فصل اول

مقدمه و مروری بر تحقیقات گذشته

مروری بر تحقیقات گذشته

با توجه به صنعتی شدن جهان امروز و افزایش رشد تولید و مصرف مواد شیمیایی مضر برای سلامت انسانها، شاهد بروز انواع و اقسام بیماریهای جهان صنعتی هستیم. از جمله مهلکترین بیمارهای قرن حاضرایدز و سرطان می باشد که هنوز راه حل دارویی و مناسب برای درمان هیچیک از آنها ارائه داده نشده است. از میان سرطان های شایع در میان زنان علاوه بر سایر سرطان ها سرطان سینه، دهانه رحم و تخمدان دیده می شود که در سنین مختلف و تحت شرایط مختلف بروز میکند. ولی امروزه با گسترش علم و استفاده از ابزارهای مخصوص در تشخیص اینگونه سرطان ها تا حد بسیار زیادی امید به زندگی، همچنین افزایش طول عمر و نیز حفظ قدرت باروری در آنان افزایش یافته است.

از جمله روش های درمانی در سرطان, رادیوتراپی و شیمی درمانی می باشد که با استفاده از اشعه های یونیزه کننده و داروهای آلکیله کننده صورت می پذیرد. اثرات جانبی چنین درمان های سیتوتوکسیک، آسیب رسیدن به تخمدان و از دست دادن باروری در افراد می باشد.

زنانی که براثر بروز یکی ازسرطان های نامبرده تحت پروسه شیمی درمانی قرارمی گیرند ناخواسته تا حد بسیار زیادی قدرت باروری خود را ازدست خواهند داد اما با توجه به دانش واطلاعات امروز روش هایی برای حفظ گامت های ماده و بخصوص حفظ باروری در بیماران سرطانی که تحت شیمی درمانی قرار میگیرند به وجود آمده است که عبارتند از :

۱_انجماد جنین

۲_انجماد تخمک

۳_ فریز کردن بافت تخمدان

٤_ تکنیک پیوند مستقیم بافت تخمدان

استفاده از تکنیک های بالا (انجماد جنین و تخمک) نیاز به تحریکات هورمونی به منظور افزایش تعداد تخمک ها داشته که چنین تحریکات هورمونی شروع درمان سرطان را به تأخیر انداخته و ممکن است مستقیماً باعث پیشرفت تومورهای سرطانی وابسته به هورمون شود. اما در تکنیک های شماره ۳ و٤ درمان سرطان بدون تأخیر صورت می پذیرد. بنابراین بهترین گزینه، گزینه پیوند مستقیم بافت تخمدان می باشد.

۱-۱ حفظ باروری چرایی و چگونگی آن:

حفظ باروری بیمارانی که در معرض عقیمی ناشی از بدخیمی ها و سرطان ها قرار دارند، قبل از شروع درمان ضروری به نظر می رسد.(۱) بدلیل پیشرفت در تشخیص و درمان سرطان ها در دوران کودکی، نوجوانی و بلوغ، جمعیت بازمانده های نوجوان و بالغ، از بدخیمی های دوران کودکی تا حد زیادی افزایش یافته است. چنانچه بر اساس آمار موجود یک نفر از هر ۲۵۰ نفرجمعیت زنان بالغ دارای چنین وضعیتی می باشند که به دلیل نوع درمان و القاء نقص تخمدانی و نابودی ذخیره تخمدانی تا پایان عمر از مشکل ناباروری رنج خواهند برد.(۱, ۲)

در حال حاضر سرطان پستان از شایعترین نوع سرطان ها در سنین باروری زنان می باشد. تخمین زده میشود که پانزده درصد تمامی موارد سرطان پستان در زنان زیر چهل سال رخ میدهد. سرطان سرویکس نیز دیگر مورد شایع در سنین باروری زنان است که برای حفظ قدرت باروری این جمعیت مبتلا تحقیقات بسیاری صورت گرفته و همچنان در حال گسترش است، دیگر بیماریهای سیستمیک مانند لوپوس اریتماتوزوس سیستمیک[۱]، گلومرولونفریتیس حاد[۲] و بیماری بکت[۳]و نیز علاوه بر این بیماران سرطان های گوناگون شامل سرطانهای عضلانی–اسکلتی مانند سارکومای اوینگ[٤] و سارکومای استخوانی[٥]، سرطان های هماتوپوئیتیک[٦] مانند لوکمی ها[۷] و لنفوماها[۸]، نوروبلاستوماها[۹] و تومور ویلمز[۱۰] کاندید حفظ باروری می باشند که علاوه بر درمان های متداول شیمی درمانی/پرتودرمانی در بیماران سرطانی، درمان های ویژه ای را برای حفظ باروری در آن ها می توان بکار گرفت .(۳, ٤)

---

[1]. Systemic lupus erythematosus
[2] .Acute glomerulonephritis
[3] .Behcet's disease
[4] .Ewing's sarcoma
[5] .osteosarcoma
[6] .Hematopoitic cancers
[7] .Leukemias
[8] .Lymphomas
[9] .neuroblastomas
[10] .Wilm's tumor

۱-۲ گزینه های حفظ باروری:

روش های متعددی تا کنون جهت حفظ باروری در بیماران مبتلا به سـرطان هـای تخمـدان و سـینه بررسی شده است. اگرچه هیچ کدام به طور جامع و کامل مورد قبول صد در صد قرار نگرفته اند، اما بسیاری از تکنیک های موجود امیدوار کننده بوده اما همچنان در مراحل آزمایشی قرار دارند.

۱-۲-۱ متوقف کردن تخمدان[1]:

به دلیل کم بودن حساسیت غدد جنسی به درمان توکسیک قبل از قاعدگی دانشمندان سعی کردند تا به کمک آگونیست های GnRH اپیتلیوم زاینده را به صورت خاموش نگاه دارند. آگونیست های GnRH روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز اثر کرده و عملکرد تخمدان را متوقف میکنند. این آگونیستها می توانند باعث حفظ عملکرد طولانی مدت تخمدان شوند.(۵, ٦) حداقل ۱۰ روز قبل از شروع شیمی درمانی درمان با آنالوگ های GnRH بایستی آغاز شده و در طول پروسه شیمی درمانی نیز، درمان با آنالوگ های GnRH باید ادامه یابد، علت آن اثر نامطلوب اولیه ای است که توسط داروهای شیمی درمانی بر تخمدان وارد می گردد.

