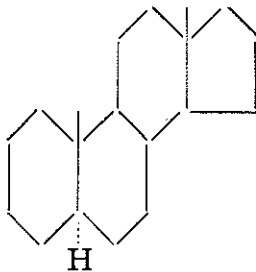


## پروژسترون و متابلیت‌های آن

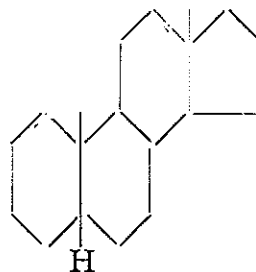
در ۱۹۲۹ کورنر (Allen و آلن) نشان دادند که عصارهٔ مواد چربی کورپوس لوتئوم (Corpus Luteum) تخمدان خوک می‌تواند سبب تغییرات ترشحات درآندومتر رحم خرگوش‌های بی‌تخمدان گردد این آزمایش دال بر آنست که لوتئوم دارای هورمون مخصوصی میباشد در ۱۹۳۴ این هورمون که امروز با اسم پروژسترون معروفست بشکل مادهٔ شیمیائی خالص از تخمدان خوک بدست آمد و این عمل تقریباً بطور همزمان توسط چهار دسته از علماء انجام گرفت و کمی بعد فرمول متبسط آن نیز بطور کامل معلوم گردید.

در سالهای اخیر پروژسترون را بمقادیر کم از سایر اعضا غیر از تخمدان یعنی غدهٔ فوق کلیوی گاو و جفت انسان بدست آورده‌اند و آنرا در خون در دورهٔ بارداری و در فاز لوتئال قاعدگی یافته‌اند ولی فعالیت علماء برای پیدا کردن آن در ادرار بی‌نتیجه مانده بود تا اینکه اونگار (Ungar) توانست وجود آنرا در ادرار بیماران مبتلا به ارتریتر روماتوئیدی پس از تزریق مقادیر زیاد پروژسترون ثابت نماید.

پروژسترون و متابلیت‌های آن مشتق دوهیدروکاربن  $5\alpha$  Pregnane (الوپرگنان) یا  $5\alpha$  androstane و  $5\beta$  Pregnane یا اتی کولان یا Androstane -  $5\beta$  میباشد.



$5\alpha$  - androstane



$5\beta$  - androstane  
(aetiocolane)

این دو ماده تنها فرقی که باهم دارند در طرز قرار گرفتن هیدروژن در  $C^5$  میباشد. در بین

متابلیت‌های پروژسترون آنهایی که مشتق  $5\beta$  هستند از لحاظ کمیت مهم‌ترند در این دسته دو ماده  $5\beta$  Pregnane -  $3\alpha$  - ol - 20 - one (پرگناندیول) و  $5\beta$  Pregnane -  $3\alpha$  :  $20\alpha$  diol (پرگنانولون) وجود دارد بنظر میرسد که فقط پرگناندیول و پرگنانولون بطور یقین از متابلیت‌های پروژسترون بوده ولی ۶ ماده دیگر هم وجود دارد که احتمالاً از متابلیت‌های پروژسترون باید باشند.

متابلیت‌های پروژسترون بر حسب شدت درجه احیاء سه دسته تقسیم میشوند:

1- Pregnanedione.                      2- Pregnanolone.                      3 - Pregnanediol

این ترکیبات بترتیب دارای ۲ و ۴ و ۶ واتم هیدوژن بیشتر از پروژسترون هستند.

مقادیر بسیار کمی Pregnanedione در ادرار زنان باردار دیده شده است ولی هنوز طریقه رضایت‌بخشی برای تعیین مقدار این ماده در خون و ادرار وجود ندارد و بنظر نمیرسد که اثر فیزیولوژیکی داشته باشند.

