكل رئيسي في المنطقة الجنينية من قشر الكظر الجنيني . ينبع إفراز الأندروجينات كلا من ACTH و hCG ، الأخير يكون فعالاً مبدئياً في النصف الأول من الحمل ، حيث يكون موجوداً بتركيز عالي . يفضل كظر الجنين إنتاج DHEA على إنتاج التيسوتستيرون androstenedione . تدخل الأندروجينات الجنينية الدوران السري والمثيمي و تعمل كطلائع لإنتاج estradiol و estriol (راجع الشكل رقم 5-1) .

تقرز خصيّة الجنين الأندروجينات أيضاً ، خصوصاً التيسوتستيرون ، الذي يقلب في الخلايا الهدفية إلى dihydrotestosterone (DHT) ، وهو ضروري لتطور الأعضاء التناسلية الخارجية للجنين الذكر . يبدو أن المحرض التrophic الرئيسي هو hCG .

D. الغُشْرَانِيَّات السُّكَّرِيَّة (الكورتيزول) Glucocorticoids (Cortisol)

يشتُقّ الـ Cortisol من الكولوستيروول الجاثل في الدوران (انظر الشكل رقم 5-1) . ترتفع تراكيز الكورتيزول في بلازما الأم مع تقدم عمر الحمل ، ويستمر النمط الإفرازي اليومي (الإيقاع النهاري diurnal rhythm) لإفراز الكورتيزول . يرتفع مستوى transcortin في البلازما خلال الحمل ، ومن المحتمل أنه يحرض بالاستروجين ، ويتضاعف ترکيز الكورتيزول الحر في البلازما .





أ.د.هشام الحمامي-أستاذ الأمراض النسائية وطب التوليد-جامعة السوربة الخاصة SPU - كلية الطب البشري

يشارك كلا من كظر الجنين والمشيمة في إستقلاب الـ cortisol . ينبعه الـ ACTH ، ينشأ من نخامي الجنين ، كظر الجنين على إنتاج كلا من الـ cortisol و DHEA-S . بالمقارنة مع DHEA-S ، الذي ينتج في المنطقة الجنينية ، ينشأ الـ cortisol في المنطقة الإنتهائية (انظر الشكل رقم 5-1) . ينبعه الـ cortisol قرب تمام الحمل تماثل النمط الثاني من الخلايا السنخية والتركيب الحيوي وإطلاق العامل الفاعل في السطوح (عامل التوتر السطحي surfactant) في الحويصلات . ينقص العامل الفاعل في السطوح القوة المطلوبة لفتح الرئتين . عوز العامل الفاعل في السطوح يؤدي إلى الصائفة التنسجية عند الخديج ، والتي قد تسبب الموت . يلعب الـ Cortisol دوراً مهماً أيضاً في تفعيل المخاض ، ويزيد إطلاق CRH المشيمي و البروستاغلاندينات prostaglandins .

► الهرمونات والنواقل الأخرى OTHER HORMONES AND TRANSMITTERS

A. الأوكسيتوسين Oxytocin

تنشأ طليعة هرمون الأوكسيتوسين oxytocin prohormone ، من النوى فوق البصرية supraoptic و جانب paraventricular البطينية في وطاء الام ، يهاجر الأوكسيتوسين عبر الألياف العصبية للأسفل ، ويتجمع في النهايات العصبية في النخامية الخلفية. الأوكسيتوسين هو ببتيد شماعي a nonapeptide ، يطلق من النخامي الخلفية من نهايات مختلفة ، مثل تَدَدُّد distention في القناة التناسلية وتتبّع الثدي . يسبب الأوكسيتوسين تقلصات رحمية ، لكن نقص إنتاج الأوكسيتوسين ، كما في البواله التفهmicidus ، لا يتدخل في المخاض الطبيعي . التقبّلات في مستويات الأوكسيتوسين الدوراني قبل بداية المخاض لا تقابل التغييرات في الفعالية الرحمية . ترتفع مستويات الأوكسيتوسين في مصل الأم أثناء الطور الأول للمخاض فقط . يمكن إعطاء الأوكسيتوسين لتحريض المخاض ، خصوصاً في تمام الحمل ، أو لزيادة توافر وشدة التقلصات الرحمية أثناء المخاض العفوي .

B. الريلاكسين Relaxin

الريلاكسين هو هرمون ببتيدي ينشأ على الأغلب من المبيض . في الإنسان ، يصل تركيزه في دوران الأم إلى الذروة في الأسبوع العاشر من الحمل وبعد ذلك ينخفض . يرتبط الريلاكسين ببنبيين العنق ، الذي هو أحد العلامات التشريحية للحمل . ويبعد أن وظيفته الأساسية هي في تحفيز تعيش الجنين بتسهيل تكوين الأوعية . أثناء فرط تبني hyperstimulation المبيضين عند النساء الخاضعات للإخصاب خارج الجسم (IVF) ، ينتج المبيض كميات كبيرة من الريلاكسين ، وتبين أن هذه الزيادة في الريلاكسين ترتبط مع قصر عنق الرحم والخطورة العالية للمخاض الباكر .