همچنین این رویکرد در مورد بسیاری دیگر از داروهای سرکوب کننده محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان نیز مورد آزمون قرار گرفته است. تعدادی از مشاهدات در این زمینه نتایج متضادی را گزارش کرده که موجب تردید در کارایی این شیوه شده است. در مطالعه ای که Sonmezer و همکاران در سال ۲۰۰۳ انجام داده اند نشان داده شده که نه تنها اپیتلیوم زاینده حفظ نشده بلکه کاهش تعداد فولیکول های تخمدان در اثر تزریق مستقیم آنالوگ هایGnRH به تخمدان مشاهده شده است .(۷)

۱-۲-۲ جابجایی تخمدان(اووفوروپکسی)[2]:

جابجا کردن تخمدان ها به مکانی خارج از محدوده ی دریافت کننده تابش، می تواند به افرادی که قرار است تحت رادیوتراپی قرار بگیرند، یاری رساند. این شیوه به طور واضح میزان دریافت دوز تابشی را در بیماری های همچون بیماری هاجکین[3] کاهش داده است. به عنوان نمونه، میزان دوز دریافتی تخمدان به دنبال تغییر مکان، حدود ۵ تا ۱۰ درصد نسبت به مکان اصلی تغییر کرد.

---

[1].Ovarian Suppression
[2].Oophoropexy
[3].Hodgkin's disease

۱-۲-۳ تکنولوژی کمکی تولیدمثل(ART۱):

روش های تکنولوژی کمکی تولیدمثل احتمالاً پراستفاده ترین روش ها در بیمارانی است که خواستار حفظ باروری خود می باشند. عمده ترین روش های مورد استفاده در این تکنولوژی به قرار زیر است:

الف_ انجماد جنین

ب_ انجماد تخمک

ج_ فریز کردن بافت تخمدان

د_ تکنیک پیوند مستقیم بافت تخمدان

۱-۳ تاریخچه و مطالعات پیوند بافت تخمدان

درمدلهای جانوری پیوند بافت تخمدان به پدیکول تخمدان امکان حاملگی طبیعی را فراهم می کند. بااین وجود تکنیک جراحی هجومی چسبندگی و مشکلاتی که در کنترل مستقیم رشد فولیکولی در این مکان وجود دارد باعث شده که در تحقیقات مکانهای مختلفی برای پیوند در نظر گرفته شود. در سال ۲۰۰۳ محققان دو مکان پیوندی زیر پوستی و ماهیچه را درموش با هم مقایسه کردند. آنها اهمیت سلول های ماهیچه ای صاف عروقی و پری سایت ها را در حمایت و نگهداری بافت پیوندی نشان دادند. همچنین تعداد فولیکول های آسیب دیده بطور معنی داری در پیوند درون ماهیچه ای نسبت به زیر پوست کمتر مشاهده شد.(۸)در مطالعه دیگری بافت تخمدان موش پس از انجماد و ذوب به صورت اتولوگ به درون صفاق همان موش پیوند زده و پس از بررسی های بافت شناسی نشان دادند که فولیکول های بزرگ درون بافت اکثراً از بین رفته اند اما میزان زنده ماندن فولیکولهای بدوی در بافت پیوندی بیشترشده است.(۹) liu و همکارانش در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که بلوغ فولیکول های بدوی موش به وسیله ترکیب دوروش پیوند و کشت در محیط in vitro امکان پذیر است. همچنین میزان زنده ماندن فولیکول ها در تخمدان های کامل موش های تازه متولد، پس از پیوند هتروتوپیک زیر کپسول کلیه با روش هایی مانند شمارش فولیکولی بررسی آپاپتوزیس ارزیابی کردند، سیکل هورمونی و رشد و بهبود یافتن فولیکول ها بعد از پیوند حفظ شد اما فقدان قابل توجهی در محتوی فولیکولی مشاهده گردید.(۱۰)

---

[1].Assisted Reproductive Technologies

۱-۴ انواع مختلف پیوند بافت تخمدان:

۱-۴-۱ از نظر فرد دهنده و گیرنده:

۱-۴-۱-۱ پیوند زنوگرافت[1]

این مدل پیوند از یک گونه به گونه دیگر صورت گیرد.(۸) مشکلی که در اینگونه پیوند ها وجود دارد سرکوب کردن سیستم ایمنی فرد گیرنده پیوند است که برای رفع این مشکل می توان از نژادهای جانوری که سیستم ایمنی آنها سرکوب شده باشد استفاده کرد. موشهای SCID از بهترین نمونه هایی هستند که در مورد پیوند زنوگرافت استفاده می شوند تا مشکلات رد پیوند را برطرف سازند.(۱۱)این نوع پیوند می تواند برای افراد سرطانی مورد استفاده قرار گیرد چراکه خطر ایجاد دوباره سلول سرطانی در پیوندهای اتوگرافت را حذف خواهد کرد. اما از مشکلات این نوع پیوند انتقال برخی از عوامل مانند رتروویروس ها و پریون ها از گیرنده به بافت تخمدان بوده که بکاربردن این روش را تا حدی مورد تردید قرار داده است.(۱۲)

۱-۴-۱-۲ پیوند آلوگرافت یا هترولوگ [2]

در این پیوند، دهنده پیوند یک فرد و گیرنده فرد دیگری از همان گونه می باشد. در اینصورت مشکل سرکوبی سیستم ایمنی به وجود خواهد آمد.(۱۳)

۱-۴-۱-۳ پیوند اتوگرافت یا اتولوگ[3]

گیرنده و دهنده پیوند یک فرد و از یک گونه می باشد در نتیجه مشکل سرکوب سیستم ایمنی وجود نخواهد داشت.

۱-۴-۲ از نظر مکان پیوند

۱-۴-۲-۱ پیوند اورتوتوپیک[4]

از نظر مکانی، پیوند می تواند اورتوتوپیک باشد یعنی بافت یا اندام مورد نظر در مکان طبیعی خود پیوند شود.

---

[1] .Xnograft = Heterograft = Heterotransplant = Xnotransplant
[2]. Autologous Or Heterologous
[3].Autograft = Allograft
[4]. Orthotopic

۱-۴-۲-۲ پیوند هتروتوپیک[1]

در این نوع پیوند بافت مورد نظر در مکان دیگری غیر از مکان طبیعی خود پیوند می شود. به دلیل اینکه در پیوند هتروتوپیک امکان حاملگی طبیعی و خود به خود وجود ندارد اووسیت ها باید برای IVF و کشت جنین و انتقال جنین جمع آوری شوند.(۱۳)

