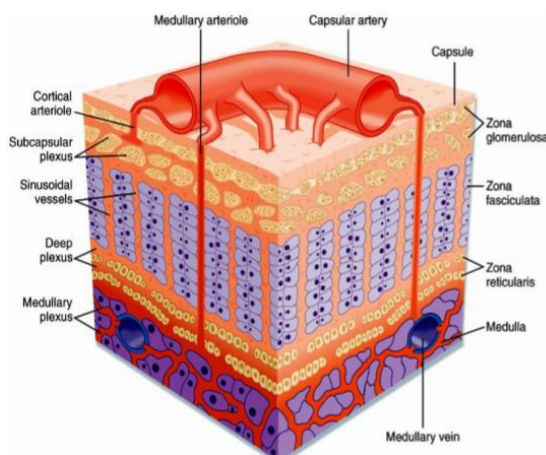




غده های آدرنال در بالای کلیه ها قرار گرفته اند که از نظر ساختمانی به دو بخش قشری و مرکزی تقسیم می شوند. این دو بخش از نظر تکاملی، بافت و هورمون های مترشحه با هم متفاوت اند.

از نظر خون رسانی خون ابتدا از طریق سیستم شریانی وارد این غده ها شده و ابتدا بخش قشری را خون رسانی می کنند و سپس وارد medulla شده و آن را خون رسانی می کند. سپس توسط سیستم سیاهرگی *venus* خون آدرنال را ترک می کند.



بخش قشری:

سه منطقه دارد. همگی هورمون های کورتیکواستروئیدی را می سازند.

1. *Zona glomerulosa*: خارجی ترین بخش *cortex* است که *mineralocorticoid* ها را می سازد که عمده ترین آنها *الدسترون* می باشد و بیش از 95٪ از فعالیت های *مینرالوکورتیکوئیدی* را انجام می دهد. مقداری نیز *Desoxycorticosterone* توسط این ناحیه ساخته می شود.

2. *Zona fasciculata*: ناحیه میانی کورتکس که گلوکوکورتیکوئید (*glucocorticoids*) ها را می سازد که عمدتاً کورتیزول می باشد و بیشترین فعالیت این دسته از هورمون ها را دارا است، همچنین مقداری *corticosterone* نیز ساخته می شود.

3. *Zona reticularis*: ناحیه ی عمقی *cortex*، که در این ناحیه *adrenal androgen* ها ساخته می شوند که شامل *Dehydroepiandrosteron (DHEA)* و *Androstenedione* می باشد.

خصوصیات مشترک هورمون های کورتیکواستروئیدی:

- ماده پیش ساز همه آن ها کلسترول است.

- کلسترول تحت تاثیر یک سری آنزیم هایی که به صورت متوالی عمل می کنند، تبدیل به هورمون می شود. منتها در هر ناحیه ای یک هورمون استروئیدی خاصی ساخته می شود که به خاطر عملکرد آنزیم های اختصاصی آن ناحیه است.



- سنتز و ترشح این هورمون به صورت جفت می باشد (synthesis & secretion coupling) و ذخیره ای از آن ها در بدن نداریم و فقط در مواقع نیاز ساخته می شوند. چون این هورمون ها لیپو فیلک هستند و از غشاء لیپیدی و زیکول عبور می کنند و نمی توانند ذخیره شوند. به خاطر همین امر در پلاسما عمدتاً به فرم باند با پروتئین ها دیده می شوند و فرم ازاد آنها بسیار کم است.

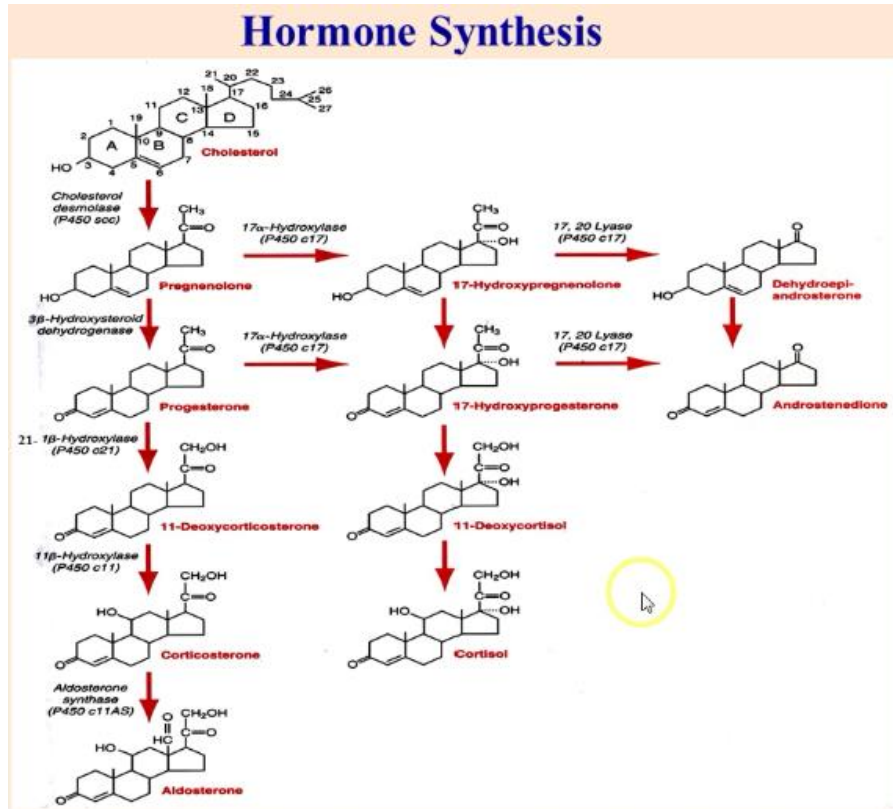
- نیمه عمر طولانی تری نسبت به هورمون های پتیدی دارند (به خاطر باند با پروتئین ها) و آلدسترون نیمه عمر کمتری از کورتیزول دارد.

- معمولاً در اولین عبور از کبد متابولیزه می شوند و به فرم sulfated, glucuronated در می آیند. (ویژگی متابولیزم)

- بخش عمده آن ها ۷۵٪ از طریق ادرار و بقیه آن از طریق ترشح در صفرا دفع می شوند (دفع)

- دارای حامل هایی مانند گلوبولین های متصل شونده به کورتیکواستروئیدها و آلبومین در پلاسما هستند. (بخش عمده کورتیزول به این گلوبولین ها متصل شده که اصطلاحاً به آن ترنس کورتین گفته می شود.)

- غلظت پلاسمایی آلدوسترون مثل هورمون های دیگر معمولاً کم است (در حد ۶ ng/dl). به دلیل نوسانات کورتیزول در شبانه روز، نمی توان غلظت خاصی در نظر گرفت.





از نظر گیرنده و مکانیسم عمل:

گیرنده های داخل سلولی: همه هورمون های استروئیدی، گیرنده های داخل سلولی دارند.

* اثرات ژنومیکی (اهسته): تغییر سرعت نسخه برداری از ژنها

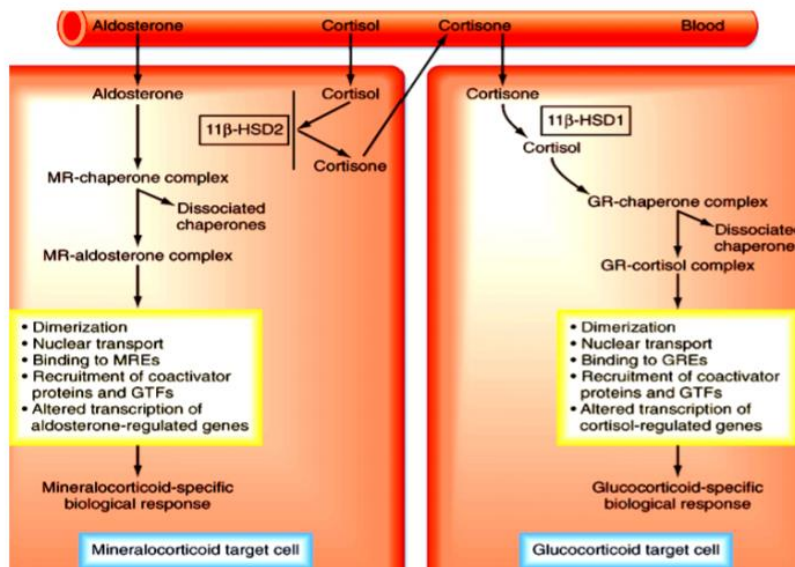
گیرنده های غشائی: به سری گیرنده های غشایی نیز برای این هورمون ها شناسایی شده است.

