

فرهنگ و ادب

شماره پایان نامه ۱۷۱۹

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع

" بررسی فونکسیونهای غده فوق کلیوی پیر از مصرف "

" قرصهای سنتتیک پروژسترون-رونیسی "

براهنمائی

استاد محترم

جناب آقای دکتر الکساندر ریاقدیانس

نگارش

محمد حسین وثوق تهران

سال تحصیلی ۱۳۴۹-۵۰

\*\*\*\*\*



۱۱۵۵۹

تقدیم به پدر عزیزم:

فداکارترین پدر جهان که با محبت های بی پایانش راهزندگیم

را روشنش بخشید.

تقدیم به مادر عزیزم:

که لحظه ای برای راحتی و آسایشم فرونگذارد.

۱۱۰۵۹

دکتر ا  
۱۳۴۹-۸  
ررسی خونگسپونای غد و فزون گیری بوی از صفت و صبا ی سنیتیل پروژکتورن ا دکتر ا  
و ت ۹۱۸، ۲۴۹ / ۸۱ : ۹۱۲ / ۴۵۳

تقدیم به استاد محترم:

جناب آقای دکتر یاقوت یانس که در تدوین این پایان نامه از راهنمایی‌ها

هایشان برخوردار بودم.

تقدیم به استاد محترم:

جناب آقای دکتر لاله زاری

تقدیم به سرکار خانم دکتر کامیاب:

که در مراحل مختلف تدوین این پایان نامه مراراً راهنمایی کردند

و سپاس فراوان از زحمات ایشان.



صفحه	موضوع
مهمهمهم	مهمهمهم
۸۹	تعیین مقدار ۱۷- اکسوزنیک استروئیدها
۹۲	تعیین مقدار ۱۷- اکسواستروئیدها
۹۷	نتیجه آزمایشها وجد و لها ی مربوطه
۱۲۱	بحث
۱۲۵	رفرانس

بجای مصرف روز افزون اورال کاتر اسپتیه‌ها که حاوی ترکیبات استروئیدی  
(پروژسترونی + استروژنی) هستند - تحقیقات زیادی در زمینه اثرات  
این داروها در قسمت‌های مختلف بدن شده است، ولی چون تاکنون ---ون  
اطلاعات کافی راجع به تغییرات ترشحات کورتکس سورنال، پس از مصرف  
این داروها در سترس نیست بدین جهت از طریق این پایان نامه  
مبادرت به کسب اطلاعات بیشتری در این مورد شد .



میتوان به تربیت و پرورش کودکان خود بپردازد و بدین سبب ملاحظه میشود با اینکه فر  
 زمانها واد وارگشته از مکانیسم و مراحل پیدایش جنین و رشد آن اطلاعی در دست نداشتند  
 ولی با این حال روشهایی برای جلوگیری از حاملگی های ناخواسته بنا به تجربیات و با اعتقاد  
 خود ابداع کرده بودند .

مدارک و اسنادی که بدست آمده نشان میدهد که این امر تا . . . سال قبل  
 سابقه دارد و از نوشته های بدست آمده از مصریها که مربوط به هیجده قرن قبل از میلاد  
 مسیح میباشد . بکاربردن روشهایی مانند استفاده از گل، اقا قیای تخمیر شده ، صمغ عربی ،  
 و یا شیردان طولانی بمنظور جلوگیری از حاملگی ذکر شده است . و حتی یکی از فلاسفه مانند  
 ارسطو که معتقد به ثابت نگاه داشتن جمعیت بوده است برای رسیدن به این هدف  
 روشهایی مانند سقط جنین عمدی و یا از بین بردن نوزادان اضافی را توصیه کرده است .

همانطور که گفته شد بعلت اینکه هنوز به نقش پدر باروری پی برده نشده بود .

روشهای جلوگیری از آبستنی بیشتر جنبه خرافاتی داشت ولی با این حال میتوان گفت بعضی از  
 آنها مانند مصرف سرکه و یا آبلیمو ، و یا روغن و عسل پایه علمی داشته است .

