

۴۵۵۲

شماره پایان نامه ۲۱۸۴

دانشگاه تهران  
دانشکده داروسازی  
پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع : بررسی تغییرات متابولیسم گربوهیدراتها پس از مصرف  
داروهای جلوگیری کننده از حاملگی

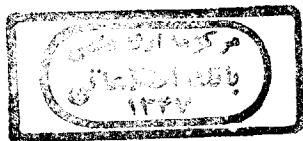
براهنمائی :

استاد ارجمند سرکار خانم دکتر شریا کامیاب

نگارش :

سیدحشمت اله آتش زر

سال تحصیلی ۵۹-۱۳۵۸



تقدیم به :

استاد محترم سرکار خانم دکتر یا کامیاب

۱۰۰۲

” فهرست مطالب ”

| شماره صفحه | عنوان  |
|------------|--|
| ۱          | مجموعه ای درباره ” قرص های ضد حاملگی                                   |
| ۶          | روش تعیین مقدار قند  |
| ۱۲         | آزمایش تحمل گلوکز  |
| ۱۴         | اثر فاکتورهای مختلف بر روی آزمایش تحمل گلوکز                           |
| ۲۲         | تغییرات میزان قند ناشتا پس از مصرف قرصهای مرکب                         |
| ۲۴         | تغییرات میزان قند ناشتا پس از مصرف قرصهای دوره ای                      |
| ۲۵         | تغییرات میزان قند ناشتا پس از مصرف ترکیبات پروژستینی                   |
| ۲۷         | اثر قرصهای مرکب بر روی تحمل گلوکز (آزمایش تحمل گلوکز خوراکی)           |
| ۴۷         | اثر قرصهای دوره ای بر روی تحمل گلوکز (آزمایش تحمل گلوکز خوراکی)        |
| ۵۶         | اثر ترکیبات پروژستینی بر روی تحمل گلوکز (آزمایش تحمل گلوکز خوراکی)     |
| ۶۴         | اثر قرصهای مرکب بر روی تحمل گلوکز (آزمایش تحمل گلوکز داخل وریدی)       |
| ۸۴         | اثر قرصهای دوره ای بر روی تحمل گلوکز (آزمایش تحمل گلوکز داخل وریدی)    |
| ۸۹         | اثر ترکیبات پروژستینی بر روی تحمل گلوکز (آزمایش تحمل گلوکز داخل وریدی) |
| ۹۸         | تغییرات میزان انسولین ناشتا پس از مصرف قرصهای مرکب                     |
| ۱۰۰        | تغییرات میزان انسولین ناشتا پس از مصرف قرصهای دوره ای                  |
| ۱۰۱        | تغییرات میزان انسولین ناشتا پس از مصرف ترکیبات پروژستینی               |
|            | تغییرات میزان انسولین در خلال آزمایش تحمل گلوکز خوراکی پس از مصرف      |
| ۱۰۳        | قرصهای مرکب  |
|            | تغییرات میزان انسولین در خلال آزمایش تحمل گلوکز خوراکی پس از مصرف      |
| ۱۰۸        | قرصهای دوره ای   |

”فهرست مطالب“

| <u>شماره صفحه</u> | <u>عنوان</u>  |
|-------------------|---|
| ۱۱۶               | تغییرات میزان انسولین در خلال آزمایش تحمل گلوکز خوراکی پس از مصرف ترکیبات پروژستینی                 |
| ۱۱۷               | تغییرات میزان انسولین در حین آزمایش تحمل گلوکز داخل وریدی پس از مصرف قرصهای مرکب                    |
| ۱۲۴               | تغییرات میزان انسولین در حین آزمایش تحمل گلوکز داخل وریدی پس از مصرف قرصهای دوره ای                 |
| ۱۲۶               | تغییرات میزان انسولین در حین آزمایش تحمل گلوکز داخل وریدی پس از مصرف ترکیبات پروژستینی              |
| ۱۳۰               | اثر قرصهای ضد حاملگی بر روی میزان انسولین در خلال آزمایش تحمل گلوکز پس از تجویز داروهای کورتیکوئیدی |
| ۱۳۲               | آزمایش تحمل گلوکز پس از تجویز داروهای کورتیکوئیدی   |
| ۱۳۲               | اثر قرصهای مرکب بر روی تحمل گلوکز پس از تجویز داروهای کورتیکوئیدی                                   |
| ۱۴۰               | اثر قرصهای دوره ای بر روی تحمل گلوکز پس از تجویز داروهای کورتیکوئیدی                                |
| ۱۴۰               | اثر ترکیبات پروژستینی بر روی تحمل گلوکز پس از تجویز داروهای کورتیکوئیدی                             |
| ۱۴۱               | اثرات هورمون رشد بر روی متابولیسم کربوهیدراتها  |
| ۱۴۴               | میزان تغییرات هورمون رشد پس از مصرف قرصهای مرکب   |
| ۱۵۳               | آزمایش تحمل تولبوتامید  |
| ۱۵۷               | اثرات قرصهای مرکب بر روی میزان تغییرات هورمون رشد در حین تحریک با آپو مرفین                         |

