

۵۷۷۹

شماره پایان نامه : ۱۶۵۵

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع : مطالعه پروتئینهای سرم پس از استعمال داروهای سنتتیک پروژسترونی

استاد راهنما : جناب آقای دکتر گامیک

نگارش : سیمین دخت مظلومی

سال تحصیلی ۴۸ - ۱۳۴۹



تقدیم به :

پدر و مادر عزیزم که زندگی خود را
مدیون فداکاریهای والای آنها میدانم.

تقدیم به :

خواهران و برادران عزیزم .

تقدیم به :

آنها ای که موفقیت های تحصیلی ام را
به گذشت و فداکاریهایشان مدیون هستم .
به شوقین دوران تحصیلی ام .

۵۷۷۶

مطالعه کرده بینمای سرور بی ا ا استغفار دار و های سنتنگ برادر شوقین دکتر ا
۱۳۴۸ - ۴۹

ط م ۵۱۵ / ۱۵۳ / ۳

تقدیم به :

استاد ارجمند و عالیقدر جناب آقای
دکتر کاگیک که در گذراندن این پایان نامه
کمال محبت را در بار ما به بذل داشته اند .

تقدیم به :

استاد ارجمند و عالیقدر جناب آقای
دکتر باقد بانس که مرا در پشمر رسیدن این
پایان نامه رهنمون بوده اند .

تقدیم و تشکر از :

استاد محترم سرکار خانم دکتر کامیاب که
چون معلم دلسوز همواره مرا مشوق و راهنما
بوده اند .

خلاصه :

از آن جایی که گزارشاتی در مورد کوآگولاسیون خون در اثر مصرف قرصهای سنتتیک پروژسترونی داده شده است و معتقدند که این داروها بر اثر اتصال بیکی از پروتئینها موجب کوآگولاسیون خون میشوند و این مسئله تاکنون تحقیق نشده است لذا مبادرت به تحقیق در مورد تغییراتی که در شمای الکتروفورز پروتئینهای خون میدهد گردید .

با آزمایشاتی که جمعا در روی سرم خون ۱۰۶ خانم انجام شد نتایج زیر بدست آمد :

نتایج بررسی شده در مورد پروتئین تام و سایر اجزای پروتئین

سرم خون این افراد بدین قرار است :

میزان پروتئین تام نزدیک به نرمال بود ولی در شمای کلی پروتئینهای سرم تغییراتی بشرح زیر مشاهده شد .

در میزان آلبومین سرم کاهش کلی دیده شد .

در میزان الفایک گلوبولین در ۳٪ از خانمهایی که قرصهای سنتتیک پروژسترونی مصرف مینمودند مقدار بدست آمده از حد طبیعی بیشتر بود .

در میزان الفادوگلوبولین در ۷۰٪ " " " " " " " " " " " "

در میزان بتاگلوبولین در ۸۰٪ " " " " " " " " " " " "

در میزان گاماگلوبولین تغییر کلی مشاهده نشد و نتایج بدست آمده در حد طبیعی بود .

"الف"
فهرست مندرجات
=====

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
۳	تاریخچه ای درباره قرصهای ضد حاملگی
۵	هورمونهای استروئید
۶	ساختمان شیمیائی قرصهای جلوگیری از حاملگی
۸	طرق مختلف جلوگیری از حاملگی بوسیله استفاده از استروئید
۸	اول - قرصهای مخلوط
۱۱	بررسی مکانیسم اثر قرصهای مخلوط در انسان
۱۴	اثر قرصهای جلوگیری بر روی غدد مترشحه داخلی
۱۵	اثر قرصها بر روی دستگاههای تناسلی
۱۸	اثر قرصها بر روی دستگاههای مختلف بدن
۲۰	اثر قرصها بر روی پیا سگی
۲۱	بررسی رابطه بین مصرف قرصها و ضایعات بد خیم
۲۲	میزان کارائی قرصهای مخلوط
۲۲	عوارض حاصله از مصرف قرصهای مخلوط
۲۴	دوم - روش دوره ای
۲۴	سوم - قرصهایی که میزان هورمن پروژسترون کم داشته و بطور دائمی مصرف میگردد یا مینی پیل
۲۶	چهارم - جلوگیری از حاملگی بطریق تزریق هورمونی
۲۶	پنجم - قرصهای یکماهه