* اثرات غیر ژنومیکی (سریع): فعال سازی مسیر های انتقال پیام داخل سلولی

گیرنده ها و مکانیسم اثر آلدوسترون و کورتیزول به طور اختصاصی بر بافت های هدف:

این دو هورمون با عبور از غشای سلول وارد سلول های هدف خود می شوند، آلدوسترون در سلول های هدف خود (mineralocorticoid target cell) به ملانوکورتین رسپتورها باند می شود، کورتیزول در سلول های هدف خود (glucocorticoid target cell) به گلوکوکورتیکوئید رسپتور باند می شود. این رسپتورها در داخل سیتوزول هستند و زمانی که به هورمون متصل نیستند، به پروتئین های چپرون (chaperone) متصل اند که با ورود هورمون ها و اتصال به رسپتور این چپرون ها جدا می شوند. کمپلکس رسپتور-هورمون دایمرایز (دوتایی) شده و وارد هسته می شود و به نواحی تنظیم بیان ژن متصل شده و بر general transcription factor اثر گذاشته و سبب تغییر سرعت نسخه برداری ژن با توجه به coactivator (افزایش) بودن و یا corepresor (کاهش) بودن می شوند.

کورتیزول تمایل بسیار بیشتری به اتصال به گیرنده های آلدوسترون در سلول های هدف آلدوسترون دارد اما در این سلول ها آنزیمی تحت عنوان ۱۱-بتا هیدروکسی استروئیدی دی هیدروژناز ۲ (11-B-HSD2) وجود دارد که کورتیزول را به کورتیزون تبدیل می کند که تمایل برای اتصال به رسپتور آلدوسترون ندارد و به خون بازمی گردد. کورتیزون در صورت ورود به سلول های هدف کورتیزول به علت فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی کمی که دارد، توسط آنزیم 11-B-HSD1 به کورتیزول تبدیل می شود. نکته: در اثر فقر ژنتیکی در آنزیم 11-B-HSD2 کورتیزول به گیرنده های آلدوسترون متصل شده و به خاطر این که کورتیزول خاصیت مینرالوکورتیکوئیدی بسیار کمی نسبت به آلدوسترون دارد، سبب اختلال می شود و سندرم مازاد ظاهری مینرالوکورتیکوئیدی را ایجاد می کند. apparent mineralocorticoid excess syndrome (AME)



آلدوسترون و اثرات آن:

آلدوسترون هورمونی ضروری برای حیات است (life saving) و فقدان آن به خاطر تخلیه شدن بدن از Na^+ و Cl^- و رخ دادن Hypovolemia و Hyperkalemia سبب مرگ می شود.

آلدوسترون در کلیه ها:

عمده ترین عمل آلدوسترون در کلیه ها است. در لوله های ادراری آلدوسترون باعث افزایش بیان کانال های سدیمی از نوع اپیتلیائی و افزایش بیان و فعالیت پمپ $Na^+/K^+-ATPase$ می شود. بدین ترتیب می توانیم در لوله های ادراری بازجذب سدیم و ترشح پتاسیم را داشته باشیم، همچنین در ازای بازجذب سدیم مقداری H^+ نیز ترشح می شود.

نکته: در صورت افزایش ترشح آلدوسترون به علت افزایش ترشح H^+ فرد دچار آلکالوز خفیف می شود و همچنین به علت افزایش ترشح پتاسیم هیپوکالمی رخ می دهد.

ادامه اثرات:

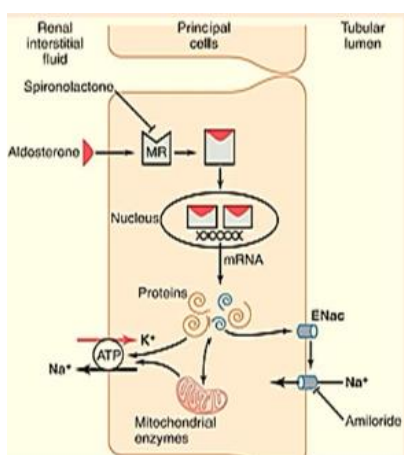
- بازجذب سدیم و ترشح پتاسیم در غدد بزاقی و بخصوص در غدد عرق (مخصوصا در فصل تابستان، بدن را از کمبود سدیم حفظ می کند)

- بازجذب سدیم و به همراه آن آب در کولون. در نتیجه نقش کمک کنندگی در جامد سازی مدفوع دارد و در اثر کمبود شدید آلدوسترون diarrhea یا اسهال رخ می دهد.



نکته: در صورت افزایش آلدوسترون (به مدت چند روز)، باز جذب سدیم و آب در لوله های ادراری زیاد شده و سدیم و حجم مایع خارج سلولی زیاد می شود و سبب افزایش موقت فشار شریانی می گردد. این افزایش فشار باعث فعال شدن مکانیسم هایی می شود که سبب دفع سدیم و دفع زیاد ادرار (افزایش دفع آب) می گردد. در نتیجه از اثرات افزایش آلدوسترون می کاهد و جلوگیری می کند. (aldosterone escape)

مکانیسم: شکل زیر سلول های لوله ی ادراری را نشان می دهد. در غشا apical سلول های اپیتلیالی، کانال های سدیمی وجود دارد (از نوع ENaC). این کانال ها توسط داروی Amiloride بلاک می شوند و به همین خاطر به آنها Amiloride sensitive sodium channel هم گفته می شود. در غشای basolateral پمپ سدیم-پتاسیم وجود دارد. طبق شکل آلدوسترون وارد سلول می شود و دایمرایز آلدوسترون-رستپور وارد هسته می شود و بیان ژن ENaC را افزایش می دهد. از این طریق ورود سدیم زیاد می شود. با افزایش بیان و فعالیت پمپ سدیم-پتاسیم، خروج سدیم و ورود پتاسیم به سلول افزایش می یابد. با افزایش غلظت پتاسیم در سلول، پتاسیم از غشای apical به لومن ترشح می شود. به این ترتیب سدیم باز جذب و پتاسیم ترشح می شود.



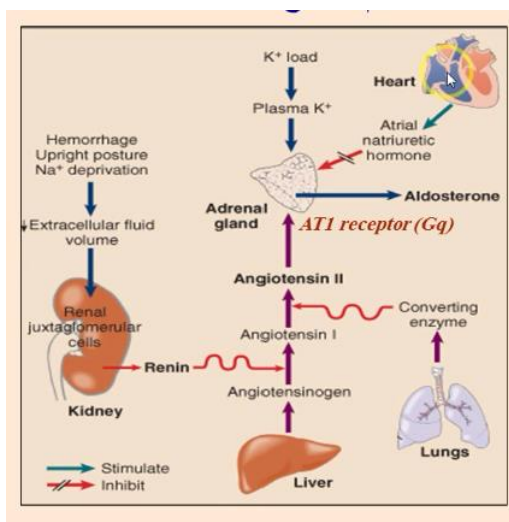
تنظیم ترشح آلدوسترون: تنظیم ترشح آلدوسترون تحت کنترل سیستم رنین-آنژیوتانسین و پتاسیم پلاسما است.

افزایش پتاسیم پلاسما سبب تاثیر در سلول های Zona glomerulosa شده و موجب افزایش سنتز و ترشح آلدوسترون می گردد. آلدوسترون موجب دفع پتاسیم می شود.

هر عاملی که مایع خارج سلولی را کم کند (مثل خونریزی (hemorrhage)، تخلیه بدن از سدیم و upright posture) بر Renal Juxtaglomerular cell اثر گذاشته و باعث می شود سلول های سازنده رنین، رنین ترشح کنند. این رنین بر Angiotensinogen که عمدتاً کبد آن را می سازد، تاثیر گذاشته و به Angiotensin I تبدیل می کند. این ماده تحت تاثیر



converting enzyme که عمدتاً در سیستم تنفسی بیان می شود به Angiotensin II تبدیل می شود. Angiotensin II بر سلول های Zona glomerulosa که گیرنده آنژیوتانسین 2 از نوع 1 دارند (AT1 receptor (Gq)) اثر می گذارد (این گیرنده ها G protein coupled receptor (GPCR) هستند) و سبب افزایش کلسیم داخلی و سنتز و ترشح آلدوسترون می گردد. با افزایش آلدوسترون، سدیم و آب باز جذب شده و حجم مایع خارج سلولی به حالت طبیعی باز می گردد. upright posture: تغییر از حالت خوابیده به نشسته یا از نشسته به استاده، باعث کاهش venous return می شود. این کاهش باعث می شود ترشح هورمون atrial natriuretic کاهش یابد و اثر مهارى از روی آلدوسترون برداشته شود و ترشح آلدوسترون افزایش پیدا می کند.