مهمترین ترکیب در دسته Pregnanolone ها عبارتست از:

$5\beta$  Pregnane -  $3\alpha$  - ol 20 - one

که این ماده در آبستنی طبیعی بتدریج زیاد میشود و در ادرار سردها پس از خوردن پروژسترون وجود دارد.

در دسته Pregnanedioles از  $5\beta$  Pregnane -  $3\alpha$  :  $20\alpha$  diol (پرگناندیول) باید یادآوری کرد که از نقطه نظر کمیت مهم‌ترین ماده متابولیک پروژسترون است این ماده برای اولین بار در ۱۹۲۱ توسط ماریان از ادرار زنان باردار بدست آمد و معلوم گردید که دارای فرمول منبسطی شبیه به پروژسترون است پرگناندیول دارای خواص پروژسترون نبوده ولی بمقادیر زیاد در حاملگی و بمقدار کم در فاز لوتئال دوره قاعدگی در ادرار دیده میشود. و بمقدار بسیار ناچیز ولی قابل اندازه‌گیری در ادرار مردها و زنان یائسه و در دوره فولیکولار قاعدگی نیز وجود دارد چنانکه براون و ونینگ نشان داده اند پرگناندیول در ادرار بصورت ترکیب با اسید گلوکورونید یعنی Sodium Pregnanediol Glucuronide (NaPG) است. استروئیدها و سایر پرگناندیول که از ادرار زنان حامله بدست آمده  $5\alpha$  Pregnane -  $3\alpha$  :  $20\alpha$  diol (الوپرگناندیول) و  $5\beta$  Pregnane -  $3\beta$  :  $20\alpha$  diol اند این مواد بمقادیر کم موجود بوده و احتمالاً اثر فیزیولوژیکی کمی دارند فعلاً طرق رضایت‌بخشی برای اندازه‌گیری آنها وجود ندارد.

### منشأ پروژسترون در بدن

در انسان پروژسترون توسط تخمدان وجفت و احتمالاً سورتال ترشح میشود.

## ۱- تخمدان

همگی برای این عقیده اند که پروژسترون بوسیله سلولهای (Granulosa lutein) کورپوس لوتئوم ترشح می شود ولی ممکنست بوسیله سلولهای تک داخلی نیز تراوش شود اغلب دانشمندان نشان داده اند که پرگناندیول در فازلوتئال قاعدگی بمقادیر زیاد دفع میشود و آنرا میتوان پرگناندیول تخمدانی نام نهاده که از پروژسترون نسج لوتئال تخمدان مشتق می شود .

## ۲- جفت .

پروژسترون از نسج جفت انسانی توسط سالانیک استخراچ شده است و سایر علماء وجود آنرا در خون جفت ثابت کرده اند اگرچه مقادیر زیادی از متابولیت های پروژسترون در دوران حاملگی از ادرار دفع میشود ولی مقدار پروژسترون جفت کم می باشد و این نشان می دهد که جفت اگرچه پروژسترون را تولید می کند ولی آنرا ذخیره نمی نماید در دوران حاملگی جفت جانشین تخمدان در تهیه پروژسترون شده و در دومین و سومین سه ماهه آبستنی مهمترین منشأ تولید هورمون مزبور است .

## ۳- سورنال .

در ۱۹۳۸ Reichstein و Beall پروژسترون را از سورنال گاو بدست آوردند گو اینکه هنوز پروژسترون را در انسان از سورنال بدست نیاورده اند ولی دلائل غیر مستقیمی وجود دارد که دال بر تولید پروژسترون بوسیله سورنال در انسان می باشد در مردها و زنان یائسه و در زنان در دوران قاعده شدن پرگناندیول بمقدار کم ولی قابل اندازه گیری در ادرار وجود دارد . و معتقدند که این آدرنال پرگناندیول بوسیله پروژسترون سورنال تولید می شود چنانکه مطالعات Klopffer و یارانش آنرا ثابت کرده زیرا در نتیجه تزریق داخل وریدی ACTH در مردان و زنان یائسه و خانمهایی که تخمدانهایشان در آورده شده مقدار پرگناندیول ادرار خیلی بالا می رود . ولی در کسانی که تخمدان و سورنالشان را بیرون آورده باشند با وجود تزریق ACTH مقدار پرگناندیول ادرار در حدود صفر خواهد بود .