مشکلات موجود در پروسه پیوند بافت تخمدان

بهترین نوع پیوند در این پروسه پیوند اتولوگ هتروتوپیک می باشد در پیوند هتروتوپیک عملکرد آندوکرین بطور طبیعی به فعالیت خود ادامه می دهد. (١٤). درست است که پیوند مجدد بافت تخمدانی به صورت (اورتوتوپیک) به حفره لگنی یا به صورت (هتروتوپیک) به ناحیه ی جلوی بازو (forearm) یا دیواره شکمی (abdominal wall) انجام می شود و بارداری را امکان پذیر خواهدکرد اما خطر انتقال سلول های سرطانی را نیز به همراه خواهد داشت. علاوه بر این انتقال برخی از عوامل ویروسی و پریونی از گیرنده پیوند بافت تخمدانی به مناطقی که پیوند به آنجا زده می شود، مانند کپسول کلیه و یا درون عضله خود فرد، از جمله خطرات پیوند بافت تخمدانی می باشد.(۱۵) همچنین ایسکمی بافت از جمله معایب اصلی پیوند است که در اثر نرسیدن اکسیژن به بافت پیوندی به وجود می آید. بافت تخمدان برای فاکتورهای آنژیوژنیک دارای ژنهای فراوانی است، اما با وجود این مزیت های فیزیولوژیکی. هیپوکسی یا نرسیدن اکسیژن به بافت، در مدت زمانی که طول می کشد تا بافت دوباره رگدار شود اتفاق خواهد افتاد. (١٦)در جوندگان برش های بافت تخمدان ۲ تا ۳ روز بعد از پیوند دوباره رگدار می شوند.(۱۷) اما این احتمال در پیوندهای بافت تخمدان انسان بیشتر به طول می انجامد، چرا که تخمدان انسان حجیم تر و تراکم فولیکولی آن کمتر است بنابراین پیوندهای تخمدانی در انسان به مراتب نسبت به ایسکمی حساس ترمی باشند.(۱۸) از میان انواع فولیکول ها فولیکول های بدوی نسبت به فولیکول های در حال رشد در مقابل ایسکمی مقاومترند.(۱۹) هرچه بافت پیوند شده کوچکتر باشد خون رسانی به بافت راحت تر صورت می گیرد و خطر ایسکمی کمتر خواهد شد . در نمونه های پیوندی بزرگ تر، مرکز بافت، در معرض خطر هیپوکسی و به دنبال آن ایسکمی قراردارد که درنتیجه تعداد فولیکول های زیادی در اثر کمبود اکسیژن خواهند مرد. (۱۰, ١٦) آسیب ایسکمی بعد از پیوند به علت عدم رسیدن اکسیژن کافی به بافت می تواند به وسیله آنتی اکسیدانها یا داروهای ضدآپوپتوز و یا تسهیل آنژیوژنز به وسیله دستکاری بیان فاکتورهای آنژیوژنیک به حداقل برسد. همچنین تیمار با آنتی اکسیدانها با استفاده از

---

[1].Heterotopic

ویتامین E میزان زنده ماندن فولیکول ها را در بافت های پیوند شده از طریق کاهش آسیب ایسکمی بهبود می بخشد.(۱۶, ۲۰) موارد ذکر شده از جمله موارد قابل بررسی در پروسه پیوند بافت می باشند. برای دستیابی به نتیجه صحیح ازعمل پیوند بافت، بویژه بافت تخمدان بایدعوامل تأثیرگذار بر روی رشد فولیکول ها، چگونگی تغذیه بهترفولیکول ها، خون رسانی بیشتر به فولیکول ها برای اکسیژن رسانی بهترآنها و درنهایت فراهم آوردن شرایط مناسب از هر بابت برای به بلوغ رسیدن تعداد بیشتری از فولیکول ها را مورد مطالعه قرار داد و بدان ها توجه کرد.(۲۱-۲۳)

در صورت پیوند بافت تخمدان به مناطقی که بدانها اشاره شد(حفره لگنی جلوی بازو کپسول کلیه) بلافاصله پس از پیوند بدلیل عدم وجود رگهای خونی اطراف بافت پیوندی، بافت نسبت به آسیب ایسکمی بسیار حساس شده، در نتیجه تعداد بسیار زیادی از فولیکول های آنترال از بین خواهند رفت.(۱۶) چه بافت تخمدان پیوندی در جایگاهی غیر از مکان اصلی خود قرار گیرد و چه در محل اصلی خود گذاشته شود مهم خون رسانی به بافت پیوندی به منظور فراهم آوردن شرایط مناسب بـــرای رشد فولیکول ها می باشد.(۱)

در این صورت تشکیل رگ های جدید و خون رسانی اطراف محل پیوند از اهمیت بالایی برخوردارشده و نشان می دهدکه زنده ماندن بافت پیوند شده منحصراً به رگزایی بعد از پیوند بستگی داشته و با تشکیل رگ های خونی جدید، اکسیژن رسانی، حمل مواد مغذی و انتقال هورمون ها به سلول های تشکیل دهنده بافت تخمدان با سرعت بیشتری انجام خواهد شد.(۲۴)

سیستم تولید مثلی جنس ماده یک سیستم استثنائی بوده که روند رگزایی درآن یک پروسه طبیعی محسوب شده که بطور خود تنظیمی تحت کنترل در آمده است، از این جهت که در آن چرخه تخمک گذاری تقریبا با چرخه عروق زایی بطور هماهنگ اتفاق می افتد. چنانچه پروسه رگزایی در سایر بافت ها بوجود آید منجر به بی نظمی های پاتولوژیکی خواهد شد(۲۵) لازم به ذکر است که بسیاری از نقصهای منجر به عدم کارایی سیستم تولید مثلی ماده همچون عدم تخمک گذاری و نازایی نقص در حاملگی سندرم تخمدان تحریک پذیر مربوط به نقصان در همین پروسه رگزایی و خون رسانی به بافت تخمدان می باشد.

رگزایی در تخمدان از زمان آغاز تکوین فولیکولی شروع شده و در طول رشـد فولیکـول ادامـه دارد. رابطه میان عروق زایی و فعالیت تخمدان بخوبی مشخص شده است. عروق زایی برای رشد فولیکول های ثانویه و جسم زرد بسیارحائز اهمیت می باشد، از آن جهت که عـروق جدیـد بسـتر لازم بـرای استروئیدسازی را فراهم کرده و نیز عوامل اندوکرین و پاراکرین را به فولیکول ها و جسم زرد انتقـال داده و یا از آنها خارج می کنند. هم چنین اکسیژن و سایر مواد متابولیکی مورد نیـاز فولیکـول هـای

ثانویه را نیز فراهم می کنند.(۲٦) عروق زایی تخمدان، نقش مهمی در فولیکول سازی، که نقش اساسی در شایستگی تکامل اووسیت ها در طول دوره رشد فولیکولی ایفا می کند را، داراست.(۲۷) عروق زایی از این رو که باعث رشد فولیکولی و انتخاب فولیکول برتر می شود، بسیار حائز اهمیت می باشد. میزان رشد و توسعه عروق در هر فولیکول، عامل مهم و تاثیرگذار در انتخاب فولیکول تخمک ریزی کننده برتر محسوب می شود. بسیاری از تحقیقات نشان داده اند که فولیکول های غالب بستر عروقی بزرگتری نسبت به سایر فولیکول ها داشته و در نتیجه حجم بیشتری از گونادوتروپین ها به آنها وارد شده که باعث رشد بیشتر و انتخاب آنها بعنوان فولیکول برتر می شود. (۳۱-۲۸)