اثرات گلوکوکورتیکوئیدها (کورتیزول) در بدن را در ۳ موقعیت بررسی می کنیم: ۱- در حالت بدون استرس ۲- در حالت استرس ۳- پرکاری غده آدرنال یا استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها برای درمان (pathological conditions) بدن در حالت بدون استرس (in the absence of stress): در این حالت کورتیزول در حد پایه ترشح می شود. بنابراین در غیاب استرس گلوکوکورتیکوئیدها تاثیر قابل اندازه گیری و فعالیت قابل توجهی ندارند، اثرات کورتیزول مانند اثرات هورمون تیروئید اثرات permissive (مجاز کننده) و modulator (تعدیل کننده) است و هومئوستاز را برقرار می کند. بدن در حالت استرس (in the present of stress): هنگامی که بدن دچار استرس می شود، به سرعت به آن پاسخ داده می شود. در حالت استرس محور هیپوتالاموس-هیپوفیز فعال شده و ترشح کورتیزول بیشتر می شود و گلوکز و سوخت در دسترس بدن افزایش می یابد (کورتیزول در برابر استرس مقاومت ایجاد می کند). سرعت پاسخ بدن به استرس با افزایش کورتیزول سریع می باشد مثلاً در آزمایش شکستگی پای موش زمانی در حدود ۹۰ ثانیه طول کشیده که سنتز کورتیزول زیاد شود. استرس محور



هیپوتالاموس را فعال می کند، سپس کورتیکوتروپیک ریلیزینگ هورمون (CTRH) ترشح شده و به کمک سیستم پورتال هیپوفیز - هیپوتالاموس به هیپوفیز قدامی برده می شود که در آن ها ترشح آدرنو کورتیکو تروپیک هورمون (ACTH) را افزایش می دهد که این هورمون نیز بر آدرنال تاثیر می گذارد.

اثرات متابولیکی کورتیزول در حالت استرس:

- در بافت چربی: کورتیزول سبب شکستن تیر گلیسرید (lipolysis) می شود و گلیسرول و اسید چرب (fatty acid) ها وارد پلاسما می شوند. این اسید چرب ها به راحتی در کبد می توانند به کتون تبدیل شوند و کتون ها برای بسیاری از سلول ها سوخت خوب می باشند.

- در کبد: کورتیزول گلو کونژونز را فعال می کند. بنابراین گلیسرول آزاد شده از چربی ها نیز در این پروسه می توانند به قند تبدیل شوند. به خاطر این فرایند glucose out put از کبد افزایش پیدا کرده و قند پلاسما زیاد می شود.

- در ماهیچه ها: کورتیزول سبب تجزیه پروتئین ها شده و همچنین جلوی سنتز آن ها را نیز می گیرد. آمینو اسیدهای حاصل از تجزیه پروتئین ها وارد کبد می شوند و طی گلو کونژونز به قند تبدیل می شوند.

نکته ۱: بخشی از قند تولید شده طی گلو کونژونز در کبد، به گلیکوژن تبدیل می شود (معمولاً هورمون هایی که قند تولید می کنند، گلیکوژن را می شکنند و این از اثرات استثنایی کورتیزول است که هم قند تولید کرده و هم گلیکوژن). این کار موجب می شود که ذخیره ای از قند در بدن باشد که اگر مدت زمان استرس طول بکشد، ذخیره کربوهیدرات بدن کاملاً خالی نگردد چون سلول های عصبی فقط از قند می توانند استفاده کرد.

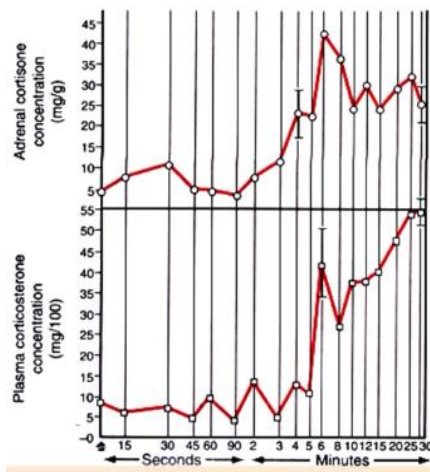
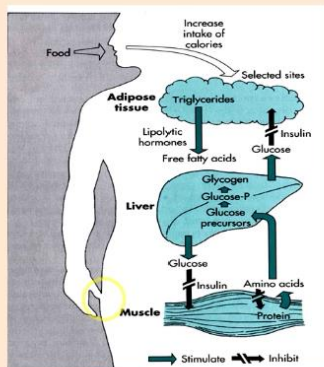
نکته ۲: کورتیزول، ورود اسید آمینه به ماهیچه ها را مهار می کند و نمی گذارد وارد ماهیچه شوند. همچنین ورود اسید آمینه به کبد را زیادتر می کند و علاوه بر آن فرایند پروتئین سازی را در کبد بر خلاف ماهیچه فعال می کند. علت این امر شاید این باشد که در شرایط استرس، بدن به پروتئین هایی نیاز دارد که عمدتاً در کبد ساخته می شوند (مانند حامل های هورمون های کورتیکواستروئیدی).

نکته ۳: کورتیزول مقاومت به انسولین را نیز ایجاد می کند (insulin resistant) (چون ورود قند به سلول های ماهیچه ای و چربی که تحت تاثیر انسولین است، مهار می کند). به همین دلیل نوعی دیابت وجود دارد که در اثر میزان بیش از حد طبیعی کورتیزول در درازمدت ایجاد می شود که به آن دیابت آدرنالی گفته می شود. این امر می تواند حاصل پرکاری غده آدرنال یا استفاده از گلو کورتیکوئیدها برای درمان باشد.



به طور خلاصه کورتیزول متابولیسم بدن را در هنگام استرس و گرسنگی از مصرف قند به مصرف چربی تغییر می دهد و در درازمدت ذخایر قندی را برای ما حفظ می کند.

Summary of the Metabolic Effects



اثر کورتیزول در حالت طبیعی:

هنگامی که کورتیزول در سطح (پایه طبیعی) قرار دارد و فرد دچار استرس نباشد، کورتیزول بر همه سیستم های بدن اثر مajoلیتوری یا به permissive به نحوی اعمال میکند که به نفع هومئوستاز می باشد. تقریباً تمام سیستمهای بدن تحت تاثیر سیستم سمپاتیک هستند و از آدرنالین و نور آدرنالین تاثیر می گیرند. در نتیجه هنگامی که کورتیزول در حد پایه باشد، اثرپذیری آنها هم در سطح پایه بوده و در نتیجه هومئوستاز حفظ می شود.

افزایش کورتیزول (in excess): اگر افزایش ترشح و عملکرد کورتیزول بلند مدت باشد، تقریباً همه سیستمهای بدن تاثیر

می گیرند.

1. قلب و عروق: کورتیزول اثر permissive برای کاتکول آمین ها (اپی نفرین و نور اپی نفرین) دارد. بنابراین در شرایط طبیعی برون ده قلبی و فشار را حفظ می کند چون arteriole tone حفظ می شود. اما اگر گلوکو کورتیکوئید ها (کورتیزول) بیش از حد طبیعی ترشح شوند، arteriole tone افزایش و permeability مویر گها کاهش می یابد، در نتیجه فشار، برون ده قلبی و ضربان قلب زیاد می شود.

2. بافتهای پیوندی نرم و سخت (استخوان): به طور کلی باعث کاهش توده بافت پیوندی می شوند. الف) بافت پیوندی نرم: کورتیزول پروتئین سازی را مهار می کند، در نتیجه باعث ایجاد proteolysis می شود. مثلاً کلاژن در پوست و دیواره عروق، در ماتریکس خارج سلولی به اندازه قابل توجه وجود دارد و باعث ایجاد مقاومت به کشش می شود.