"فهرست مطالب"

| <u>شماره صفحه</u> | <u>عنوان</u>  |
|-------------------|---|
| ۱۶۱               | بررسی تغییرات هورمون رشد پس از مصرف قرصهای دوره ای            |
| ۱۶۳               | بررسی تغییرات هورمون رشد پس از مصرف ترکیبات پروژستینی         |
| ۱۶۴               | اثر کورتیزول بر روی متابولیسم کربوهیدراتها                    |
| ۱۶۵               | اثر قرصهای ضد حاملگی بر روی کورتیزول پلاسما                   |
| ۱۷۲               | اثر ویتامین B <sub>6</sub> بر روی متابولیسم کربوهیدراتها      |
| ۱۷۴               | تغییرات ویتامین B <sub>6</sub> پس از مصرف قرصهای مرکب         |
|                   | نقش اجزاء استروژنی و پروژسترونی قرصها بطور جداگانه در ایجاد   |
| ۱۸۵               | تغییر متابولیسم کربوهیدراتها                                  |
| ۲۰۹               | بررسی تغییرات هورمون رشد پراثر مصرف ترکیبات استروژنی          |
| ۲۱۲               | نقش اجزاء پروژستینی و استروژنی بر روی تغییرات کورتیزول پلاسما |
| ۲۱۵               | بررسی مکانیسم تغییرات ایجاد شده در متابولیسم کربوهیدراتها     |
| ۲۲۵               | خلاصه و نتیجه فارسی   |
| ۲۳۴               | خلاصه و نتیجه انگلیسی   |
|                   | منابع و مأخذ فارسی  |
|                   | منابع و مأخذ انگلیسی  |

## مجموعه ای در باره قرصهای خوراکی ضد حاملگی

|                  |                |
|------------------|----------------|
| Combinational    | ۱ - مرکب       |
| Sequential trial | ۲ - دوره ای    |
| Progestational   | ۳ - پروژسترونی |

۱ - مرکب :

این قرصها از ترکیب استروژن و پروژسترون ساخته شده اند و معمولا در بسته های ۲۰ تا ۲۱ عددی عرضه می شوند . طریقه استفاده از آنها اینست که از روز پنجم عادت ماهانه روزی یک قرص مصرف میشود تا بسته تمام شود سپس یک هفته قرص مصرف نمیشود که معمولا در یک هفته خونریزی ماهانه صورت می گیرد و خوردن قرص مجدداً از روز پنجم خونریزی شروع می شود .

در سیستم ۲۲ قرصی بیماریس از پایان یک دوره مصرف دوباره در همان روز هفته بعد از شروع به خوردن دوز بعدی قرص میکند بصارت دیگر روز شروع و ختم قرص و شروع مجدد آن در یک روز مشخص از هفته میباشد و احتمالاً فراموشی برای بیمار کمتر است و معمولا بعد از دوالی سه روز از قطع قرص عادت ماهانه شروع میشود ولی اگر تا یک هفته خونریزی تاخیر افتاد در این صورت باید مصرف قرص را از سر گرفت ( تابلو ۱ ) .