بدین ترتیب میتوان گفت که تعیین مقدار پرگناندیول ممکنست راهی برای تحقیق درباره سورنال در زنان یائسه و مردها باشد .

## تفسیر بالینی مقدار پرگناندیول ادرار

یکی از مهمترین علل تعیین مقدار پرگناندیول ادرار بدست آوردن اطلاعاتی در باره

مقدار پروژسترونی است که بوسیله بدن تولید می‌شود یعنی باید ارتباطی را که بین مقدار تولید پروژسترون از یکطرف و دفع پرگناندیول در ادرار از طرف دیگر وجود دارد در نظر گرفت و در اینجا غلظت پروژسترون خون و مقدار پرگناندیول ادرار پس از استعمال پروژسترون را در حالات طبیعی و مرضی باید معلوم کرد و بخصوص سهم کبد را در تبدیل پروژسترون به پرگناندیول مورد توجه قرارداد. جملگی دانشمندان معتقدند که غلظت پروژسترون در خون خیلی کم است البته این مقادیر بر حسب آزمایش بیولوژیکی و یا شیمیائی فرق می‌کند بهترین طریقه تعیین مقدار پروژسترون خون روش Zander است.

چنانکه وی معلوم کرده مقدار پروژسترون خون در دومین نیمه حاملگی  $1/1$  میکرو-گرام در هر سانتی متر مکعب بوده و در مرحله لوتئال دوره قاعدگی طبیعی کمتر از  $0.5$  میکروگرام در هر سانتی متر مکعب است و حال آنکه پرگناندیول که مهمترین متابلیت ادراری پروژسترون است بمقادیر زیاد دفع میشود بطوری که در اواخر حاملگی در حدود  $80-40$  میلی‌گرام در ادرار  $24$  ساعت بوده و در فاز لوتئال  $3-5$  میلی‌گرام است و این دال بر آنست که پروژسترون در بدن بفوریت متابلیزه میشود. با تزریق داخل وریدی پروژسترون در انسان و حیوانات نیز همین نتیجه بدست آمده است بطوری که چند ساعت پس از تزریق دیگر پروژسترون در خون وجود ندارد.

در باره دفع پرگناندیول ادرار پس از تزریق پروژسترون نوشتجات زیادی وجود دارد ولی کارهای اولیه در این مورد بعلت نبودن مدت دقیق برای اندازه گیری پرگناندیول چندان مورد توجه نیست ولی با تحقیقات اخیر با طرق دقیق شیمیائی نشان داده شده که فقط کمتر از  $2\%$  مقدار پروژسترون بکار برده شده در زنان یا نئسد و مردان بشکل پرگناندیول وارد ادرار میشود و این نشان میدهد که مقدار پرگناندیول نمیتواند مبین مقدار پروژسترون مولده بدن آدمی باشد.

آزمایشات دیگر بشبوت رسانیده که کبد در متابلیسم پروژسترون بسیار مؤثر بوده و در روی پرگناندیول ادراری در حال سلامت و مرضی تأثیر دارد بنحویکه در احیاء کردن پروژسترون به پرگناندیول و همچنین ترکیب پرگناندیول با اسید گلوکوریکنیک دخالت دارد. محققین مختلف مشاهده کرده‌اند که قطعات جگر میتواند بوسیله آنزیمهای مخصوص خود پروژسترون را متابلیزه کند قرص های پروژسترون را که در جگر و طحال و مزاتر خرگوش قرار داده اند بفوریت فعالیت بیولوژیکی خود را از دست داده است لهذا جگر می‌تواند از فعالیت پروژسترون جلوگیری نماید.