مهار کلاژن سازی باعث نازک شدن پوست و مو، شکننده شدن دیواره عروق (که در اثر ضربه باعث ایجاد خونریزی زیر پوست (bruises) میشود) و کند شدن ترمیم بافت زخم می شود. چون برای ترمیم بافت، باید بافت جدید سنتز شود و سنتز کلاژن لازم است. همچنین inflammation مهار می شود و چون اولین مرحله فاز ترمیم است، با حذف آن فرد دچار poor wound healing می شود. ب) بافت پیوندی سخت: همانند بافت پیوندی نرم سنتز کلاژن را مهار می کند، در نتیجه ماتریکس کاهش یافته و باعث ایجاد proteolysis می شود. همچنین در mineralization مشکل ایجاد می کند. به این صورت که دفع کلیوی کلسیم را افزایش و جذب روده ای آن را کاهش می دهد. در نتیجه کلسیم پلاسما کاهش یافته و در پاسخ به آن ترشح هورمون پاراتیروئید افزایش می باید که موجب برداشت کلسیم از استخوان می شود. به دلیل دفع مجدد کلسیم از کلیه ها این سیکل معیوب تکرار و در درازمدت پوکی استخوان (osteoporosis) ایجاد می شود. همچنین توده بافتی هم کم می شود چون bone formation کاهش و bone resorption افزایش یافته است.

3. بافت ماهیچه ای: کورتیزول در شرایط طبیعی با اثرات permissive عمل کرد و توده عضلانی را حفظ می کند اما در شرایطی که بیش از حد طبیعی باشد، باعث ضعف عضلانی و کاهش توده عضلانی می شود (چون در ماهیچه proteolysis فعال و proteosynthesis را مهار میکند). همچنین مانع ورود قند و اسید آمینه به سلول های ماهیچه ای می شود و هر دو به ضرر ماهیچه است. از طرفی وقتی کورتیزول خیلی زیاد باشد، آنزیمی که در سلول هدف آلدوسترون می باشد (که کورتیزول را به کورتیزون تبدیل می کند)، اشباع می شود. در نتیجه کورتیزول اثرات مینرالوکورتیکوئیدی را اعمال می کند و پتاسیم پلاسما کاهش می یابد که تحریک پذیری را کاهش می دهد و باعث ایجاد membrane stabilization و در نهایت ضعف ماهیچه می شود. (افرادی که پرکاری آدرنال دارند، معمولا دچار ضعف عملکرد ماهیچه می باشند به طوری که اگر دو زانو بنشینند، بلند شدن سخت است).

4. مغز: کورتیزول اثرات ماجولیتوری دارد. پس اگر کورتیزول در سطح پایه باشد، واکنش احساسی (emotional tone)، هوشیاری، خواب و اشتها در سطح طبیعی هستند. اما اگر افزایش یا کاهش یابد (کاهش فقط در این مورد ذکر شده است)، تغییرات قابل توجهی روی بخش های مغز مخصوصا بخش هایی که پاسخ هیجانی و احساسی را کنترل می کنند، می گذارد. در نتیجه واکنش های احساسی و پاسخ های هیجانی در افرادی که کم کاری یا پرکاری آدرنال دارند، نامتعادل می شود. افزایش کورتیزول: الف) سطح هوشیاری را افزایش میدهد (در پاسخ به استرس که کورتیزول افزایش می یابد، هوشیاری نیز افزایش می یابد) ب) خواب REM را کم می کند. ج) محرک اشتها می باشد. کورتیزول proteolysis را موجب می شود و اگر در پاسخ به استرس باشد، لیپولیز هم ایجاد می کند که انتظار داریم در پاسخ به استرس که ترشح کورتیزول زیاد می شود، توده چربی هم کم شود. در افراد دچار استرس، سمپاتیک فعال و میزان انسولین کاهش می یابد و معمولا اشتها هم زیاد نیست. این پاسخ گذراست و دوام ندارد. اما در افرادی که



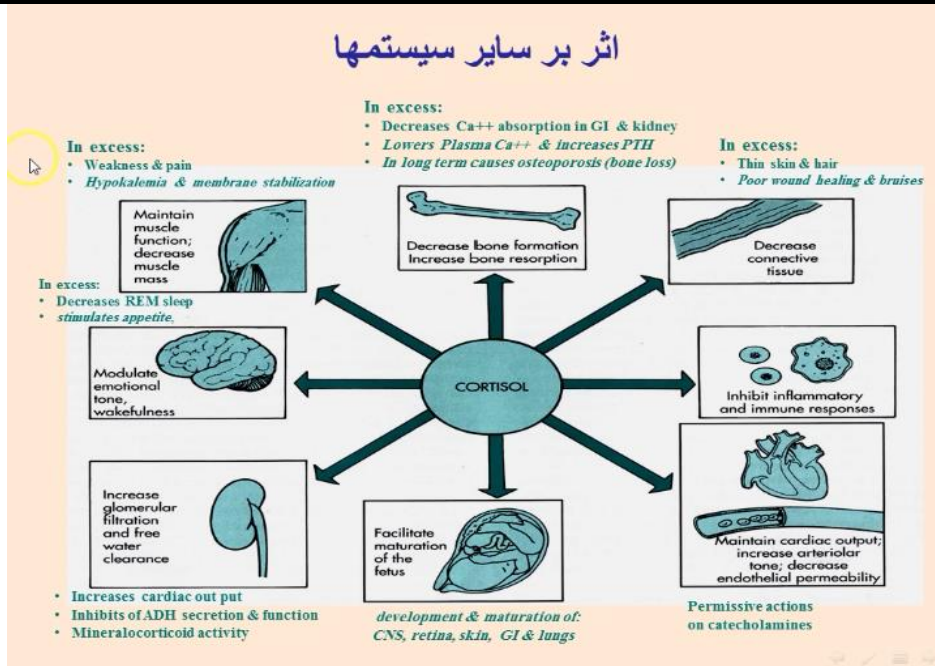
افزایش کورتیزول به دلیل پرکاری آدرنال است (نه استرس)، اشتها تحریک می شود و فرد پر خور می شود. در نتیجه انسولین افزایش می یابد که موجب سنتز تری گلیسیرید در بافت چربی شده و ایجاد چاقی می کند. (چاقی تنه (centro) (trunk obesity)، چاقی شکم، چاقی سینه، چاقی صورت (moon face)، پشت شانه (کوهان بوفالو)). این چاقی به علت افزایش اشتها، ترشح انسولین و نبود استرس می باشد و دوام خواهد یافت و حالتی پاتولوژیک می باشد.

5. کلیه: کورتیزول با اثرات permissive روی کاتکول آمین ها، موجب افزایش فیلتر گلومرولی می شود. (بر روی سرخرگ آوران و وبران اثر می گذارد و فشار و برون ده قلبی را افزایش می دهد). کورتیزول موجب افزایش free water clearance می شود، به دلیل اینکه سنتز، ترشح و عملکرد ADH را کاهش می دهد. از طرفی وقتی کورتیزول خیلی زیاد باشد، آنزیمی که در سلول هدف آلدوسترون می باشد (که کورتیزول را به کورتیزون تبدیل می کند)، اشباع می شود. در نتیجه کورتیزول اثرات مینرال کورتیکوئیدی را اعمال می کند.

6. برای تکامل اغلب سیستم های بدن در دوران جنینی کورتیزول ضروری است. در حد طبیعی، بلوغ و تکامل انواع بافتها در fetus را تسریع می کند و در کل تکامل جنین را تسریع می کند. اثری که بر تکامل برخی سیستمها مثل CNS، شبکیه، پوست، دستگاه گوارش و تنفس دارد به طور مشخص شناخته شده است. مثلاً در سیستم تنفس بر روی سلول نوع دو آلوئولی اثر می گذارد و باعث maturation, terminal differentiation می شود تا سورفاکتانت به مقدار و ترکیب طبیعی ساخته شود. در نوزادان زودرس و آنهایی که در ساخت سورفاکتانت مشکل دارند، تجویز گلوکوکورتیکوئید می تواند به آنها کمک کند به شرط اینکه باعث مهار رشد و تکامل سیستمها بعد از تولد نشود.