C. Prostaglandins and Leukotrienes

البروستاغلاندينات Prostaglandins هي عائلة من الدهون الفعالة حيوياً والموجودة في كل مكان وهي مشحونة في طيف واسع من الاستجابات الفيزيولوجية والفيزيولوجية المرضية . وهي ليست هرمونات حقيقة في أنها لا ترتكب في غدة واحدة ثم تنتقل عبر الدوران الدموي إلى العضو الهدف . من جهة ثانية ، فهي ترتكب في أو قرب مكان عملها . يركب Prostaglandin E2 PG E2 (PG F2α) و (PG F2α) PG E2 thromboxane A2 ، prostacyclin ، prostaglandin F2α ، الأغشية الجنينية ، الساقط ، والمشيمة . يسبب PGE2 و PGF2α تقلص الرحم ، عضلة الرحم ، الأغشية الجنينية ، الساقط ، والمشيمة . ينبع PGE2 و PGF2α من الريلاكسين ، مثلما ينبع PGE2 و PG F2α من الـ Prostaglandin E2 . ترتفع تركيز الـ PG E2 و PG F2α في السائل اللوائي في جميع فترات الحمل مع زيادة إضافية أثناء المخاض العفوي . القيم عند النساء اللواتي يحتاجن الـ oxytocin لتحريض المخاض أقل من تلك عند النساء اللواتي يدخلن المخاض بشكل عفوي . إعطاء PG E2 أو PG F2α بالطرق المختلفة يحرض المخاض أو الإجهاض في أي مرحلة من الحمل . مشقات البروستاغلاندينات التركيبية المختلفة قيد الإستخدام حالياً لإنتهاء الحمل في أي مرحلة وتحريض المخاض في تمام الحمل .

يعتقد أن البروستاغلاندينات تلعب دوراً رئيسياً في بدء المخاض والسيطرة عليه . يبدأ تركيب البروستاغلاندين مع تشكيل حمض arachidonic ، الطليعة الإلزامية للبروستاغلاندينات من السلسلة " 2 " (PGE2 , PGF2α) . يخزن

5 أ.د.هشام الحمامي-أستاذ الأمراض النسائية وطب التوليد-جامعة السوربة الخاصة SPU - كلية الطب البشري





حمض Arachidonic esterified glycerophospholipid في أغشية الأرومة الغذائية . إن الخطوة الأولى هي حملة (شطر مركب بآح الماء) the phospholipase A2 or C ، الذي ينبعه بواسطة glycerophospholipids . يعمل Phospholipase A2 بشكل تفضيلي على chorionic phosphatidyl ethanolamine لإطلاق حمض arachidonic الحر لا يتراكم . يبدو أن شلال من الأحداث في السلوي amnion (الشكل رقم 5 – 3) . حمض arachidonic يصاحب المخاض والتي تطلق حمض arachidonic ، المشيماء chorion ، والسائل decidua يتصاحب فعالة في تركيب β-Estradiol17 من حمض prostaglandins إلى بروستاغلاندين فعال . ينبعه arachidone .

هناك إثنان من نظائر الإنزيم cyclooxygenase isoenzymes تدعى باسم COX-1 ، أو PG HS-2 ، أو COX-2 . تنشأ نظائر الإنزيمات هذه من جينات مستقلة . تعبر COX-1 في الخلايا الخامدة، بينما COX-2 فهو محضر inducible والتعبير في موقع الإنثاب بتنشيط الخلية وتنشيط العملية التحريرية . COX-1 mRNA expression في الأغشية الجنينية ولا يتغير بعمر الحمل ، بينما يزداد COX 2 mRNA expression في السلوي amnion مع العمر الحملي .

إرداد فعالية phospholipase A2 قد يؤدي إلى مخاض باكر . تترافق انتانات باطن العنق، وباطن لرحم، أو إنتانات المجرى البولي بالمخاض الباكر في أغلب الأحيان . العديد من الكائنات الحية التي تتسبب هذه الإنتانات تملك فعالية phospholipase A2 activity ، والتي تستطيع إنتاج حمض arachidonic الحر ، ومنه تركيب prostaglandin ، الذي قد يحرض المخاض .

مثبطات Prostaglandin synthetase يمكن أن تطيل عمر الحمل . تثبط مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) phospholipase A2، بينما الأدوية الشبيهة بالأسيبرين تثبط cyclooxygenase . بما أن PG E2 يبقى القناة الشرجية ductus arteriosus مفتوحة، فإن الإغلاق الباكر للقناة قد يحدث بعد إعطاء NSAIDs أو الأسيبرين بجرعات كبيرة أو لفترة زمنية طويلة، يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم الرئوي وموت الجنين .

الطريق الإضافي لإسقاط حمض arachidonic هو تحويل حمض leukotrienes إلى leukotrienes (انظر الشكل رقم 3-5). يحرض كلا من prostaglandins و leukotrienes إسقاط الغشاء السائل decidualization ، والذي يعني بأنهما يبدأان أو يستهلان تغييرات في بطانة الرحم لتسهيل تعيش البيضة الملقحة .

بالرغم من أن PG F2α أكثر فعالية في إحداث فعالية رحمية تقلصية، فإن PGE2 هو البروستاغلاندين الأقوى لإنضاج العنق بتحريض تبدلات في النسيج الضام . لذلك ، فإن PGE2 ومشقاته التركيبية مفيدة سريريا لإنضاج العنق قبل حدث المخاض أو الإجهاض .