تشکیل این رگهای خونی در بافت تخمدان خود تحت تأ ثیر بسیاری از فاکتورهای رگزایی قرار دارد(IL_6, HCG ,FSH ,VEGF , bFGF , Angiotensin II ,EGF) (۲٤, ۳۲, ۳۳) مهمترین آنها VEGF[1] است که در صورت بلوکه شدن این فاکتور، رگزایی در بافت تخمدان کاهش یافته و فولیکول ها یا به بلوغ نمی رسند و یا اگر بالغ شده باشند تحلیل می روند.(۲٤, ۳٤)

همچنین مشخص شده است که تنظیم نسخه برداری فاکتورهای رشد کلیدی آنژیوژنیک با سیستم فاکتورالقاکننده هایپوکسی (HIF) مرتبط است.(۱٦, ۳۵, ۳٦) در پروسه پیوند بافت تخمدان نیز رگزایی اتفاق می افتد. در مطالعات انجام شده توسط دانشمندان بدین دانش دست یافتند که رگزایی اولیه ٤۸ ساعت بعد از پیوند بافت تخمدان آغاز شده و بیشتر از ۷ روز به طول می انجامد . بنظر می رسد کهHIF_α[2] و VEGF 189 در مراحل اولیه رگزایی نقش داشته باشند، در حالیکه آنژیوپوئتین -۳ در مراحل بعدی شروع به فعالیت می کند.(۳۲)

پروسه رگزایی یا بطور مستقیم یا بطور غیر مستقیم به وسیله هورمون های گنادوتروپین تحریک می شود. در واقع هجوم رگی به بافت پیوندی با افزایش بیان mRNAی VEGF و TGF-β[3] حدود ٤۰ تا ٦۰ بار افزایش می یابد.(۱۸) این احتمال وجود دارد که هایپوکسی و افزایش غلظت گنادوتروپین ها بعد از جدا کردن بافت تخمدان باعث افزایش بیان ژنهای ذکر شده در بالا خواهد شد. بنابراین افزودن گنادوتروپین های اگزوژنوس ممکن است بیان VEGF اندوژنوس را در حد بالایی تنظیم کند، در نتیجه رشد رگها را افزایش داده و بر میزان بقای پیوند تاثیر مثبت بگذارد.(۳٤)

---

[1].Vascular Endothelial Growth Factor
[2].Hypoxia Induicible Factor
[3].Transforming Growth Factor

۱-۵ رگزایی به چه مفهوم ؟

رگزایی یا آنژیوژنز در حقیقت تشکیل عروق خونی جدید است که برای رشد و نمو جنین، اندام‌زایی، ترمیم زخم، چرخه تولیدمثل ماده و همچنین در تومورزایی ضروری خواهد بود. در بالغین سرعت تکثیر سلول های اندوتلیالی در مقایسه با سایر سلول های بدن بسیار پایین است. تنها استثناهای موجود که تحت شرایط خاص رگزایی در آن با سرعت بالا و همیشه رخ می دهد در بدن جنس ماده و در پروسه ترمیم زخم می باشد. بهبود زخم های بدن مثالی از عروق زایی است که از طریق جوانه زدن رگهای جدید تحت تاثیر فاکتورهای رشد موضعی اتفاق می افتد. این فرایند پویا تحت کنترل دقیق تعداد زیادی از عوامل محرک و مهارکننده رگزایی است.(۳۷) براساس بررسی‌های انجام شده، فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی که در فرایند رگزایی نقش موثری دارند، تنظیم‌کننده اصلی عروق زایی در بدن هستند، این پروسه با افزایش تعداد مویرگها و شکل گیری یک بستر مناسب برای گردش خون در نزدیکی بافت تازه تشکیل شده آغاز می شود.(۲٤, ۳۸)

رشد عروق یارگزایی همیشه مفید نیست وقتی که عوامل طبیعی مهارکننده عروق زایی به هر دلیلی از کار می افتند، رگهای خونی رشد بی رویه ای پیدا کرده و زمینه ابتلا به انواع بیماری ها فراهم می شود. در واقع بیماری عروق زایی به شرایطی گفته می شود که میزان رگزایی یا بیش از حد و یا کمتر از حد نرمال باشد. چنانچه بیش از حد نرمال فاکتورهای رگزایی ترشح شوند در واقع سلول یا بافتی که دچار این نقص شده به سمت توموری شدن پیش می رود. با رشد تومورشبکه وسیعی از مویرگ ها در اطراف سلول ها جمع شده تا کار انتقال مواد غذایی و اکسیژن را برای آنها فراهم کنند. علاوه بر این تشکیل رگ های خونی درون سلول های توموری این امکان را برای آنها فراهم می سازد تا راحت تر به سیستم گردش خون دست پیدا کرده و خود را به اندام های دورتر برسانند.(۳۹)

عدم تعادل بین عوامل تحریک‌کننده و مهارکننده رگزایی به اختلالات پاتولوژیکی در بدن منجر شده و در عملکرد طبیعی بدن اختلال ایجاد می‌کنند. پاسخ‌های آنژیوژنیک می‌توانند به صورت فیزیولوژیکی مانند ترمیم زخم یا به صورت بیماری‌زایی مانند همانژیوم، فیبروز، آرتریت روماتوئید ورشدتومورها باشند. (۳۲) (شکل ۱-۱)

۱-۵-۱ رگزایی و مکانیسم آن:

رگزایی در واقع پروسه پیچیده ای است که از تاثیر متقابل بین سلولها فاکتورهای محلول و اجزای غشای پایه تشکیل می شود.(٤١) در واقع رگزایی به دو صورت انجام می شود:

رگزایی بطور مستقیم و غیر مستقیم

الف_ عواملی که بطور مستقیم باعث افزایش رگزایی می شوند مانند: a FGF, bFGF وVEGF

ب_ عواملی که بطور غیر مستقیم باعث افزایش رگزایی می شوند مانند: فاکتور نکروز کننده توموری $TNF_{-}\alpha$[1], $TGF_{-}\beta$ وIL_6

پروسه رگزایی شامل ۲ نوع می باشد:

الف_ Angiogenesis یا ساخت عروق جدید در دوران پیش از تولد

ب_ Vasculogenesis یا ساخت عروق جدید از عروق قدیمی در طول زندگی پس از تولد

۱-۵-۱-۱چگونگی شکل گیری یک رگ جدید :

پروسه تشکیل یک رگ جدید درابتدا با جوانه زدن یک مویرگ آغاز شده و با پیوستن همین مویرگ به جریان گردش خون پایان می پذیرد. روند تشکیل این رگ جدید شامل سه پروسه پی در پی می باشد که در انتها مویرگ حاصل خواهد آمد.