7. گلوکوکورتیکوئیدها بر خونسازی: اثرات مثبت دارند. افزایش سنتز و ترشح کورتیزول، ترشح اریتروپوئیتین را افزایش می دهد که خونسازی را فعال می کند. پس افرادی که پرکاری آدرنال دارند، پلی سیستمی و گونه ی قرمز دارند. برعکس افرادی که کم کاری آدرنال دارند دچار آنمی می شوند. (انمی در خانمها شدیدتر می باشد چون اندروژن در کم کاری آدرنال ترشح نمی شود و خود اندروژن ها فعال کننده خونسازی هستند).

8. سیستم ایمنی و پاسخ های التهابی: یکی از دلایلی گلیکو کورتیکوئیدها پرمصرفترین داروها هستند این است که به شدت التهاب را مهار و پاسخ های ایمنی را سرکوب می کنند. (ضعف سیستم ایمنی)



سیستم ایمنی و پاسخ های التهابی:

الف) اثرات ضد التهابی: التهاب با تغییر permeability مویرگ ها، خروج لکوسیت ها از عروق، تورم، گرما، افزایش جریان خون و سرخی در بافت همراه است که گلیکو کورتیکوئیدها این موارد را مهار و جلوی شروع التهاب را می گیرند. اما اگر التهاب شروع شده باشد توسط stabilization of lysosome membrane جلوی گسترش آن را می گیرد. stabilization غشای لیزوزمی باعث می شود که آنزیم های لیزوزمی نتوانند خارج شوند و بافت های سالم اطراف از تخریب حفظ می شوند. در نتیجه کورتیزول از گسترش آسیب بافتی جلوگیری می کند. علت پر قدرت بودن در مهار التهاب حضور در مکانیزم های متنوع می باشد که به شرح زیر است:

1. سنتز vasodilatorها مثل نیتریک اکسید، پروستاگلندین ها و ترمبواکسان ها را مهار می کند. در واقع توسط مهار فسفولیپاز A2، تولید آرشیدونیک اسید را کاهش می دهد و همچنین با مهار سیکلو اکسیژناز، تولید پروستاگلندین ها و ترمبواکسان ها را از آرشیدونیک اسید کاهش می دهد. در نتیجه باعث مهار vasodilation می شود.

2. نشر فاکتور platelet active (ترکیبی لیپیدی در سلولهای غشا اندوتلیال، که برای شروع واکنش دیپدز لازم است) را مهار می کند. در نتیجه آن trapping لکوسیت ها مهار و جلو دیپدز گرفته می شود. همچنین بر روی permeability تاثیر منفی دارد.

ب) تضعیف سیستم ایمنی: 1. تولید interleukin1 (که در پاسخ به آنتی ژن توسط ماکروفاژ تولید می شود) را مهار می کند. interleukin1 عامل تب است و با مهار نشر آن جلوی تب گرفته می شود که خود باعث مهار vasodilation شود. (مهار غیرمستقیم vasodilation)



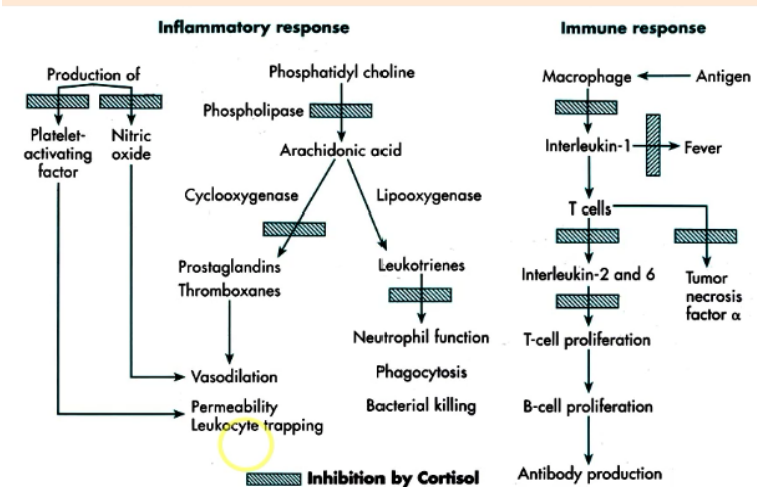
با مهار شدن interlukin1 که خود فعال کننده ها T cell می باشد ، T cell proliferation ها و همچنین تولید سیتوکینین (سیتوکینین هایی نظیر interlukin2,6، فاکتور tumor necrosis α) از T cell ها مهار شود. در نتیجه maturation فعالیت B cell ها نیز کاهش می یابد که خود باعث کاهش تولید آنتی بادی می شود.

با مهار interlukin1 هم ایمنی سلولی (در اثر T cell ها) و هم ایمنی هومورال (در اثر B cell ها) تضعیف می شود.
2. لکوتری ان ها فعال کننده نوتروفیل ها می باشند که خود از آراشیدونیک اسید تولید می شود. در نتیجه وقتی گلوکوکورتکوئید ها زیاد باشند ، نشر لکوتری ان ها مهار می شود و فعالیت نوتروفیل (فاگوسیتوز واز بین بردن باکتری) کاهش می یابد.

- در اثر فعالیت گلوکوکورتکوئید ها ایمنی سلولی و هومورال تضعیف می شود و همچنین با کاهش فعالیت نوتروفیلی امکان رشد باکتری افزایش می یابد. پس می توان گفت افرادی که پرکاری آدرنال دارند یا گلیکوکورتکوئید در دراز مدت مصرف می کنند، شانس عفونت باکتریایی بالایی دارند. (اما در مواردی مثل پیوند اعضا که نیاز به تضعیف سیستم ایمنی می باشد از این داروها استفاده می شود و این افراد باید بهداشت را به خوبی رعایت کنند.)

- افرادی که پرکاری درمان نشده و درازمدت آدرنال دارند، به دلیل مهار T cell proliferation ها، بافت لنفاوی تحلیل رفته دارند. در آزمایش های هماتولوژی این افراد شمارش (count) لنفوسیتها، ماکروفاژها، ائوزینوفیل ها بازوفیل ها و T cell کم می باشد. برعکس نوتروفیل می تواند زیاد باشد، چون ازاد شدن نوتروفیل از مغز استخوان (bone marrow) زیاد می شود. (توجه: مقدار نوتروفیل می تواند افزایش یابد اما فعالیت آن کم می شود.)

اثرات ضد التهابی و تضعیف سیستم ایمنی



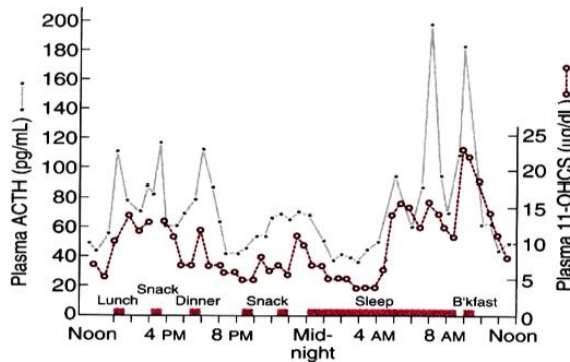
غلظت کورتیزول در شبانه روزه: به دلیل نوسانات شدید غلظت کورتیزول در شبانه روز که خود به دلیل نوسانات در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز رخ می دهد، نمی توان غلظت خاصی را بیان کرد.

- با توجه به سطح زیر منحنی، میزان کورتیزول در پلاسما از صبح تا ظهر نسبت به ظهر تا غروب بیشتر می باشد. (به طور کلی از صبح به غروب کاهش می یابد.) کمترین میزان ترشح از 12 شب تا نزدیک 4 صبح می باشد که فرد در خواب عمیق است.

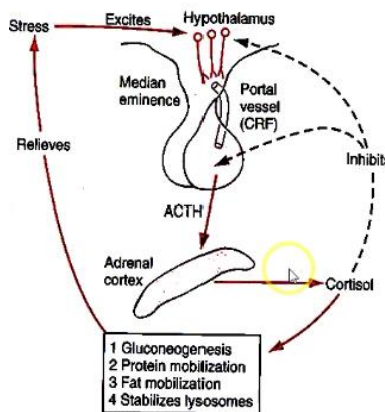


(کمترین میزان فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز نیز در همین ساعات است)، چون فرد غذای کافی خورده و برای استراحت در تاریکی است.