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۲۷	ششم — تزریقات ماهانه
۲۷	هفتم — قرصهای يك روز ریمان
۲۷	هشتم — قرص روز بعد
۲۹	نهم — بکار بردن کپسول با حلقه که دارای مواد هورمونی هستند
۲۹	جلوگیری از حاملگی بلا فاصله بعد از زایمان
۳۳	پروتئین های پلا سما
۳۳	منشأ پروتئین های پلا سما
۳۴	منشأ تولید هر یک از پروتئین ها و نقش هر یک از آنها
۳۵	تغییرات فیزیولوژیکی پروتئین های سرم
	کارهای انجام شده :
۳۷	اثرروی خون
۴۰	اثرروی غد د
۴۱	اثرات هیستامین و عوامل پروژسترونی روی دامین اکسیداز پلا سما
۴۱	ارتباط بین واژنیت های کاندیدال و مصرف عوامل پروژسترونی
۴۳	کارهای شخصی
۴۳	تعریف الکتروفورز
۴۴	الکتروفورز پروتئین های سرم بوسیله روش استات سلولز و اپلوته کردن (مواد — لوازم و روشهای بکاررفته)
۴۷	طرز عمل
۵۳	اندازه گیری پروتئین تام (روش بیوره Biuret)
۵۸	نتیجه
۶۷	بحث
۶۹	رفرانس

همانند بسیاری از عقاید که بنا بر جرد پد میآید ولی حقیقتاً " منشا " قدیمی دارند .
کنترل موالید هم در واقع از زمانهای بسیار قدیم وجود داشته است . و این موضوع مورد
بحث فلاسفه یونان در ۴۰۰ سال پیش بوده است .

در هند اولین مدارک مستند به ۱۶۰۰ سال پیش و در چین به ۳۰۰ سال پیش بر

میگرد .

در هر حال تمایل به محدود نمودن خانواده^{ها} بنظر میرسد که از زمان خلقت بشر وجود
آمده و جستجوی برای یافتن روشهای موثر در هر گوشه دنیا طی قرنهای گذشته است .
شاید انگیزه اولیه زن و مردی که در دنیا عمل جلوگیری از حاملگی را بکار برده اند
مشابه انگیزه افراد امروزی بوده است آنها میخواستند که از حاملگی مکرر نجات یافته و بار
تغذیه و نگهداری بچه ~~جسد~~ بد را در هر سال بدوش نکشند ~~و~~ جالب اینجاست
که کنترل موالید بزودی بعنوان یک سیاست اجتماعی مورد قبول قرار گرفت و موضوع کنترل جمعیت
در حدود بیش از ۲۰۰ سال توسط علماء و فلاسفه یونان مورد بحث قرار گرفته چه ارسال
معتقد بود که بهترین خدمت به اجتماع حفظ و کنترل توده های آن میباشد و حتی وی -
قوانینی جهت محدود بودن تعداد اطفال یک خانواده عرضه کرده است . این عقاید
بجائز رسید که فلاسفه دیگر یونان فقط داشتن یک فرزند برای هر خانواده را کافی میدانستند .
همانطور که پیشرفت علم و صنعت سبب تغییرات بسیاری در زندگی بشر گردیده است

کنترل موالید هم امروزه صورت دیگری بخود گرفته و با اطلاع از وضع فیز پولوژی و اناتومی سیستم تناسل کنترل موالید که زمانی بر اساس حد سیات و خرافات بوده امروزه بر اساس علمی و صحیح استوار است.