این سه مرحله شامل :

۱-شکسته شدن غشای پایه

۲-مهاجرت سلول های اندوتلیالی

۳-افزایش سلول های اندوتلیالی

در آغاز در محل تشکیل رگ غشاء پایه از هم باز می شود سپس سلول های اندوتلیالی به اطراف محل از هم باز شدگی مهاجرت می کنند و در نهایت با افزایش تعداد این سلول ها رگ جدید حاصل می شود.(٣٤)

---

[1].Tumor Necrosis Factor

۱-۵-۱-۱-۱شکسته شدن غشای پایه :

برای شروع ساخته شدن یک مویرگ جدید ابتدا باید سلول های اندوتلیالی رگ خونی فعلی در قسمت غشای پایه از هم باز شده تا به استرومای سلول مجاور دسترسی پیدا کنند. این پروسه نفوذ سلول های اندوتلیال و مهاجرت آنها نیازمند فعالیت دو سیستم PA[1] و MMPs[2] می باشد.(۴۰)

uPAs[3] و tPAs[4] پروتئازهای سرینی هستند که پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می کنند. فعالیت لیز فیبرین در خون توسط tPA کنترل شده در حالیکه فعال سازی پلاسمینوژن و تبدیل آن به پلاسمین در بافت توسط uPAs انجام می شود. پلاسمین در هضم چندین جزء ماتریکس خارج سلولی مانند فیبرین فیبرونکتین و لامینین نقش دارد. علاوه بر این پلاسمین باعث فعال شدن چندین عضو از خانواده ی متالوپروتئینازها (MMPs ها) شده، خانواده ی MMPs ها بر اساس ساختار دوم آنها طبقه بندی می شوند، از جمله MMP-1 MMP-3 MMP-9.

فعالیت هر دو سیستم PA و MMPs در سه سطح کنترل می شود.

۱) فعالیتuPAR[5], uPA و MMPs توسط فاکتوررگزایی و سایتوکاینها کنترل می شود.

۲) Pro-MMPs , pro-uPA از نظر پروتئولیتیکی فعال شوند.

۳) فعالیت MMPs, PAs و پلاسمین به ترتیب توسط TIMPs[6] ,α-آنتی پلاسمین و PAIs[7] فعال می شوند.(۴۰, ۴۱)

۱-۵-۱-۱-۲ مهاجرت سلول های اندوتلیالی:

به دنبال هضم غشای پایه سلول های اندوتلیالی ازمیان فضای ایجاد شده در ماتریکس شروع به مهاجرت به فضای بیرون خواهند کرد، از سوی دیگر باید تعداد سلول های اندوتلیالی نیز افزایش یابد. در واقع القا کننده های رگزایی متعددی در سه دسته مجزا وجود داشته که وظیفه مهاجرت و ازدیاد سلول های اندوتلیالی را برعهده دارند .

دسته اول: شامل خانوادهٔ VEGF و آنژیوپوئتین است که بطور مشخص برروی سلول های اندوتلیالی تأثیر می گذارند.

---

[1].Plasminogen Activator
[2].Matrix Metallo Proteinase
[3].urokinase –type Plasminogen Activator
[4].tissue-type Plasminogen Activator
[5]. urokinase –type Plasminogen Activator Receptor
[6].Tissue Inhibitor of Metallo Proteinase
[7]. Plasminogen Activator Inhibitor

دسته دوم: مولکول های هستند که بصورت مستقیم اثر خود را اعمال می نمایند. از جمله سایتوکاین ها و کموکاین ها و آنزیمهای آنژیوژنیک، که فاکتور بارز این گروه FGF-2 می باشد.
دسته سوم: شامل فاکتورهایی است که بطور غیر مستقیم تأثیر خود را از طریق آزادسازی فاکتورهای دسته دوم اعمال می کنند . در واقع این دسته ممانعت کننده افزایش تعداد سلول های اندوتلیالی می شوند. از جمله TNF-α و TGF-β که در محیط in vitro از افزایش سلول های اندوتلیالی ممانعت بعمل می آورند.(۳۹)

۱-۵-۱-۱-۳ افزایش سلول های اندوتلیالی:

سلول های اندوتلیالی دیواره رگها را تشکیل داده و باعث انتقال مواد مغذی و اکسیژن به درون بافت ها می شوند. تحت شرایط فیزیولوژیکی در بسیاری از بافتهای بالغ رشد مویرگی بسیار محدود شده و هنگامی که اندوتلیوم مویرگی به حد مشخصی افزایش پیداکرد توسط عوامل مهارکننده، کنترل می شود.(شکل۱-۲) که افزایش این سلول ها تحت کنترل چندین فاکتور رشد مانندVEGF,FGF_2و آنژیوپوئتین می باشد که برخی از این فاکتورها توسط غشای پایه ای که هضم شده، ترشح می شوند(٤٠).

۱-۵-۱-۱-۴ اثر متقابل سلول ها بر هم و ماتریکس برروی سلول ها :

پروسه هجوم سلولی مهاجرت و ازدیاد سلول های اندوتلیالی نه تنها به آنزیمهای آنژیوژنیک، فاکتورهای رشدی و گیرنده های آنها وابسته است بلکه توسط مولکول های بهم متصل کننده سلولی نیز کنترل می شود.برای آغاز پروسه رگزایی سلول های اندوتلیالی می بایست قبل از اینکه به لایه زیرین خود نفوذ کنند، از سلول های مجاور خود جدا شوند.در طی هجوم و مهاجرت، برهمکنش متقابل میان سلول های اندوتلیالی با غشای پایه توسط اینتگرین ها صورت می گیرد. مولکول های چسبانده سلولی بنابر ویژگی های ساختاری و شیمیایی آنها به چهار خانواده تقسیم می شوند که شامل:

سلکتین ها= P-selectin & E-selectin که باعث افزایش اتصال لکوسایت ها به فعال کننده سایتوکاینی اندوتلیوم رگی می شوند، در واقع باعث القاء مهاجرت و شکل گیری لوله ای رگ خواهند شد.

اینتگرین ها= $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$ رسپتورهایی هستند که نقش قلاب را در کشیده شدن رگ تازه شکل گرفته به سمت بیرون ایفا می کنند.