- بیشترین میزان در ابتدای صبح بعد از برخاستن از خواب و قبل از صرف صبحانه می باشد که بعد از خوردن صبحانه این میزان کاهش می یابد. در این ساعات، قند خون رو به کاهش بوده و کورتیزول ترشح می شود تا قند خون افزایش یابد. همچنین طلوع خورشید می تواند علت دیگر افزایش باشد که باعث expose شدن فرد به نور شدید بعد از تاریک طولانی می شود.



تنظیم ترشح کورتیزول: توسط محور هیپوتالاموس - هیپوفیز می باشد. هر عاملی که استرس فرض شود (حتی کاهش قند خون)، می تواند این محور را فعال کند. در نتیجه هورمون کورتیکوتروپین ریلیزینگ (CRH) از هیپوتالاموس ترشح می شود که از طریق سیستم پرتال به قسمت جلوی هیپوفیز رفته و ترشح هورمون آدرنو کورتیکو تروپیک (ACTH) را موجب می شود. این هورمون روی سلول های Zona reticularis, Zona fasciculata به رسپتورباند می شود و سنتز و ترشح کورتیزول را از این دو Zone افزایش می دهد و با اعمال اثرات کورتیزول، تسکین انجام خواهد شد. همچنین در اثر افزایش کورتیزول توسط فیدبک منفی ترشح ACTH, CRH کم می شود در نتیجه ترشح خود کورتیزول نیز کاهش می یابد.

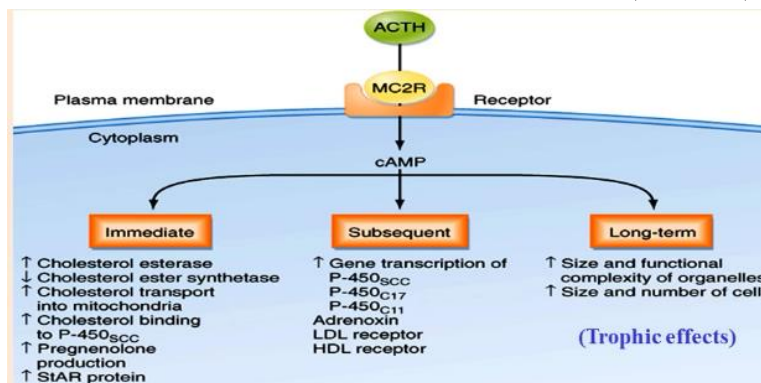




اثرات و مکانیزم عمل ACTH بر غده آدرنال :

ACTH برای حفظ توده بافتی غده آدرنال و حتی Zona glomerulosa لازم است. با اینکه فعالیت Zona glomerulosa در دست ACTH نیست اما برای داشتن فعالیت طبیعی آن، ترشح و حضور ACTH لازم است. ACTH به گیرنده های ملانوکورتین نوع 2 (mc2r) که بر روی سلولهای Zona fasciculata, Zona reticularis واقع شده اند، متصل می گردد. این گیرنده ها از نوع G protein coupled receptor (GPCR) می باشد. با اتصال ACTH به آن ها signaling pathway فعال شده و بلافاصله و مستقیماً فعالیت تمام پروتئین های درگیر در سنتز گلوکوکورتیکوئیدها و آدرنال اندروژن ها افزایش می یابد. به دنبال آن می تواند بیان ژن های مربوط به این پروتئین ها و نیز آنزیم هایی که برای جمع آوری کلسترول از پلاسما و translocation آن لازم است را افزایش می دهد. البته این پروسه کمی زمانبر است. اثرات درازمدت ACTH، افزایش توده بافتی غده آدرنال و اثرات trophic آن از جمله افزایش تعداد و سایز سلولها و نیز افزایش ارگانل های درون آنها می باشد.

ACTH در پوست به گیرنده های ملانوکورتین نوع 1 (mc1r) متصل شده و اثرات α-MSH activity (melano stimulating hormone activity) ایجاد می کند. بنابراین به هر دلیلی که میزان ACTH افزایش یابد، منجر به hyperpigmentation پوست و مخاط می گردد. کسانی که دچار کم کاری غده آدرنال هستند چون اثرات فیدبک منفی کورتیزول بر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز اعمال نمی گردد، میزان ترشح ACTH بالاتر از حد طبیعی بوده و باعث تیرگی پوست و مخاط می گردد. یکی از علائم بالینی کم کاری شدید غده آدرنال همین hyperpigmentation می باشد.



در بیمارانی که تحت درمان با داروهای گلیکوکورتیکوئیدی هستند، قطع دارو باید به آهستگی صورت گیرد. زمانی که یک فرد exogenous corticosteroid دریافت می کند، میزان corticosteroid بالاتر از سطح فیزیولوژیکی رفته و طی negative feedback محور هیپوتالاموس-هیپوفیز مهار شده و ترشح ACTH کاهش می یابد. به این ترتیب اثرات trophic هورمون ACTH بر روی غده آدرنال از بین رفته و این غده به خصوص در ناحیه Zona fasciculata دچار آتروفی می گردد. حال با قطع ناگهانی داروها، چنانچه این افراد با استرس مواجه شوند، چون سلول هایی که بتوانند گلوکوکورتیکوئید ترشح کنند وجود ندارند، عواقب آن ممکن است خطرناک باشد. بنابراین قطع دارو باید به آهستگی انجام



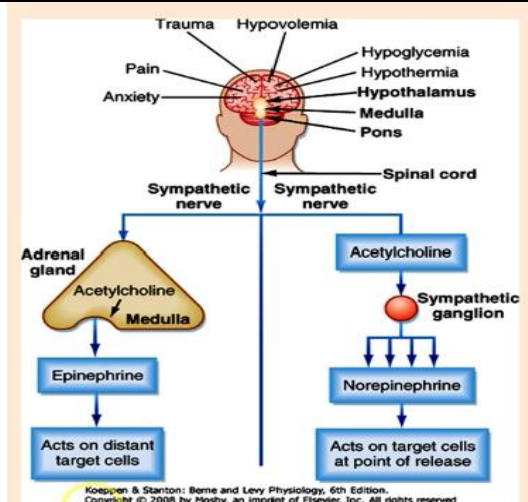
شود تا از اثرات فیدبک منفی آنها به تدریج کاسته شده و ترشح به حالت طبیعی بازگردد و بافت غده آدرنال نیز بازسازی شود و endogenous corticosteroid ها تا مین شوند.

از جمله بیماری های غده آدرنال Hypoadrenalism از نوع Addison'Disease می باشد که یک بیماری خودایمنی است. در این بیماری آنتی بادی هایی علیه قشر غده آدرنال ساخته شده و آن را تخریب می کنند. در نتیجه میزان ترشح هورمون های corticosteroid کاهش می یابد و یکی از علائم آن ، تیره شدن پوست و مخاط می باشد. در این بیماران جایگزینی mineralo corticoid ها که برای حیات ضروری اند (life saving)، لازم می باشد. اما چنانچه قرار است این افراد با یک استرس مثلا عمل جراحی مواجه شوند، جایگزینی گلیکوکورتیکوئید ها به منظور ایجاد مقاومت در برابر استرس و حفظ فشارخون و برون ده قلبی نیز لازم می باشد، در غیر این صورت دچار حالتی به نام Addisonian crisis می شوند.

Hyperadrenalism چنانچه به علت وجود مشکل در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز باشد، به آن cushing's disease و اگر در اثر اختلال در غده آدرنال باشد، به آن cushing's syndrome گفته می شود. از جمله علائم این بیماری (پرکاری ادرنال): چاقی تنه ، حالت moon face، قرمزی گونه ها (red cheeks) ، التیام کند زخم ها (poor wound healing)، پوکی استخوان، طبیعی نبودن کنترل هیجانها و پاسخ های احساسی ، اشتها زیاد ، مقاومت به انسولین، قند خون بالا و داشتن برخی از علائم دیابت .شانس ابتلا به دیابت آدرنالین در این افراد بالا است.