محدود نمودن قدرت تولید مثل در انسان مهمترین و فوری ترین مساله پزشکی و اجتماعی بشر امروزی میباشد. بهمین جهت دانشمندان در نقاط مختلف جهان این موضوع را از جنبه های گوناگون مورد بررسی و پژوهش قرار داده اند. مساله انفجار جمعیت و رابطه آن با پیشرفتهای عمرانی و اقتصادی کشورهای در حال توسعه امری است که اکنون مساله روز در اکثر کشورهای عضو سازمان ملل متحد است.

اکنون تمام دولتها صرف نظر از عقاید سیاسی و مسلکی، مساله ازدیاد جمعیت را در برنامه های خود قرار داده اند. زیرا همه باین نتیجه رسیده اند که کنترل جمعیت از طرفی ضامن اصلی ثبات اقتصادی جامعه و از طرف دیگر بهترین وسیله در برقراری عدالت اجتماعی بین زن و مرد است. بهداشت و تنظیم خانواده منابع ثروت را وقف امور عمرانی میکند و از نظر فردی و خانوادگی شالوده زندگی فامیلی را بر اساس حسابهای دقیق و تمهین شده مادران و پدران که سرپرستی امور بهداشت و فرهنگی فرزندان خود را بعهده دارند قرار میدهد.

در حال حاضر (۹) طریقه مختلف جلوگیری از حاملگی وجود دارد که هر کدام در حقیقت مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته و موفقیتهای قابل توجهی در کنترل تولید مثل در زنهای دست آمده است.

تاریخچه ای درباره قرص‌های ضد حاملگی :

از آغاز این قرن تا شهر جلوگیری از اوولا سپهون شناخته شد . نخست در سال ۱۹۳۴

پروژسترون جدا شد و چند سال بعد اثر هر دو استرون و تستوسترون و استروژن در جلوگیری

از حاملگی مشخص گردید ولیکن بخاطر عوارضی که از مصرف این استروئید ها تولید شده بود تا

سال ۱۹۵۴ از آنها بعنوان ضد حاملگی استفاده نشد .

در سال ۱۹۵۴ Djerassi و همکارانش یک تکنیک جدید شیمیائی جهت

سنتز استروئید های که دارای فعالیت پروژسترونی از راه دهان بودند بکار برد . Pincus

و همکارانش ۲۰۰ نوع از این مواد را مورد آزمایش قرار دادند و سه تای آنها که عبارت از نوراتپسترون

واتیل نور تستوسترون و نوراتپندرل باشند خیلی موثر و قوی در جلوگیری از حاملگی

شناختند .

در سال ۱۹۵۵ در پنجمین کنفرانس بین المللی تنظیم خانواده که در توکیو انجام -

شد مطالعات خود را درباره اثرات پروژسترون و داروهای مشابه آن بر روی تولید مثل

ذکر نمودند .

این مقاله همچنین شامل مطالعات دکتر جان راک John - Rock در

باره جلوگیری از اوولا سپهون توسط نوراتپندرل بوده است که بعنوان اولین قرص خوراکی

مصرف گردید .

این قرن اولین بار بصورت ۰ میلی گرم نوراتیندرل و ۰/۱ میلی گرم اتینیل اوسترادینول

۳ میلی اتر (مسترانول) تهیه گردیده بود که بعداً معلوم شد تاثیر آن با کاهش دوز -

نوراتیندرل به ۲/۵ میلی گرم بیشتر خواهد شد .

علاوه بر این ۱۶ -- نورااستروئیدها با تاثیر مشابه پروژسترونهای خوراکی گروه جدیدی

را بوجود آوردند . ۱۷ -- استوکسی پروژسترون acetoxyprogesterone - 17

ومشتقات آن با ملحق شدن به یک اوستروژن بعنوان قرصهای ضد بارداری اثرات موفقیت آمیزی داشته است .

از وقتیکه قرصهای هورمونی بعنوان جلوگیری از بارداری استفاده میشوند سوازی

اثرات جلوگیری از اولاد سیون اثرات دیگری نیز بار میآورند ولی هیچیک از آنها نمیتواند تاثیر

فوقواحت الشماع قرار دهد .