خانواده سوپرژن ایمونوگلوبولین=VCAM-1[1] &ICAM-1[2] که توسط سلولهای اندوتلیوم خاموش بیان می شوند، اما پس از حساس سازی توسط IL-1,TNF-α یا INF-γ میزان بیان آنها بسرعت افزایش میابد.(۳۹, ٤١)

کترین ها= VE-cadherin که برهمکنش متقابل میان هموفیلیک وابسته به کلسیم در سلول های اندوتلیالی را کنترل می کنند.(٤١)

۱-۵-۱-۲ ممانعت کننده های رگزایی:

رگزایی به طور ثابت و همیشگی ادامه پیدا نمی کند؛ در نهایت وقتی رگ جدید ساخته شد سیگنال هایی فعال شده و مانع ادامه یافتن فعالیت فاکتورها و عوامل رگزا می شوند. ممانعت کننده های فعالیت رگزایی خود در دو سطح مختلف عمل می نمایند.(٤١)

۱-۵-۱-۲-۱ گروه اول: بازدارنده های نفوذ حرکت و چسبندگی سلول ها

۱-۵-۱-۲-۲ گروه دوم: بازدارنده های حاصله از فعال شدن سلول های اندوتلیالی

از گروه اول می توان به دو نوع ممانعت کننده اشاره کرد:

۱-۵-۱-۲-۱-۱بازدارنده های فعالیت MMPs یا MMPI

این بازدارنده ها مانع اتصال آنزیم ها به رسپتور$\alpha_V\beta_3$ اینتگرینی شده که منجر به بازدارندگی فعالیت آنزیماتیکی سطح سلولی می شوند. فرم نوترکیب این ممانعت کننده ها مانند مولکول PEX باعث بلوکه شدن رگزایی و رشد تومور در محیط in vivo می شوند.(٤١)

۱-۵-۱-۲-۱-۲ بازدارنده های مولکول های چسبنده $\alpha_V\beta_3$ اینتگرین

که به توالی های RGD برخی از پروتئین ها مانند لامینین و فیبرونکتین متصل می شوند و باعث هضم شدن ماتریکس سلولی میگردند چنانچه توسط آنتاگونیست $\alpha_V\beta_3$ و یا آنتی بادی منوکلونال

---

[1].Vascular Cell Adhision Molecule
[2].Intercellular Adhision Molecule

anti-$\alpha_v\beta_3$از فعالیت آنها ممانعت بعمل آید منجر به آپاپتوز در سلول های اندوتلیالی فعال شده خواهد شد.(٤١)

گروه دوم نیز به دو نوع :

١-٥-١-٢-٢-١بازدارند های درون زا

مانند آنژیواستاتین و اندواستاتین اشاره کرد که حاصل پروتئولیز پیش سازهای در گردش، اما غیر فعال هستند. (٤٢-٤٤)

١-٥-١-٢-٢-٢بازدارنده های سنتتیک

TNF-470 که مانع از ازدیاد سلول های اندوتلیالی و مهاجرت آنها در محیط in vitro می شود. همچنین Thalidomide که یک تراتوژن معروف با خاصیت ضد التهابی و ضد فعالیت آنژیوژنیک می باشد.(٤٤)

پیش از بررسی راجع به عملکرد این فاکتورها بهتر است کمی ساختار تخمدان را معرفی کرده و از نظر مورفولوژیکی آن را بررسی کنیم.

١-٦ ساختار تخمدان:

١-٦-١ مورفولوژی تخمدان نابالغ

تخمدان پستانداران دارای تعداد زیادی فولیکول می باشد که در مراحل مختلف تکوینی قرار دارند . تعداد عمده ی آنها را فولیکول های بدوی [1]تشکیل می دهند و تنها تعداد اندکی از آنها تولید اووسیت بالغ می کنند که امکان اوولاسیون را دارا می باشند. باقی اووسیت ها تحلیل خواهند رفت. البته با روشهای گوناگون سعی بر این است که از این فولیکولها به عنوان منبع گامت استفاده شود و به نوعی آنها را به اووسیت های بارور تبدیل کنند.(٤٥) تخمدان جنینی همانند تخمدان بالغ از سه قسمت اپی تلیوم سطحی،کورتکس و مدولا تشکیل شده است. در تخمدان جنینی اپی تلیوم سطحی مطبق به نظر رسیده و از ١ تا ٣ لایه سلول تشکیل شده است که این سلول ها بر روی غشا پایه قرار گرفته اند. سلول های ژرمینال بدوی(PGC[2]) نیز در لابه لای سلول های اپی تلیال دیده می شوند. این سلول ها از نظر ساختمانی شبیه اووگونی های موجود در قشر تخمدان بوده که نهایتاً فولیکول های بدوی را

---

[1].Primordial Follicles
[2]. Primordial Germ Cell

می سازند.(٤٦) کورتکس در تخمدان نابالغ نازکتر بوده و نسبت به مدولا، خونرسانی کمتری دارد. کورتکس تخمدان نابالغ دارای فولیکول های بدوی، اولیه و ثانویه می باشد که تعداد فولیکول های بدوی از بقیه بیشتر است. شکل ظاهراین فولیکول ها شامل یک تخمک کروی نابالغ در مرکز و یک لایه سلول های سنگفرشی در اطراف و یک لایه نازک غشا پایه فولیکولی در سطح خارجی است. (٤٥)

۱-۶-۲ روند شکل گیری فولیکول های بدوی تا تشکیل جسم زرد

در انسان سلولهای ژرمینال بدوی پس ازهفته سوم جنینی ایجاد شده و با حرکات آمیبی خود به سمت تیغه تناسلی حرکت می کنند. آنها از پوشش اپی تلیال کیسه زرده منشا گرفته و از طریق بافت همبند روده خلفی به سمت جایگاه خود در سطح مهره $\mathbf{T}_{۱۰}$ حرکت کرده و در طی حرکت خود به سرعت تقسیم شده و افزایش می یابند. در انسان، تیغه تناسلی در حدود هفته ۳/۵ تا ٤/۵جنینی ایجاد می شود. در حدود هفته ۷، سلول هایی از منطقه مزونفروز و اپی تلیوم سلومیک منشا می گیرند و به درون تیغه تناسلی می خزند. این سلول ها طناب های مدولاری اولیه[1] و طناب های جنسی[2] را شکل می دهند. طنابها، از لحاظ آناتومیکی در جنس ماده، قسمت مرکزی خود را از دست داده و باقیمانده قشری طناب های اولیه، سلول های ژرمینال بدوی را بصورت لایه لایه در بر می گیرند. در جنین ماده، سلول های لایه زاینده به محض رسیدن به گناد اولیه، اووگونی خوانده می شوند و بوسیله پل های رابط سیتوپلاسمی به یکدیگر مرتبطند. طناب های مدولاری اولیه دژنره شده و به جای آنها بافت عروقی تخمدانی جایگزین می شود. طناب های جنسی باقیمانده تکثیر می شوند و سلولهای مزانشیمی اطراف یک اووگونی متراکم شده و فولیکول های بدوی[3] منفرد را تشکیل می دهند. در فولیکول های بدوی، سلول های مزانشیمی شروع به ترشح یک غشاء پایه در اطراف خود کرده و از اینجا به بعد سلول های مزانشیمی به نام سلول های گرانولوزا خوانده می شوند. در این حین، تقسیم میتوزی اووگونی ها متوقف شده و وارد تقسیم میوزی می شوند. در پستانداران این فرآیند قبل از تولد (انسان گاو، گوسفند) و یا به مدت کوتاهی پس از تولد (موش رت و همستر) رخ می دهد.(٤٧)