ولی با گذشت زمان و تکامل بیشتر دانش بشر به مکانیسم ایجاد جنین پی برده

شد و از این پس روشهایی برای از بین بردن اسپرماتوزوئید متداول گشت . چنانکه از نوشته

های یک پزشک یونانی در ۹۰۰ سال قبل چنین برمیآید که باروشهایی که پیشنهاد کرده

بزنها جلوگیری از نفوذ اسپرم بداخل رحم را توصیه کرده است .



سپس استفاده از وسایل مکانیکی بمنظور جلوگیری از نفوذ اسپرم بداخل رحم—م

پیش آمد . چنانکه در قرن هیجدهم احتمال نصفه پوست لیموترش ذکر شده است .

بتدریج استفاده از کاندوم برای مرد ها مرسوم شد و تصور میشود که برای اولین بار در

سال ١٦٥٤ شخصی بنام گابریلا فالویو ایتالیائی ، اولین کاندوم کتان را ساخت و این

افکار همچنان در حال توسعه و پیشرفت بوده است تا اینکه امروزه از وسایل و روشهای

کنونی استفاده میشود .

بطور کلی روشهای امروزه بسته دسته تقسیم میشوند .

١- استفاده از روشها و وسایلی که بطور موضعی بکار میروند و بیشتر جنبه مکانیکی

دارند ، مانند بکاربردن کلاهک یا Loop و یا I.U. D. Intra uterine device

در نزد زنان و یا مصرف کاندوم در مرد ها . در ضمن بکاربردن کرمهای کف کنند که در محیط ط

واژن سبب از بین بردن اسپرماتوزوئید میشوند جز این دسته میتوان محسوب کرد .

٢- بکاربردن ترکیبات هورمونی مخصوص از راه خوراکی ( اورال کانتراسپتیو )

و جذب این مواد در خون که در نتیجه اصولاً " از پیدایش تخمک جلوگیری میشود .

و یا بکاربردن ترکیبات دارویی دیگر غیر از استروئید ها که سبب وقفه در یکی از

مراحل رسیدن اسپرماتوزوئید به تخمک میشوند .

٣- روشهای عقیم کردن ، در این روشها بکمک اعمال جراحی که تا حدودی نیز

واسطه Vas Deferans را مسدود

ساده هستند در مرد ها مبرای برندنهای منی

نموده و یاد رزنها لوله‌های فالوپ رامی بندند . Tubal - Ligation و بدین

ترتیب هم در زن و یاد مرد بطور اتم سترونی ایجاد میشود .

از این سه نوع روشی که بطور خلاصه نامبرده شد بطور کلی نمیتوان گفت که یکی از

آنها برای تمام افراد ارجحیت کامل دارد . زیرا هر یک از این طرق - بنوبه خود دارای مزایا

و معایب مختلفی هستند .

ولی شاید بتوان گفت که بکاربردن اورال کانتراسپتیوها - را و طلب بیشتری

دارد . زیرا از طرفی وسایل موضعی در کار نبوده و علاوه مشاهده شده که فراموشی در

بکاربردن این گونه وسایل موضعی بیشتر است .

در روشهای جراحی زن و یا مرد بخاطر سترونی تاثیر مدلولی در روحیه نمیگذارد .

و چند آن مورد توجه نیست . ولی در مورد اورال کانتراسپتیوها بعلمت اینکه در موقع ل - - - زوم

باقطع مصرف آنها در زن بطور طبیعی و بی‌آزاره میتواند بارور بشود و با بکاربردن این طریقه

نیز بسیار آسان است بنظر میرسد که این روش وسیله ای نسبتاً مناسب هم از لحاظ زوجها

و هم از لحاظ کنترل توالد است .