۲ - قرصهای دوره ای

در ۱۶-۱۴ روز اول سیکل ماهانه از قرصهای استفاده میشود که فقط از استروژن ساخته شده اند و در ۶-۵ روز آخر قرصهایی که حاوی استروژن و پروژسترون توأم باشند مصرف می شوند . در این روش ترشحات گردن رحم اند و مقرر بوضع

طبیعی نزدیکتری باشد زیرا همومونهای که بوسیله قرصهای دوره ای وارد بدن میشوند مشابه همانهایی است که در این دوره در بدن ترشح می گردند ، بدین ترتیب که در ۱۵ روز اول سیکل در بدن فقط استروژن ترشح میگردد و در چند روز آخر سیکل استروژن و پروژسترون با هم ترشح می شوند ( تابلو ۲ ) .

### ۳ - قرصهای پروژسترونی ( مینی پیل ) :

این قرصها محتوی مقادیر بسیار کم از ترکیبات پروژسترونی می باشد . پروژسترونهايي که در ترکیب این قرصها واردند انواع مختلف بوده که عبارتند از کورمادینون استات و - مجستروول استات و اخیرا فرآورده هایی بنام کلوموژسترون که فعلا مورد آزمایش است بآنها اضافه شده ، این قرصها رابطه مداوم برای تمام مدتی که حاملگی مورد نظر نباشد مصرف می کنند و شمارش دوره های قاعدگی در آن مطرح نیست از طرفی چون استروژن ندارند عوارض نامطلوبی نظیر تهوع و استفراغ در این قرصها دیده نمی شود . طرز اثر این قرصها معلوم نیست ولی آنچه مسلم است این است که از تخمک گذاری جلوگیری نمی کنند و بهمین جهت بر قرصهای معمولی برتری دارند و بنظر می رسد که تغییراتی که پروژسترون در دهانه رحم بوجود می آورد از نفوذ اسپرم جلوگیری می کند نظریه دیگری راجع به مکانیسم اثر این قرصها وجود دارد و آن این است که مینی قرصها ممکن است سبب بروز تغییرات بیوشیمیکی و آنزیمی در آندومتر و یا تغییراتی در پرستیالایسم لوله و رحم شوند که خود مانع از حاملگی میشود .

نام صحافی قرض

ترکیب شعبہ ای وک وڈ

نام کارکنان

|                        |          |          |     |     |    |    |
|------------------------|----------|----------|-----|-----|----|----|
| انگلستان               | شیرنگ    | انگلستان | ۱۰۰ | ۲/۵ | ۲۰ | ۲۱ |
| "                      | سیرل     | ۱۰۰      | ۲/۵ | ۲۰  | ۲۱ | ۲۱ |
| "                      | "        | ۱۰۰      | ۱۰  | ۱۰  | ۱۰ | ۱۰ |
| "                      | "        | ۱۰۰      | ۱۰  | ۱۰  | ۱۰ | ۱۰ |
| انگلستان               | سیرل     | ۱۰۰      | ۱۰  | ۱۰  | ۱۰ | ۱۰ |
| "                      | "        | ۱۰۰      | ۱۰  | ۱۰  | ۱۰ | ۱۰ |
| "                      | "        | ۱۰۰      | ۱۰  | ۱۰  | ۱۰ | ۱۰ |
| "                      | "        | ۱۰۰      | ۱۰  | ۱۰  | ۱۰ | ۱۰ |
| انگلستان و<br>آئر لینڈ | شیرنگ    | ۱۰۰      | ۱۰  | ۱۰  | ۱۰ | ۱۰ |
| "                      | "        | ۱۰۰      | ۱۰  | ۱۰  | ۱۰ | ۱۰ |
| ہنگری                  | اورگائون | ۱۰۰      | ۱۰  | ۱۰  | ۱۰ | ۱۰ |
| "                      | اورگائون | ۱۰۰      | ۱۰  | ۱۰  | ۱۰ | ۱۰ |
| "                      | "        | ۱۰۰      | ۱۰  | ۱۰  | ۱۰ | ۱۰ |
| آلمان                  | شیرنگ    | ۱۰۰      | ۱۰  | ۱۰  | ۱۰ | ۱۰ |