---

1. Primitive Medullary Cord
2. Sex Cords
3.Primordial Follicle

فاکتور آغاز کننده میوز از سلول هایی که از منطقه مزونفریک منشا گرفته اند ترشح شده و سپس اولین تقسیم میوز آغاز می شود. از زمانیکه تقسیم میوزی آغاز می گردد، اووگونی ها به نام اووسیت اولیه خوانده میشوند. به عنوان نتیجه ای از شروع تقسیم میوز، تکثیر و زیاد شدن متوقف شده و فولیکول ها به تعداد قطعی خود در طول حیات دست می یابند. هنگامی که فولیکول های بدوی تشکیل شدند، اولین تقسیم میوزی در مرحله دیپلوتن متوقف می شود. کروموزومها دکاندنس شده و در هسته ای که ژرمینال وزیکول(GV)نامیده شده، بسته بندی می شوند.(٤٨)

در انسان فولیکولها در این مرحله حتی ٤٠ تا ٥٠ سال نیز باقی می مانند تا زمانیکه سیگنالی موجب شروع و از سرگیری تقسیمات شود. اووگونی هایی که توسط سلولهای سوماتیک احاطه نشده اند دژنره شده و از تخمدان حذف می شوند. در طول ماه ها و سال های بعد از تولد، تعدادی از فولیکول های بدوی شروع به رشد کرده و فولیکول های اولیه را تشکیل می دهند. در این مرحله تخمک بزرگتر بوده و سلول های گرانولوزای مکعبی در محیط آن دیده می شود که غالباً در یک لایه منظم شده اند. بعد از بلوغ تعدادی از فولیکول های اولیه قادرند وارد مرحله رشد سریع شوند که در این صورت تخمک بزرگتر شده و سلول های گرانولوزای اطراف به سرعت تقسیم شده و لایه های سلولی بیشتری را تولید می کنند. در این مرحله از رشد، فولیکول به نام فولیکول ثانویه نامیده می شود. بدلیل تجمع مایع در لابه لای سلول های گرانولوزا، تخمک کم کم به یک گوشه رانده شده و به تدریج حفرات پر از مایع به یکدیگر می پیوندند و حفره واحد بزرگی را بنام آنتروم تشکیل می دهند، فولیکول در مرحله از رشد، فولیکول آنترال نامیده می شود. یکی از این فولیکول ها تحت تاثیر هورمون LH به رشد خود ادامه داده و به قطری بیشتر از ٢٠ میلی متر می رسد و از سطح تخمدان برجسته می شود، در عمل تخمک گذاری که در میانه سیکل رخ می دهد، دیواره نازک تخمدان در مجاورت با فولیکول آنترال بزرگ پاره شده و تخمک آزاد می شود. فولیکول های دیگر تحت فرایند دژنره شدن تبدیل به فولیکول آترزی خواهندشد. چنانچه باروری اتفاق افتد باقی مانده فولیکول آنترال که تخمک خود را رها کرده تحت اثر برخی هورمون ها خود شروع به ترشح هورمون کرده و باروری را به بدن اعلام می کند که بعدها در طول حاملگی این جسم زردتبدیل به جفت شده و منشاء تغذیه جنین خواهند شد. **(٤٩)**

١-٦-٣ سلول های فولیکولی

همانطور که گفته شد در تخمدان جنین، سلول های مزانشیمی در اطراف اووگونی ها جمع و متراکم می شوند و به این ترتیب فولیکول های بدوی شکل می گیرند. سلول های سوماتیک فولیکولی، بر

اساس نظر Motta و همکارانش درسال ۱۹۹۷ به دو تیپ روشن و تیره دیده می شوند و ممکن است دارای منشأ های متفاوتی باشند. اعتقاد بر این است که سلول های سوماتیک از اپی تلیوم سلومی و سلول های مزونفریک زیرین آن منشا می گیرند که نهایتاً سلول های فولیکول اطراف اووگونی ها را می سازند.(۵۰) سلول های سوماتیک فولیکولی نسبت به اووگونی ها و سلول های ژرمینال بدوی الکترون دنس تر هستند و دارای هسته پلی مورفیک، کروماتین محیطی بسیار متراکم و هستک می باشند.

در شروع و پیشرفت تکامل فولیکولی، فاکتور های خاصی دخالت دارند. این فاکتور ها اعمال متقابل موضعی سلول به سلول را در تخمدان وساطت می کنند. فاکتوررشد[1] Kit ligand/ Scf توسط سلول های گرانولوزای نابالغ تولید می شود و ظاهراً سازماندهی سلول های تکا را به جلو می اندازد.(۵۱)فاکتور رشد پایه ای فیبروبلاست[2]، عمدتاً توسط تخمک تولید می شود اما تمام سلول ها توانایی تولید آنرا در سطوح پایین دارا بوده و باعث القای فولیکول بدوی می شود.(۵۱)

تکامل فولیکولی می تواند در دو فاز بررسی شود: فاز رشد کند که تحت تأثیر مستقیم گنادوتروپین ها نیست و فاز رشد سریع که در صورت پیشروی به مراحل بعدی، اجباراً به FSH وLH پاسخ می دهند. زمان مابین این دو مرحله با شکل گیری حفره آنترال پر از مایع و تولید هورمون های استروئیدی مشخص می شود.