بهر حال شاید روزی برسد که بتوان طریقه ساده ، موثری ضرر و قابل برگشت

پیدا نمود و تا آنروز کوشش بشمار آمده نخواهد داشت .

هورمونهای استروئید :

هورمونهای استروئید عبارتند از: اوستروژنها ، اندروژنها ، پروژسترون ، و -

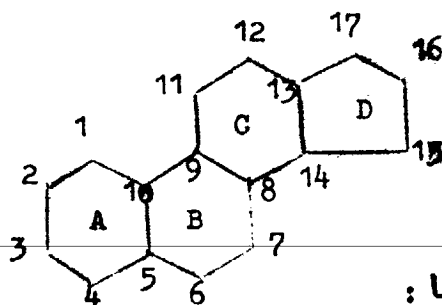
کورتیکوئید های آدرنال .

هورمونهای استروئیدی توسط تخمدانها ، بیضه ها ، پوسته غده فوق کلیوی

Perhydrocyclopenteno phenanthrene وجفت ترشح شده دارای هسته

که چهار حلقه آن با حروف A , B , C , D مشخص میشوند .

استروئید ها از سه عامل کربن ، اکسیژن ، تید رژن تشکیل شده اند .



هورمونهای مترشحه توسط تخمدانها :

۱- هورمونهای اوستروژنی (ترکیبات ۱۹ کربنی)

۲- هورمونهای پروژسترونی (ترکیبات ۲۱ کربنی)

سه هورمون اوستروژنی اساسی عبارتند از: اوسترادیول - 17B - Oestradiol

اوسترون Oestrone واوستریول Oestriol

مهمترین اوستروژنی که توسط فولیکولهای تخمدان سنتز میشود عبارتست از ترکیب

اوستراد پول و اوستروژنها علاوه بر تخمدانها از غد سورنال ، بیضه ها ، جفت و ادرار نیز بدست آمده اند . اوستروژنها مسئول ترمیم بافت اند و مترحیم پس از عادت ماهیانه میباشد .

پروژسترون در تخمدانها جفت و غد سورنال یافت میشود و در تخمدانها هرمن مترشحه توسط جسم زرد Corpus luteum میباشد . اعمال عمده پروژسترون عبارتند از :
برقرار ساختن تغییرات پروژسترونی مناط رحم و ادامه حاملگی .

ساختن شیمیائی قرص های جلوگیری از حاملگی :

مواد هورمونی که برای جلوگیری از حاملگی بکاررفته همان استروئید های سنتتیک بوده که نه تنها از لحاظ خواص شیمیائی از پروژسترون فعالتر میباشد بلکه از طریق خوراکی نیز فعالترند .

این مواد بطور کلی بدو دسته تقسیم میشوند . دسته اول از نوع ۱۷- الفاهیدروکسی

پروژسترون و دسته دوم از نوع ۱۹- نورتستوسترون .

دسته اول : ۱۷- الفاهیدروکسی پروژسترون و مشتقات وابسته به آن .

این گروه شامل ۱۷- الفاهیدروکسی پروژسترون و مشتقات آن میباشد این مشتقات

از استروئیدهاستریفیه کردن گروه ۱۷- الفاهیدروکسیل و یا استریفیه کردن با اضافه بکاربردن هالوژن

یا گروه متیل در موقعیت کربن (C) ششم بوجود میآید . اثر این گروه و مشتقات آن مختلف

ویستگی به تفسیر وضع ملکولی دارد بطور کلی اثر جلوگیری از اوولا سیون در آنها کم بوده ولی خاصیت پروژسترونی قوی در روی مخاط رحم دارند . فاقد خاصیت اوستروژنی بوده و بعنوان هموستاتیک خیلی موثر نیستند .

دسته دوم : تستوسترون و ۱۹- نورتستوسترون و مشتقات وابسته به آن .

این دسته شامل موادی هستند که رابطه با تستوسترون و ۱۹- نورتستوسترون دارند .