نام تجاری قهوه

ترکیب شهابی و دوز

نام کارخانه کسب و کار

|                    |  |                          |
|--------------------|--|--------------------------|
| سینتکس             | استرانول ۱.۰۰ میلی گرم + نوراتی استرون ۱ میلی گرم          | نوراتیسترون (۲۱ روز) ۱/۸ |
| "                  | استرانول ۰.۸ میلی گرم + نوراتی استرون ۱ میلی گرم           | نوراتیسترون (۲۱ روز) ۱/۸ |
| "                  | استرانول ۰.۱ میلی گرم + نوراتی استرون ۲ میلی گرم           | نوراتیسترون (۲۸ روز) ۱/۸ |
| پارک د پیرا        | اتنیل استرادیول ۰.۰۵ میلی گرم + نوراتی استرون ۱ میلی گرم   | نوراتیسترون (۲۱ روز) ۱/۸ |
| "                  | اتنیل استرادیول ۰.۰۵ میلی گرم + نوراتی استرون ۱ میلی گرم   | نوراتیسترون (۲۱ روز) ۱/۸ |
| "                  | اتنیل استرادیول ۰.۰۵ میلی گرم + نوراتی استرون ۲/۵ میلی گرم | نوراتیسترون (۲۸ روز) ۱/۸ |
| "                  | اتنیل استرادیول ۰.۰۵ میلی گرم + نوراتی استرون ۲/۵ میلی گرم | نوراتیسترون (۲۸ روز) ۱/۸ |
| "                  | استرانول ۰.۰۵ میلی گرم + نوراتی استرون ۱ میلی گرم          | نوراتیسترون (۲۸ روز) ۱/۸ |
| ارتفا رما کورتیکال | استرانول ۰.۸ میلی گرم + نوراتی استرون ۱ میلی گرم           | نوراتیسترون (۲۸ روز) ۱/۸ |
| "                  | استرانول ۰.۶ میلی گرم + نوراتی استرون ۱.۰ میلی گرم         | نوراتیسترون (۲۸ روز) ۱/۸ |

| نام کارخانه کسور تولید کننده | ترکیب شیمیایی و وزن                                      | نام تجاری قوس |
|------------------------------|--|---------------|
| ایران                        | اتینیل استرادیول ۰.۰ / میلی گرم + نورجسترون ۰ / میلی گرم | اورال         |
| انگلستان                     | مسترونول ۱ / میلی گرم + اتینود یول ۱ / میلی گرم          | اورال - ۱     |
| روسیا فارما کوتیکال          | مسترونول ۱ / میلی گرم + مجسترونل استات ۰ / میلی گرم      | پروسترون      |
| امریکا                       | آپ جان   | پروست         |
| انگلستان                     | مژسند ل اوریول انگلستان                                  | ولیدان        |
| -                            | میلی گرم + نوراتیندرون استات ۱ / میلی گرم                | زوران ۰ / ۲   |
| -                            | میلی گرم + نوراتیندرون استات ۱ / میلی گرم                | زوران ۰ / ۲   |

| نام کارخانہ         | روز | ترکیب شدہ یا بنی وک لڈ                                    | نام تہیہ رتی ٹری |
|---------------------|-----|---|------------------|
| آمریکا              | ۱۰  | استرانول ۰.۸ / میلی گرم                                   | سکوٹس            |
| صنایع سٹیک انگلستان | ۰   | مسترانول ۰.۸ / میلی گرم + کلر مادہ بنون استات ۱ میلی گرم  | فینو سکوٹس       |
| ساز لیڈن            | ۱۰  | سسترانول ۰ / ۱ میلی گرم                                   |                  |
| ۰                   | ۰   | مسترانول ۰.۷۵ / میلی گرم + نور تینڈ رول ۰ میلی گرم        |                  |
| مید جانسن آمریکا    | ۱۶  | اتینیل استراد بول ۱ / میلی گرم                            | اورا کسن         |
| ۰                   | ۰   | اتینیل استراد بول ۱ / میلی گرم + دی مٹیسٹرون ۲/۵ میلی گرم |                  |
| انگلستان و آسٹریا   | ۱۴  | مسترانول ۰ / ۰.۸ میلی گرم                                 | ایو-نوم          |
| ۶                   | ۶   | مسترانول ۰ / ۰.۸ میلی گرم + نور تینڈ رول ۲ میلی گرم       | سکوٹس            |
| انگلستان            | ۱۶  | مجستروول استات + اتینیل استراد بول                        | سریال ۲۸         |
| ۱۶                  | ۱۶  | مسترانول + کلر مادہ بنون استات                            | استرونا          |
| ۱۶                  | ۱۶  | مسترانول + کلر مادہ بنون استات                            | نومین            |
| انگلستان            | ۱۶  | اتینیل استراد بول + مجستروول استات                        | میسروکوٹس        |

### تمیین مقدار گلوکز

۱ - روش گلوکز اکسیداز (۱) .