دیده شده که تکوین تا مرحله اولیه آنترال وابسته به گنادوتروپین نیست. بهرحال ممکن است گنادوتروپین ها به صورت غیر مستقیم بر شروع رشد و تکامل فولیکولی اثر بگذارند اما فاکتور های دیگر و سیتوکین ها (عوامل واسطه) نیز در تکامل دخیل می باشند، که توسط فولیکول های بزرگتر تولید می شوند.(۵۲)

پس از فعال شدن فولیکول بدوی، تخمک بزرگ می شود. فولیکول های انسان در این زمان دچار هیپرتروفی سلول های پیش گرانولوزایی(گرانولوزای نابالغ) و ورود آن ها به چرخه سلولی می شوند. در طی رشد فولیکول، سلول های گرانولوزا از لحاظ متابولیکی با یکدیگر هماهنگ می شوند و از طریق زوایدی که وارد منطقه شفاف شده اند با تخمک اتصال برقرار می کنند. این اتصالات از نوع اتصالات سوراخدار هترولوگ بوده و با غشا تخمک تماس برقرار می کنند.(۵۳)

به طورکلی تکامل فولیکولی شامل خصوصیات زیر است:

---

1. Stem cell factor
2. Basic fibroblast growth factor

رشد و تکثیر سلول های گرانولوزای فولیکول، بزرگ شدن تخمک، سازماندهی سلول های استرومایی به فرم غلاف تکا و تشکیل منطقه شفاف در اطراف تخمک.(٥٤)

۱-۶-۴ طبقه بندی فولیکول های تخمدان و جنبه های مورفولوژیک آن ها

طبقه بندی هایی که در رابطه با فولیکول های تخمدان پستانداران (انسان،گوسفند و موش) انجام گرفته بدین شرح میباشد.

فولیکول بدوی: در هفته هفدهم جنینی، شکل گیری این فولیکول ها آغاز شده که شامل تخمک اولیه همراه با یک لایه منفرد از سلول های گرانولوزای پهن اطراف آن می باشد، که از طریق پیوند دسموزوم در تماس با یکدیگرند. سلول های سوماتیک فولیکولی از نوع سنگفرشی بوده و از لحاظ ترشح هورمون فعال نیستند و تا زمانیکه رشد فولیکول آغاز نشود، رسپتور های FSH ندارند . در فولیکول اولیه، دستگاه گلژی به صورت منفرد، پراکنده و فراوان دیده می شود، شبکه آندوپلاسمی توسعه بیشتری یافته و سرشار از ریبوزوم است، ریبوزوم های آزاد نیز به تعداد فراوانی دیده می شوند و میتوکندری ها در میان سیتوپلاسم پراکنده شده اند. تخمک و سلول های گرانولوزای اطراف آن توسط فضای باریکی از یکدیگر جدا می شوند که میکروویلی های سلول در این فضا واقع شده اند.(٥٤)

فولیکول واسطه[1]: شامل تخمک اولیه همراه با سلول های گرانولوزای پهن و مکعبی در اطراف آن.

فولیکول اولیه: شامل یک لایه منظم از سلول های گرانولوزای کاملاً مکعبی همراه با غشا پایه احاطه کننده و تخمک بزرگتر.

فولیکول پره آنترال: شامل تخمک اولیه در حال رشد همراه با ٥ تا ٦ لایه سلول گرانولوزا و سلول های تکا در اطراف غشا پایه.

فولیکول آنترال: شامل فضاهای پر از مایع که در حال به هم پیوستن بوده و سلول های گرانولوزا که در حال تمایز به سلول های کومولوس[2] و سلول های جداری[3] می باشند.

فولیکول ها ی بدوی و واسطه به عنوان مخزن فولیکولی بافت تخمدان محسوب می شوند. رشد از فولیکول اولیه آغاز می شود و به محض رسیدن فولیکول به مرحله ثانویه، لایه مشخص سلول های تکا در تمام فولیکول ها شکل می گیرند.(٥٥, ٥٦).

---

1. Transitionary
2. Cumulus cells
3. Mural cells

شکل ظاهری سلول های تکا در طی رشد فولیکول ها از سلول های گرانولوزا و بافت استرومایی اطراف قابل تشخیص است و لایه داخلی تکا نهایتاً نما و ظاهر سلول های ترشح کننده استروئید را به خود می گیرد. در طی مراحل بعدی رشد فولیکول پرآنترال و تکامل فولیکول پیش تخمک گذاری و آنترال، سلول های تکا و گرانولوزا با هورمون های گنادوتروپین هیپوفیزی تحریک می شوند.(٥٤) سلول های تکا توسط غشا پایه از سلول های گرانولوزا جدا می شوند. در این میان تنها فولیکول هایی قادر به رسیدن تا مرحله آنترال هستند که توانایی پاسخ به افزایش دوره ای گنادوتروپین را داشته باشند. شکل گیری آنتروم بدون توجه به گونه و اندازه نهایی فولیکول در زمانی صورت می گیرد که تعداد سلول های گرانولوزا به ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ برسد. (۵۷) و با توجه به اهمیت هر مرحله رشد فولیکولی توسط عوامل رگزایی مختلفی کنترل می شود.

ساختمان بافتی اندام تولید مثلی ماده (تخمدان، رحم، جفت) مرتباً در حال تغییر و تحول می باشد. مثلاً نسبت افزایش تولید سلول های جدید در ابتدای تشکیل جسم زرد، نسبت به رشد یک تومور یا یک بافت ترمیم شونده بسیار بیشتر می باشد یا در بافت رحم و جفت در طول حاملگی افزایش چشمگیر سلول ها را خواهیم داشت. این سلولها هرکدام برای انجام وظایف خود نیازمند تغذیه اکسیژن رسانی و دفع مواد زائد بوده که با تشکیل رگهای خونی جدید اطراف آنها این نیازشان برطرف خواهد شد.

تنظیم فولیکولوژنزیز در تخمدان پستانداران پروسه پیچیده ای است و در این راه حضور گنادوتروپین ها نقش بسزایی در رشد فولیکولی داشته که همراه با افزایش رگزایی در تخمدان خواهد بود. در اصل با افزایش تعداد فولیکول ها رگهای بیشتری در اطراف فولیکول ها ساخته خواهد شد. علاوه بر افزایش تعداد فولیکول ها با رشد هر فولیکول تعداد سلول های گرانولوزا نیز افزایش می یابد،تا فولیکول تغذیه شده رشد کرده و یک اووسیت بالغ از آن حاصل شود.(۵۸)

۱-۷ رگزایی در خود بافت تخمدان به چه صورت انجام میگیرد؟

همانطور که قبلاً بیان شد تشکیل رگهای خونی درهر بافتی تحت تأ ثیر بسیاری از فاکتورهای رگزایی قرار دارد.(IL_6,[6] HCG,[1] FSH,[2] VEGF,[3] bFGF,[4] Angiotensin II, EGF[5])(۳۲ ,۲٤)اما طبق یافته های جدید فاکتور رگزایی VEGF در میان آنها از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است، البته

---

[1].Human Chorionic Gonadothropin
[2].Folicle Stimulating Hormone
[3].Vascular Endotheilal Growth Factor
[4].basic Fibroblast Growth Factor
[5].Epidermal Growth Factor
[6].Interleukin