Riegel پروژسترون را با سواد رادیو اکتیو  $C^{14}$  در موشها بکار برد و مشاهده کرد که مواد رادیو اکتیو بمقدار زیاد در کبد و مدفوع دیده میشوند.

Grady و همکارانش نشان داده اند که در Rat ها پروژسترون رادیو اکتیو از کبد بوسیله راههای صفراوی بروده میرود و در صورت انسداد مجاری مزبور مواد رادیو اکتیو بمقدار زیاد در ادرار وارد میشوند برخی از علماء پس از تجویز پروژسترون پرگناندیول را در صفرا پیدا کرده اند.

Rogers مقدار پرگناندیول ادرار را بعد از تجویز پروژسترون در بیمارانی که انسداد مجاری صفراوی داشته اند تعیین کرده و مشاهده نموده که مقدار آن بسیار زیادتر از اشخاص سالم است و نتیجه گرفته که در انسداد راههای صفراوی طریق دفع پرگناندیول عوض شده و بیشتر آن از ادرار دفع میشود البته این مشاهدات باید مورد تجزیه و آزمایش زیادی قرار گیرد و کاملاً بشود برسد.

با وجودی که با تعیین مقدار پرگناندیول ادرار نمیتوان بمقدار پروژسترون ساخته شده بدن پی برد معده تا حدودی میزان پروژسترون تخمدان جفت معلوم میگردد یعنی مواردی که پروژسترون زیاد باشد پرگناندیول ادرار هم زیاد بوده و برعکس در بیمارانی که نقصی در عمل غده زرد و یا جفت آنها وجود دارد مقدار پرگناندیول کم خواهد بود. رویهمرفته با تعیین مقدار پرگناندیول ادرار می توان اطلاعات بالینی مفیدی بدست آورد.

اینکه مقدار پرگناندیول را در اشخاص سالم ذکر می نمائیم.

در اطفال :

Gemzell و همکارانش اخیراً مقدار پرگناندیول ادرار را در ۸۷ بچه سالم ۳ تا ۱۵ ساله مطالعه کرده اند. در پسرها مقدار آن  $0.7$  میلیگرم در ادرار ۲ ساعت و در دخترها  $0.7$  میلیگرم بوده است. ولی ارتباطی بین دفع پرگناندیول و سن وجود نداشت.

در زنان باقاعدگی طبیعی.

در چند سال اخیر تراوش پرگناندیول در زنان طبیعی مورد مطالعه قرار گرفته و در اوائل امر متد و نینگ بکار میرفت با این روش مقدار پرگناندیول را در فاز لوتئال تعیین مینمودند ولی در فاز فولیکولر که مقدارش خیلی کم است نمی توانستند آنرا اندازه بگیرند باین ترتیب نشان داده بودند که یکی دو روز قبل از شروع قاعدگی سرعت مقدار پرگناندیول پائین میآید مقدار پرگناندیول از زنی تازن دیگر نیز بسیار فرق می کند ولی بطور کلی در فاز لوتئال در حدود ۰ میلیگرم  $(NaPG \text{ Sodium Fregnenediol Glucuronide})$  در ادرار ۲ ساعت

است. یکی از مطالعات دقیق در باره پرگناندیول در زنان سالم مربوط به (de Watte - ville) است که باطریقه خود که متکی به کروماتوگرافی است و از روش ویننگ دقیقه‌تراست‌آزمایش مینمود و اعدادی که بدست آورده از طریقه ویننگ کمتر می‌باشد و مشاهده نموده که پرگناندیول در هر شخصی از روزی تا روز دیگر فرق کلی دارد و حتی در مرحله بخصوصی از قاعدگی نیز دوزنفر باهم فرق دارند و گاه ممکنست در مقدار کمی از زنان سالم مقدار پرگناندیول در دوران قاعدگی در حدود صفر باشد اخیراً با پیدا شدن طریقه Kloppe که بسیار دقیق میباشد مقدار پرگناندیول در فاز فولیکولاریک میلیگرم در ادرار ۴ ساعت است این بنظر میرسد که ادرنال پرگناندیول باشد که از سورنال تراوش میشود و در موقع اوولاسیون مقدار پرگناندیول سریعاً بالا میرود و در فاز لوتئال بین ۳ - ۵ میلیگرم است و در این موقع مسلماً پرگناندیول از پروژسترون بافت لوتئال تخمدان بدست می‌آید مقدار پرگناندیول چند - روز قبل از قاعدگی شروع به کاهش می‌کند و در یکی دوسه روز اولیه قاعدگی بحد اقل خود میرسد.