۲ - روش اورتو تولوئیدین (۲) .

۱ - روش گلوکز اکسیداز :

گلوکز اکسیداز آنزیمی است که واکنش اکسیداسیون گلوکز و تبدیل آن به گلوکونیک

اسید و آب اکسیژنه را کاتالیز می کند .

آب اکسیژنه + اسید گلوکونیک  $\xrightarrow{\text{گلوکز اکسیداز}}$  آب + اکسیژن + گلوکز

مجاورت آنزیم پراکسیداز به یک ماده کروموزن که با گرفتن اکسیژن از آب اکسیژنه

تولید محلول رنگی می کند .

اکسیداز D - دیانیزیدین + آب  $\xrightarrow{\text{پراکسیداز}}$  آب اکسیژنه +  
O-دیانیزیدین

گلوکز اکسیداز برای D و گلوکز اختصاصی است می دانیم که گلوکز در محلول

بصورت ۳۶٪ فرم  $\alpha$  و ۶۴٪ فرم  $\beta$  است اکسیداسیون کامل گلوکز سبب تبدیل

فرم  $\alpha$  به  $\beta$  می گردد . بعضی از فرآورده های تجاری گلوکز اکسیداز حاوی یون

ماده موثر برای زومرهای لومری است که سبب تسریع واکنش می گردد پراکسیداز کمتر

اختصاصی است ، مواد مختلفی مانند اسید اوریک - اسید سولفونیک و بیلی روبین و

گلو تائین سبب مهار واکنش می گردند ، بنظر می رسد که این عمل بوسیله رقابت با ماده

کروموزن در ترکیب آب اکسیژنه باشد ، بدین دلیل نتیجه ای که در تمیین مقدار گلوکز

سرم می گیریم از مقدار واقعی پائین تر است بسیاری از این مواد بوسیله بکاربردن فیلتر

اسموزی زینک جدا می گردند پراکسیداز ممکن است در اسید تصفیه شده آزاد گردد و

سبب اشتباه گردد بعضی از محصولات گلوکز اکسیداز ممکن است حاوی کاتالاز باشند

( بعنوان ناخالصی ) که با پراکسید از در ترکیب با آب اکسیژنه رقابت می کند و در نتیجه رنگ نهائی را کاهش می دهد . بنابراین محلولهای استاندارد و محلولهای نامعین را بایستی در یک زمان و تحت یک شرایط مورد آزمایش قرار داد . سرعت اکسیداسیون ، بستگی به غلظت گلوکز خون دارد بعد از پایان واکنش رنگ پس از یک دوره نهفته ظاهر می گردد ، در بعضی از متدها محلول نهائی را اسیدی می کند ( کمی قبل از تمام شدن آزمایش ) و سپس رنگ زرد را در طول موج ۳۹۴ نانومتر می خوانند و در محلولهای که بیشتر اسیدی هستند رنگ زرد میخکی ایجاد می گردد . جذب ماکزیمم در ۵۴۰ نانومتر حساسیت و ثبات این دو محلول بسیار خوب است .

از این متد برخلاف متد اسموژیناسون می توان برای اندازه گیری قند در خون انسان و یا سایر قندها استفاده کرد . این روش را نمی توان مستقیماً روی نمونه های ادراری انجام داد بعلاوه حضور غلظت های بالا از مهارکننده های آنزیم برای اینکار باید ادرار را با ریزینهای تصویف کننده یون عاری از مواد مزاحم کرد .

### معرفها

۱ - سولفات زنگ و محلول هیدروکسید باریم ( طبق متد اسموژینلسون )

تهیه گردند .

۲ - محلول بافر گلیسرول PH=7 ۳/۴۸ صدم گرم از  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$

بی آب و ۲/۱۲ صدم گرم از  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  در ۶۰۰ میلی لیتر آب سپس

۴۰۰ میلی لیتر گلیسرول اضافه کرده و خوب مخلوط کنید .