Adrenal medulla

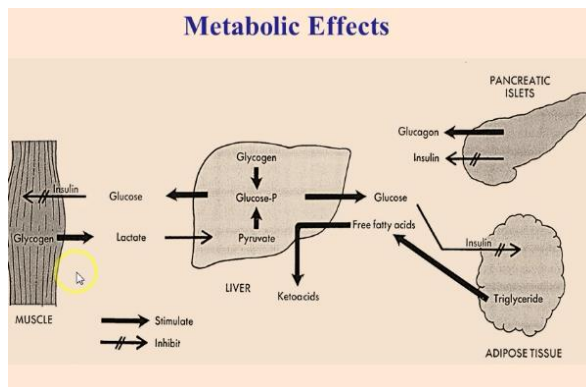
مدولای آدرنال بخشی از سیستم سمپاتیک محسوب میشود و اعصاب سمپاتیک که از مرکز سمپاتیک به مدولای آدرنال (سلول های کرومافینی) و گانگلیون های سمپاتیک می آیند، باعث رهاسازی استیل کولین از پایانه های آنها میگردد. در گانگلیون های سمپاتیک، preganglionic neuronها استیل کولین را آزاد کرده و postganglionic neuron ها را فعال می کنند. این نورون ها نیز از پایانه های آکسونی خود نور اپینفرین را رها می کنند و بر بافت هدف خود اثر می گذارند. از پایانه های اعصابی که به مدولای آدرنال می آیند، نیز استیل کولین رها می شود اما سلولهای کرومافینی فاقد آکسون بوده و سنتز و ترشح اپینفرین افزایش می یابد. اپینفرین ترشح شده به فضای خارج سلولی، وارد خون شده و از طریق گردش خون بر بافت های هدف خود اثر می گذارد.



اثرات آدرنالین (اپینفرین)

بافت های هدف آدرنالین مانند کورتیزول، ماهیچه، کبد و بافت چربی است. گیرنده های آدرنالین در بافت چربی B2, B3 آدرنرژیک رسپتور ها بوده و با اتصال آدرنالین به این گیرنده ها لیپولیز افزایش یافته و تری گلیسیرید ها به اسیدهای چرب آزاد و گلیسیرول شکسته می شوند. به این ترتیب میزان گلیسرول و اسیدهای چرب آزاد پلاسما افزایش می یابد. بخشی از این اسیدهای چرب آزاد به کبد وارد شده و به کتون تبدیل می شود. اپینفرین در کبد نیز دارای گیرنده های B2 می باشد که فعال شدن آنها باعث افزایش گلیکوژنولیز و گلوکونئوزز شده و در نهایت باعث افزایش قند خون پلاسما می گردد. اپینفرین در ماهیچه ها نیز دارای گیرنده B2 آدرنرژیک است و در آنجا نیز باعث افزایش گلیکوژنولیز می گردد ولی قند حاصل نمی تواند از سلول های ماهیچه ای خارج شود و وارد پلاسما گردد. لاکتات حاصل از فعالیت ماهیچه ای وارد پلاسما می شود و ضمن افزایش لاکتات خون، بخشی از آن وارد کبد شده و طی فرایند گلوکونئوزز به قند تبدیل می شود. گلیسرول حاصل از تجزیه تری گلیسیرید های بافت چربی نیز وارد کبد شده و به قند تبدیل می گردد. به این ترتیب اپینفرین باعث افزایش مواد سوختی در پلاسما می گردد.

اپینفرین باعث مهار ترشح انسولین و افزایش ترشح گلوکاگون از پانکراس شده و نسبت گلوکاگون به انسولین را در پلاسما افزایش می دهد. به این ترتیب اثرات گلوکاگون غالب شده و در بدن ظاهر می گردد که مشابه با اثرات اپینفرین می باشد مثل افزایش قند پلاسما، لیپولیز، گلیکوژنولیز و گلوکونئوزز.





مکانیزم اثر اپینفرین

اپینفرین از طریق اتصال به آدرنرژیک رسپتور ها اثر خود را اعمال می کند. این گیرنده ها جزء G protein coupled receptor (GPCR) می باشند. گیرنده های $\alpha 1 A, \alpha 1 B, \alpha 1 D$ با G protein های $\alpha 1 A, \alpha 1 B, \alpha 1 D$ هستند، coupled می گردند و signal pathway را فعال می کنند که باعث افزایش IP_3 (اینوزیتول تری فسفات)، Ca^{2+} ، DAG (دی اسیل گلیسرول) می شود. گیرنده های $\alpha 2 A, \alpha 2 B, \alpha 2 C$ با G protein های نوع A جفت شده و باعث مهار انزیم آدنیلیل سیکلاز و کاهش CAMP می گردند.

گیرنده های B_1, B_2, B_3 با G protein های نوع S، coupled می شوند و آدنیلیل سیکلاز را فعال کرده و CAMP را افزایش می دهند. بسته به اینکه در بافت های هدف اپینفرین، کدام یک از گیرنده ها بیشتر بیان شود، اثرات همان رسپتور غالب است.

تنظیم فعالیت

فعالیت مدولای آدرنال توسط مرکز سمپاتیک تنظیم می شود و هر عاملی که باعث فعالسازی مرکز سمپاتیک شود، می تواند مدولای آدرنال را نیز فعال کند. برخی از این stimulator ها یا استرسها عبارت اند از: Hypoglycemia، ورزش، جراحی یا بیماری شدید، قرار گرفتن در معرض سرما، کاهش حرارت بدن، کاهش حجم مایع خارج سلولی (Hypovolemia)، انواع تروما ها و ...

ورزش به عنوان یک استرس فیزیکی، مرکز سمپاتیک را فعال می کند و به دنبال آن آدرنالین ترشح می شود تا سوخت را تأمین کند. در هنگام استرس، قشر آدرنال فعال شده و ترشح کورتیزول افزایش می یابد. پس در هنگام استرس مدولا و قشر آدرنال فعال می شوند، بنابراین با فعال شدن سمپاتیک، غده آدرنال نیز فعال می شود (سیستم sympathoadrenal)

پاسخ جامع سمپاتیک و آدرنال به ورزش

در هنگام ورزش شرایط به نحوی تغییر می کند که بدن بتواند استرس فیزیکی ناشی از ورزش را تحمل کند. در این شرایط، هدف اصلی تأمین مواد غذایی برای ماهیچه ها و نیز تأمین اکسیژن و قند برای مغز ضروری است. در هنگام ورزش مغز به عنوان یک هماهنگ کننده (cordinator) عمل میکند و نیاز آن به اکسیژن و قند افزایش می یابد. علاوه بر این چون مغز به جز قند سوخت دیگری استفاده نمی کند، پس نباید قند خون افت کند.

بر روی راه های هوایی گیرنده های B_2 آدرنرژیک قرار گرفته اند. با فعال شدن سیستم سمپاتیک، مدولای آدرنال اپینفرین ترشح می کند که به این گیرنده ها وصل شده و dilution ایجاد می کند. به این ترتیب راه های هوایی گشاد شده و مقاومت در مسیر جریان هوا کاهش می یابد. در نتیجه هوا بهتر و بیشتر به alveol های رسد و اکسیژن مورد نیاز بدن در این شرایط تأمین می گردد.

ذخایر سوختی بدن در کبد، بافت چربی و ماهیچه قرار گرفته است. در بافت چربی گیرنده های B_2, B_3 آدرنرژیک را داریم و زمانی که سیستم sympathoadrenal فعال می شود، لیپولیز رخ می دهد و تری گلیسیریدها به اسیدهای چرب آزاد و



گلیسرول تجزیه می شوند. اسیدهای چرب آزاد در کبد می توانند به کتون تبدیل شوند و ketogenesis را در کبد افزایش دهند. به این ترتیب میزان کتون پلاسما افزایش می یابد. کتون سوخت مناسبی برای ماهیچه ها است و زمانی که ذخیره گلیکوژن ماهیچه ها تمام می شود، ماهیچه ها از کتون استفاده می کنند. سلولهای کبد (هپاتوسیت ها) دارای گیرنده های B2 آدرنرژیک هستند و با فعالسازی سیستم sympathoadrenal فرایندهای گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز فعال شده و در کبد قند تولید می شود و در نهایت قند خون افزایش می یابد.

در ماهیچه ها نیز گیرنده های B2 آدرنرژیک فعال شده و ضمن افزایش گلیکوژنولیز قند تولید می شود که البته این قند نمی تواند از سلول خارج شود. در عوض لاکتات تولیدی وارد پلاسما شده و منجر به افزایش لاکتات پلاسما می گردد. در ضمن بخشی از لاکتات نیز مانند گلیسرول های حاصل از تجزیه تری گلیسیرید ها به کبد رفته و طی گلوکونئوژنز به قند تبدیل می شوند.