مردان سالم .

بامقادیر کمی قابل اندازه گیری ادرنال پرگناندیول در ادرار مردان وجود دارد در . آزمایش که در ۹ مرد سالم بعمل آمده مقدار متوسط دفع آن ۰/۹۲ میلیگرم در ادرار ۲ ساعت بوده و بین ۰/۳۸ و ۱/۲۴ میلیگرم تغییر مینموده است .  
زنان یائسه .

در این دسته از زنها مقدار پرگناندیول کم بوده و بنظر میرسد که فقط منشأ سورنالی داشته باشد در ۳ آزمایش که در ۵ زن یائسه بعمل آمده مقدار آن بطور متوسط ۰/۶۳ میلیگرم بوده که بین ۰/۳۸ تا ۰/۸۶ میلیگرم تغییر مینموده است .  
حاملگی طبیعی .

در زنان باردار مقدار پرگناندیول ادرار توسط محققین مختلفه ابتدا با متد ویننگ و بصورت ترکیب شده با اسید گلوکورنیک تعیین گردیده (Na P G) . ولی بعداً پرگناندیول را بصورت آزاد نیز بدست آورده‌اند. مقدار پرگناندیول در دوران حاملگی بتدریج اضافه میشود بطوریکه در دوازدهمین هفته مقدار آن بین ۱۰-۱۵ میلیگرم در ادرار ۴ ساعت و در هفته بیستم ۳۰ میلیگرم و درسی و هشتمین هفته در حدود ۸۰ میلیگرم است و از این هفته بعد دیگر نه تنها زیاد نمیشود بلکه گاهی هم نقصان حاصل می‌کند هیچ ارتباطی بین مقدار پرگناندیول و شروع زایمان وجود ندارد. پس از فارغ شدن، مقدار پرگناندیول سریعاً کاهش یافته و در چند روز اول بعد از زایمان بمقدار طبیعی قبل از

حاملگی میرسد. منحنی‌های مقدار پرگنایدیول آزاد که سایر علماء بدست آورده‌اند با مقادیر فوق تطبیق مینماید و بنظر میرسد که مقدار پرگناندیول با رشد و نمو و طبیعی بودن جفت ارتباط دارد بطوری که وقتی جفت تشکیل شد مقدار پرگناندیول رو باز دیادسیگنارد و در دوره فعالیت و رشد سیتوتروفوبلاست (Cytotrophoblaste) زیاد تر شده و بعد از سی و هشتمین هفته که رشد جفت تقریباً تمام میشود ثابت میماند مقدار پرگناندیول در هر فردی باشخص دیگر در زبان‌های مساوی حاملگی فرق دارد و حتی در یک شخص بخصوص مقدار پرگناندیول روزانه باهم تفاوت می‌کند. با متد جدید Klopper مقدار پرگناندیول در حاملگی کمتر از طریقه ویننگ میباشد و پس از لانه‌گزینی مقدار پرگناندیول تا هفته سی و دوم در حدود چهل میلی‌گرم است و از آن بعد مقدار آن دیگر اضافه نمیشود و بعد از فارغ شدن کم شده و در ظرف یک هفته به ۳-۲ میلی‌گرم میرسد.