مطلب دیگر آنکه در مورد روشهای جلوگیری از حاملگی باید بخاطر داشت این

موضوع است که تا چه حد بکاربردن این روشها در جلوگیری از آبستنی‌های ناخوسته - - - ه

موفقیت آمیز است و بطور مثال از فرمول آماری زیر میتوان استفاده کرد .

$$\text{نسبت حاملگی} = \frac{\text{تعداد ماههائی که روش معین}}{\text{تعداد حاملگی}} \times \frac{1200}{\text{تعداد کسانی که از این روش استفاده کرده اند}}$$

اگر این نسبت از ۱۰ کمتر باشد روش بکاررفته را موثر گویند - ولی تاکنون هیچ روشی

که ۱۰۰٪ موثر باشد بغیر از سترونی بکک اعمال جراحی بطرز صحیح تاکنون ابداع نشده است.

تاریخچه مصرف اورال کانتراسپتیوها :

فکر بکار بردن ترکیبات استروئیدی بمنظور جلوگیری از حاملگی در حقیقت از سال

۱۸۹۷ که برد Beard وظایف جسم زرد را شرح داد شروع شد . زیرا وی پیشنهاد

کرد که جسم زرد در زمان حاملگی از او لا سیون جلوگیری میکند .

پس از آن به اثرات استروژن و پروژسترون پی بردند .

در سال ۱۹۶۳ مک کورکوال Mac - Corquodale و همکارانش

۲۵ میلی گرم بتا استروئید یول کریستالیزه از چهارتن تخمدان خوک جدا کردند .

تا اینکه فکر سنتز این هورمونهای پیش آمد و در سال ۱۹۵۴ Djerassy

و همکارانش با بکار بردن تکنیک جدیدی ترکیبات پروژسترونی که از راه دستگاه گوارش قابل

جذب بودند سنتز کردند . استفاده از این روشها همچنان ادامه داشت و تعداد بیشماری از

این ترکیبات سنتز شد تا اینکه پینکوس Pincus و همکارانش سه ترکیب نوراتیسترون

واتیل نور تستوسترون ونور اتیندرل را ساختند که اثر قوی وموثر در جلوگیری از حاملگی داشتند .  
چنانکه نور اتیندرل پس از مطالعات زیاد ی که روی آن شد بمنوان اولین قرص اورال کانتراسپتیو  
مصرف گردید و سپس ترکیبات دیگری تهیه شد چنانکه در حال حاضر صور مختلف از این قرصها  
در بازار عرضه میشود .

امروزه بعلمت پیشرفتهائی که در این زمینه شده در روشهای مصرف ونوع این استروئید  
نیز تغییراتی بوجود آمد . چنانکه در سال ۱۹۶۳ دکتر گولد زیهر Goldziher  
و همکارانش قرص های دوره ای را ابداع کردند که پس از آزمایشها وتجربیات مختلف ، مزایای  
زیادی برای این روش قائل شدند .

بطور خلاصه پیشرفت در این زمینه همچنان ادامه دارد چنانکه تا با امروزه ۱۰ طریقه  
استفاده از استروئید های سنتتیک برای جلوگیری از حاملگی ابداع شده است .

شیمی و فارماکولوژی ترکیبات پروژسترونی - استروژنی سنتتیک :

---

قرصهای استروئیدی اورال کانتراسپتیو حاوی ترکیبات پروژسترونی ، استروژنی - سنتتیک میباشند که در انواع مختلف و بمقادیر مختلف بکاربرد میشوند .

ترکیبات استروژنی بیشتر از نوع Ethinyloestradiol و Mestrenol

است ولی ترکیبات پروژسترونی که در این قرصها بکار میروند از دو گروه منشأ میشوند .

۱- ترکیبات پروژسترونی مشتق از ۱۷آلفا- هیدروکسی پروژسترون - این -

دسته بصورت استریفیه شده در گروه ۱۷آلفا- هیدروکسی هستند که ممکن است استخلاف

های دیگری نیز روی آن انجام شده باشد مانند استخلاف گروه متیل و یا مالوزن در موقعیت

کربن ۶ .