اتیسترون Ethisterone که یکی از مشتقات تستوسترون میباشد و برای اولین

بار بطور سنتتیک تهیه شده بود و از خاصیت ضد حاملگی آن استفاده میشد امروزه مصرف -

زیادی ندارد و بیشتر قرصهایی که امروزه بطور خوراکی مصرف میشوند از گروه ۱۹- نورتسترون

و مشتقات آن میباشد که شامل نوراتیسترون و نورواکیندرل (۱) و (۲) و لینهوسترنل و اتینودیل (۳) و (۴)

دری استات میباشد .

این گروه خاصیت جلوگیری از اوولا سیون شدیدی داشته و علاوه بر دارای خاصیت

هموستاتیک قوی بوده و در خونریزیهای رحمی که منشاء هورمونی دارند موثر میباشد .

و علت آن اینست که این مواد در اثر متابولیسم شدن به ترکیبات اوستروژنی تبدیل میشوند

و از این رو دارای خاصیت هموستاتیک خیلی قوی در روی اندومتر میباشد . کوچکترین

تغییرات فیزیکی در ساختار این گروه از ترکیبات سنتتیک سبب تغییرات فیزیولوژیکی

زیادی میگردد . مثلاً الیل استرنل Allylestrenol اثر پروژسترونی در روی -

1 - Norethisterone

2- Norethynodrel

3- Lynoestrenol

4- Ethynodiol diacetate

اند و مترد داشته و در نگهداری حاملگی خیلی موثر بوده در حالیکه خاصیت جلوگیری از اوولاسیون
 راندارد. در عوز لهنوسترنل Lynoestrenol اثر نگهداری از حاملگی نداشته
 ولی خاصیت جلوگیری از اوولاسیون شدید را دارا میباشد.

طرق مختلف جلوگیری از حاملگی بوسیله استفاده از استروئید بشرح زیر است :

- ۱- قرص های مخلوط
- ۲- قرص های دوره ای
- ۳- مینی پیل
- ۴- تزریق هورمونی
- ۵- قرص های یکماهه
- ۶- تزریقات ماهانه
- ۷- قرص های پیک روز در میان
- ۸- قرص های روز بعد
- ۹- مصرف کپسول و یا حلقه های هورمونی
- ۱۰- استفاده از مواد هورمونی بلافاصله بعد از زایمان

اول قرص های مخلوط :

این قرصها مخلوطی از استروژن و پروژسترون میباشد تعداد آنها ۲۰، ۲۲، ۲۱، ۲۸

عدد میباشد که در نوع آخری ۲۱ قرص دارای هورمون ۳ساله و ۷ قرص آخری فقط از ویتامین و مواد

آهن در ساخته شده است میزان هورمون قرصهای مختلف متفاوت و اندازه هورمون پروژسترون ملاک عمل است . مثلاً " قرص اولون را قرص يك ميلي گرم مينامند زيرا ميزان پروژسترون آن يك ميلي گرم است .

شروع مصرف اين قرصها از روز پنجم رگل ب مدت سه هفته و بعداً " يك هفته استراحت و دوباره مصرف قرص برای سه هفته دیگر شروع میشود . قرص های فوق متحد بوده و عبارتند از:

ترکیب شیمیایی قرص	نام قرص
۱- اتنیل استرادیول + مجسترون استات	Volidan , Planovin , Anova , Ovisec
۲- " " + مدروگی پروژسترون	Provest , Cyclo Farlutal , zyklo - Farlutal
۳- " " + نوراتیسترون استات	Anovlar , Gynovlar , norlestrin
۴- سترانول + نوراتیندول	Conovid , Anovid , Anovid - E , Conovid-E
۵- " " + " "	Previson , Feminor
۶- " " + اتینودیل استات	Ovulen
۷- " " + لهنسترونل	Lyndiol , Noracyclin , Lyndiol Mite
۸- اتنیل استرادیول + نورجسترونل	Ovral
۹- " " + " "	Eugynon