سلول های B پانکراس دارای گیرنده های $\alpha 2$ آدرنرژیک و سلول های α پانکراس دارای گیرنده های B2 آدرنرژیک می باشند که با فعال سازی این گیرنده ها ترشح انسولین کاهش یافته و ترشح گلوکاگون افزایش می یابد. به طور کلی نسبت گلوکاگون به انسولین در پلاسما افزایش یافته و اثرات گلوکاگون به صورت غالب (dominant) است که منجر به کاهش برداشت گلوکز (glucose uptake) توسط بافت های ماهیچه ای و چربی می گردد. چون این بافت ها بیشترین توده بافتی در بدن هستند، قند در پلاسما حفظ می شود.

دستگاه گوارش (GI)، دستگاه های دستگانه های ادراری و reproductive دارای گیرنده های B2 آدرنرژیک هستند که با فعال شدن این گیرنده ها، حرکات (motility) کاهش می یابد و در مصرف سوخت صرفه جویی می شود تا این سوخت بیشتر به ماهیچه های اسکلتی و مغز برسد.

در قلب گیرنده های B1 آدرنرژیک وجود دارد. زمانی که سیستم sympathoadrenal فعال می شود، اپینفرین و نور اپینفرین افزایش می یابند و به این گیرنده ها در عضلات قلب متصل و باعث اثرات lusitropic, chronotropic, inotropic مثبت در قلب می شوند. با افزایش قدرت انقباضی قلب و به دنبال آن افزایش stroke volum، heart rate و در مجموع برون ده قلب (cardiac output) افزایش می یابد.

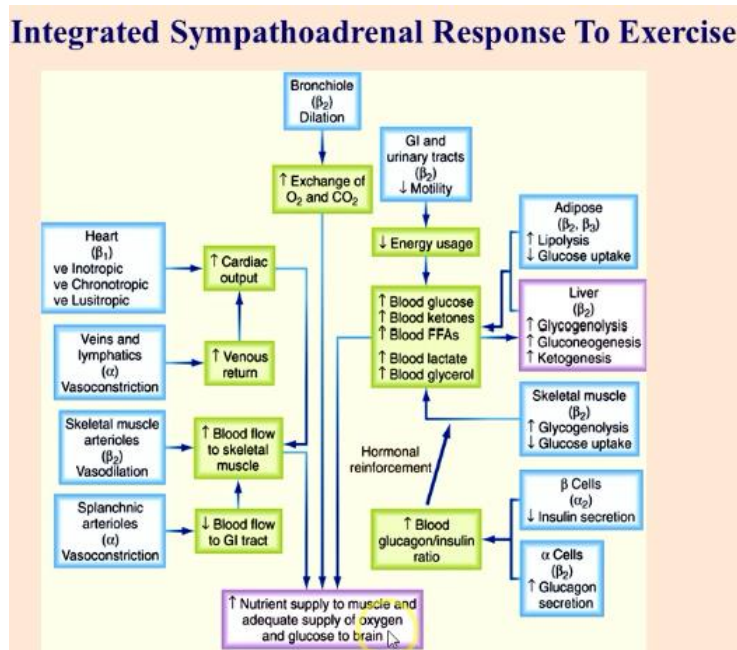
سیاهرگ ها و عروق لنفاوی دارای گیرنده های α آدرنرژیک هستند و فعال سازی sympathoadrenal منجر به vasoconstriction در آنها می گردد. چون این عروق volume reserve هستند، با انقباض خود حجم قابل ملاحظه ای از خون را به گردش درمی آورند و بازگشت خون وریدی (venous return) را افزایش می دهند. افزایش venous return، کشیدگی عضله بطن را افزایش می دهد و با توجه به قانون فرانک استارلینگ افزایش کشیدگی بطن تا یک حد معین باعث افزایش قدرت انقباضی قلب شده و cardiac output افزایش می یابد.

عروق اندام های داخلی شکمی مثل اندامهای تناسلی، دستگاه گوارش و غیره گیرنده α آدرنرژیک دارند که با فعال شدن sympathoadrenal، این عروق دچار vasoconstriction می شوند و جریان خون این اندام ها کاهش می یابد.



در عوض جریان خون اندام هایی که عروق گشاد شده اند (vasodilation) مثل عضلات اسکلتی افزایش می یابد تا اکسیژن و مواد غذایی مورد نیاز آنها فراهم شود.

بنابراین تقریباً تمام سیستم های بدن با فعال شدن سیستم sympathoadrenal فعالیت شان به گونه ای تغییر می کند تا بدن بتواند استرس فیزیکی ایجاد شده را بدون آسیب یا با حداقل آسیب ممکن تحمل کند.



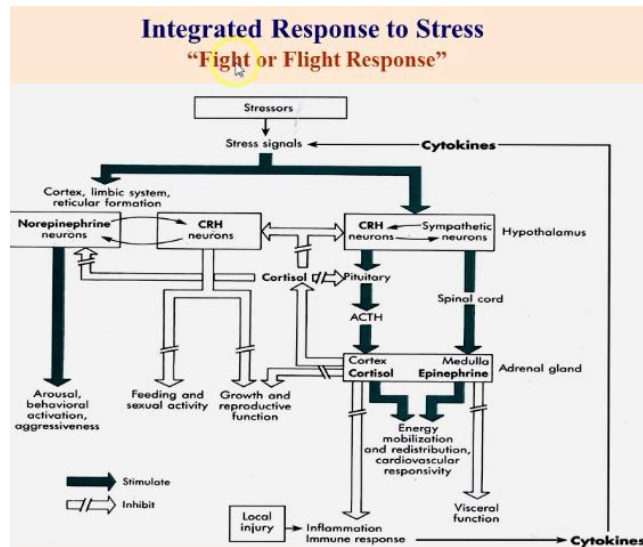
همیشه استرس ها فیزیکی نیستند و برخی اوقات با استرس های روانی (mental) همراه اند. در این شرایط سیستم sympathoadrenal باید فرد را برای ستیز (fight) و یا گریز (flight) مهیا کند.

زمانی که فرد ورزش می کند relaxed بوده و دچار استرس mental نیست و مغز و ماهیچه های اسکلتی درگیر فعالیت اند ولی فرد از لحاظ روانی relaxed می باشد.

در پاسخ ستیز_گریز نیز ماهیچه اسکلتی درگیرند و تمام موارد گفته شده در مورد ورزش نیز در این باره صادق است. stressor، سیستم سمپاتیک و محور هیپوتالاموس_هیپوفیز را فعال کرده و منجر به ترشح کورتیزول و اپینفرین از قشر و مدولای آدرنال می گردد. این هورمون ها اثرات متابولیکی خود را بر روی عضلات، سیستم قلبی عروقی، اندام های داخل شکم و غیره اعمال می کنند. اما در حالت ستیز_گریز فرد از نظر روانی دچار استرس است. بنابراین یک سری سیستم هایی فعال می شوند تا واکنش های هیجانی و رفتار فرد را تغییر دهند و او را آماده ستیز یا گریز کنند. بنابراین مسیری از reticular formation, cortex, limbic system (در دستگاه CNS) فعال می شوند و رفتار فرد را تحت تاثیر قرار می دهند و باعث ایجاد حالت های انگیزشی و تهاجم، حالت دفاعی، خشم و غیره می شوند. در این جا فعالیت هایی چون reproductive و فعالیت های جنسی، اشتها و رشد کاملاً متوقف می شوند.



در حالت استیز و گریز ممکن است فرد دچار جراحت (local injury) شود که به دنبال آن پاسخ های ایمنی و التهابی فعال می شوند. سایتوکاین های تولید شده، به قسمتهای بالاتر رفته و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و cortex آدرنال را فعال می کنند تا ترشح کورتیزول افزایش یابد. کورتیزول باعث مهار التهاب و مانع گسترش آسیب بافتی می گردد.



بنابراین چه استرس ها فیزیکی باشند و چه فیزیکی- روانی، سیستم sympathoadrenal (سیستم سمپاتیک و غده آدرنال (medulla, cortex)) فعال می شود تا بدن برای تحمل استرس آماده شود. دلیل اینکه 2 بافت تکاملی کاملاً متفاوت و با منشا مختلف در غده آدرنال در کنار هم قرار گرفته اند، همین امر می باشد.