۳ - گلوکز اکسیداز : بسته بندی شامل دو بسته ۱ - شیشه کوچک محتوی

ماده کرو موژن می باشد (Odianisidin=10Mg) ماده کرو موژن را در

۱۰۰ میلی لیتر آب مقطر حل کرده و در یک شیشه زرد کهربائی محتویات شیشه بزرگ را

و حجم را با محلول بافر گلیسرول به ۱۰۰ برسانید تا این محلول را به شیشه زرد کهربائی افزوده و خوب مخلوط کنید . محلول بدست آمده اگر ریخچال نگهد ری شود حداقل برای یکماه باثبات است .

۴ - اسید سولفوریک ۶ نرمال ( ۲۰۰ میلی لیتر اسید سولفوریک اشباع را به ۱۰۰ میلی لیتر آب مقطر اضافه کنید .

۵ - محلول استاندارد گلوکز ۱۰۰ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر آب در محلول ۲ / % بنزوئیک اسید طبق متد اسموژی نلسن .

محلول استاندارد تهیه شده حداقل باید ۲ ساعت به حالت ثابت بماند تا فرمهای نوری گلوکز به حالت تعادل درآیند . محلول گلوکزی که برای آزمایش تحمل گلوکز بکار می بریم نیز باید حداقل ۲ ساعت قبل از انجام آزمایش تهیه گردد .

#### روش

۲۰ پروتئین آزاد را از خون تام یا پلا سما یا سرم طبق روش اسموژینسون جدا میکنند . فاکتورهای ضد انعقادی مورد استفاده هستند ، سدیم کلوراید ۲۵ میلی گرم در میلی لیتر خون ممکن است بعنوان محافظ مورد استفاده قرار گیرد اما از تیمول نباید استفاده کرد چون باعث مهار واکنش می گردد .

۲ - آماده نمودن بلا نك ، استاندارد تصفیه شده ( استفاده از آب و گلوکز ،

۱۰۰ میلی گرم در میلی لیتر بعنوان استاندارد .

۳ - درجه حرارت محلول گلوکز اکسیداز بایستی بدرجه حرارت محیط آزمایشگاه

برسد .

۴ - پیپت ۲ / ۰ میلی لیتر برای هر لوله آزمایش .

۵ - يك ميلي ليتر گلوکز اكسيداز به لوله های آزمایش اضافه کنید در يك زمان لوله ها را مخلوط کرده و در بن ماری ۳۷ درجه قرار دهید .

۶ - بعد از ۳۰ دقیقه لوله ها را بر داشته و ۵ ميلي ليتر از  $6\text{NcH}_2\text{SO}_4$  اضافه کنید .

۷ - بعد از ۵ دقیقه جذب را در ۵۴۰ در مقابل بلاك بخوانید .

$$\frac{A_{\text{sample}}}{A_{\text{standard}}} \times 100 = \text{Mg glucose}/100\text{ml of Sample}$$

۲ - تعیین مقدار گلوکز به روش اورتو تولوئیدین :

آمینهای آروماتیک در محیط اسید استیک گرم با گلوکز ایجاد واکنش رنگی می کنند ، از این آمینهای آروماتیک مثل آنیلین ، بنزیدین و ۲ آمینو بی فنیل و اورتو تولوئیدین می باشد . آمین عاری با عامل آلدئیدی قند تولید گلوکز آمین می کند که گلیکوز با از دست دادن يك آب تولید ماده رنگی را می نماید .

اورتو تولوئیدین + گلوکز — گلیکوز آمین + ماده رنگی

ماکزیم جذب رنگ سبز نهائی در ۶۳۰ نانومتر می باشد .

در این روش برای صاف کردن سرم از تری کلرو استیک اسید استفاده کرده و

نتایج دقیقی بدست می آید .

این روش برای گلوکز اختصاصی است ولی اگر در انجام عمل اهمال بشود سرم با مایع

مغزی نخاعی ویاد رار ممکن است فو مانته بشود و نتایج آزمایش خراب گردد . نسبت

جذب سایر قندها به گلوکز در این روش بقراریزیر است :

گلوکز = ۱    گالاکتوز = ۱    مانوز = ۱    فرکتوز = ۰    لاکتوز = ۰/۳۳

مالتوز = ۰/۵    آرابینوز = ۰/۱۶    گزیلوز = ۰/۱۹