خواص این ترکیبات بستگی به گروه های استخلاف شده و وضع ملکولی دارد و بطور

کلی اثر جلوگیری از اوولاسیون آنها کم بوده ولی دارای اثرات پروژسترونی قوی روی مخاط رحم

میباشند .

۲- ترکیبات پروژسترونی مشتق از تستوسترون و ۱۹ نورتستوسترون Ethisteron

اولین مشتق از تستوسترون است که سنتز شده و بعنوان پروژسترون فعال از راه خوراکی بکار

رفته است . ولی امروزه ترکیبات جدیدی جانشین آن شده اند . و اغلب آنها از دسته

۱۹- نورتستوسترون میباشند که فاقد گروه متیل (کربن ۱۹) بین حلقه A و B میباشند

و عبارتند از:

Norethynodrel, Norethisterone, Ethynodiol, Lynostrenol

این ترکیبات دارای اثر استروژنیک میباشند که احتمالاً این بخاطر این است که

بصورت استروژن متابولیزه میشوند. بعلاوه دارای قویترین اثر جلوگیری از اوولا سیون بوده و

نیز دارای اثرات هموستاتیک روی خونریزی رحمی میباشند.

کوچکترین تغییر در ساختمان سنتتیک این ترکیبات سبب تغییرات مشخصی

روی خواص فیزیولوژیک آنها میشود. چنانکه Allylestrenol دارای اثرات

پروژسترونی روی آند و ترنوم بوده و دارای خاصیت ادامه و نگهداری دوره حاملگی است.

در حالیکه Lynoestrenol در حیوانات آزمایشگاهی تجربه شده که خاصیت

نگهداری و ادامه حاملگی نداشته ولی دارای اثر وقفه دهند اوولا سیون است.

امروزه از این ترکیبات استروئیدی بصورت استفاده متداولتری میشود.

۱- بطریقه قرصهای مرکب یا Combined Therapy که در

این طریقه شروع مصرف قرصها از روزه رگل شروع شده و بمدت ۲۰-۲۲ روز مصرف ایمن

قرصها ادامه دارد. پس از این مدت هر روز مصرف قرصها متوقف شده و بعد دوباره شروع

میشود. در مدت این هر روز قاعدگی شروع میشود. بعضی از کارخانه های سازنده بمنظور

اینکه اشتباهی در مصرف این قرصها روی ندهد - در هر بسته ۲۸ قرص قرار داده اند که

۲۱ قرص اولیه از ترکیبات پروژسترونی - استروژنی است ولی ۷ قرص آخری فقط از ویتامین

مواد آهن در ساخته شده اند ، و بدین ترتیب مصرف قرصها بصورت مداوم انجام میشود .

۲- طریقه دوره‌ای یا Sequential Therapy در این طریقه

در هر بسته دونوع قرص وجود دارد که از روزه رگل مصرف قرصهای فقط از استروژن خالص

تشکیل شده اند شروع شده تا روزه ۱- ۱۶ سیکل ، و از این روز بعد قرصهای مصرف

میشوند که علاوه بر استروژن ، ترکیبات پروژسترونی نیز دارند که مدت ۵- ۶ روز از این قرصها

مصرف میشوند . در این طریقه چون مصرف استروئید های هورمونی با ترشح این هورمونها از

تخمند ان بصورت طبیعی نزدیک تراست مزایای بیشتری دارند . زیرا تخمدان دره (روز اول

سیکل فقط استروژن ترشح میکند . بطور کلی انواع روشهای که مبنی بر استفاده از استروئیدها

است بشرح زیر میباشد .

۱- قرصهای مخلوط ۲- قرصهای دوره‌ای ۳- قرصهای مینی پیل ۴- تزریق

هورمونی ۵- قرصهای یکماهه ۶- تزریقات ماهانه ۷- قرصهای یک روز در میان ۸- قرص

های روز بعد ۹- مصرف کپسول ویا حلقه های هورمونی ۱۰- استفاده از مواد هورمونی

بلافاصله بعد از زایمان .

بعضی از انواع ترکیبات قرصهای Combined که در بازار موجود

است در زیر آورده شده .