

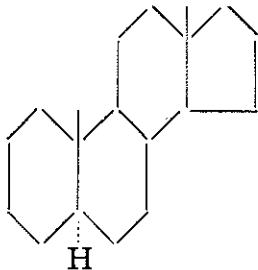
پروژسترون و متابولیت‌های آن

در ۹۲۹۱، کرنر (Corner) و آلن (Allen) نشان دادند که عصاره مواد چربی کورپوس لوئوم (Corpus Luteum) تخمدان خوک‌سی تواند سبب تغییرات ترشحی در آندوبتر رحم خرگوش‌های بی تخمدان گردد. این آزمایش دال بر آنست که لوئوم دارای هورمون مخصوصی می‌باشد. در ۹۳۴، این هورمون که امروز با اسم پروژسترون معروف است به شکل ماده 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.

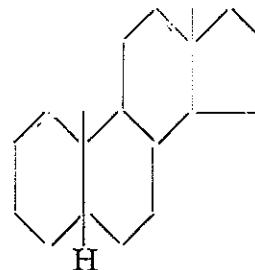
در سال‌های اخیر پروژسترون را بمقادیر کم از سایر اعضاء غیر از تخمدان یعنی غده فوق کلیوی گاو و جفت انسان بدست آوردند و آنرا در خون در دوره بارداری و در فالوتال قاعدگی یافته‌اند ولی فعالیت علماء برای پیدا کردن آن در ادرار بی‌نتیجه‌مانده بود تا اینکه اونگار (Ungar) توانت و وجود آنرا در ادرار بیماران ببتلا به ارتیتروماتوئیدی پس از تزریق بقدایر زیاد پروژسترون ثابت نماید.

پروژسترون و متابولیت‌های آن سنتن دوهیدروکاربن Pregnane ۵ α (الوپرگان) یا

5β Pregnane ۵ α androstan یا 5β androstan یا کولان یا Androstane می‌باشد.



۵ α -androstan



۵ β -androstan
(aetiocholane)

این دو ماده تنها فرقی که باهم دارند در طرز قرار گرفتن هیدروژن در C5 می‌باشد. درین

*- متصلی بخش آزمایشگاه بیمارستان زنان.

متابولیت‌های پروژسترون آنهاست که مشتق 5β هستند از جهات کمیت مهمند راین دسته دو ماده 5β Pregnane - 3α - 20α diol (پرگناندیول) و one - 20 - 3α - ol (پرگنانولون) وجود دارد بنظر نمیرسد که فقط پرگناندیول و پرگنانولون بطور یقین از متابولیت‌های پروژسترون بوده ولی ماده دیگرهم وجود دارد که احتمالاً از متابولیت‌های پروژسترون باید باشد.

متابولیت‌های پروژسترون بحسب شدت درجه احیاء به دسته تقسیم می‌شوند:
۱- Pregnanedione. ۲- Pregnanolone. ۳- Pregnadiol

این ترکیبات بر ترتیب دارای 2α -ol و α -ol و β -ol هستند. مقدار 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 باشد.

مهمنترین ترکیب در دسته Pregnanolone هاعبارتست از:

5β Pregnane - 3α - ol 20 - one

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

در دسته Pregnadiols از 20α diol 5β Pregnane - 3α : 20α diol (پرگناندیول) باید یاد آوری کرد که از نقطه نظر کمیت مهمنترین ماده متابولیک پروژسترون است این ماده برای اولین بار در ۹۲ توسط ماریان از ادرار زنان باردار بدست آمد و معلوم گردید که دارای فرمول منسطی شبیه به پروژسترون است پرگناندیول دارای خواص پروژسترون نبوده ولی بمقادیر زیاد در حاملگی و بمقدار کم در فاز اوتکال دوره قاعدگی در ادرار دیده می‌شود. و بمقدار بسیار ناچیز ولی قابل اندازه گیری در ادرار مرد ها و زنان یائسه و در دوره فولیکولار قاعدگی نیز وجود دارد چنانکه برآون و ونینگ نشان داده اند پرگناندیول در ادرار بصورت ترکیب با اسید گلوکورونید یعنی NaPG (Sodium Pregnadiol Glucuronide) است. استرئوایزومرهای پرگناندیول که از ادرار زنان حامله بدست آمده این ماده 5α : 20α diol (اوپرگناندیول) و 5β : 20α diol (پرگنانولون) اند این ماده بوجود بوده و احتمالاً اثر فیزیولوژیکی کمی دارند فعلاً طرق رضایت بخشی برای اندازه گیری آنها وجود ندارد.

منشأ پروژسترون در بدن

در انسان پروژسترون توسط تخمدان و چفت و احتمالاً سورنال ترشح می‌شود.

۱- تخدمان

همگی براین عقیده‌اند که پروژسترون بوسیله سلولهای (Granulosa lutein) کورپوس لوتوئوم ترشیح می‌شود ولی ممکنست بوسیله سلولهای تک داخلی نیز تراوش شود اغلب دانشمندان نشان داده‌اند که پرگناندیول در فاز لوتوئال قاعده‌گی مقادیر زیاد دفع می‌شود و آنرا میتوان پرگناندیول تخدمانی نام نهاده که از پروژسترون نسج لوتوئال تخدمان مشتق می‌شود .

۲- جفت .

پروژسترون از نسج جفت انسانی توسط سالانیک استخراج شده است و سایر علماء وجود آنرا در خون جفت ثابت کرده‌اند اگرچه مقادیر زیادی از متابولیت‌های پروژسترون در دوران حاملگی از ادرار دفع می‌شود ولی مقدار پروژسترون جفت کم می‌باشد و این نشان می‌دهد که جفت اگرچه پروژسترون را تولید می‌کند ولی آنرا ذخیره نمی‌نماید در دوران حاملگی جفت جانشین تخدمان در تهیه پروژسترون شده و در دومین و سومین سه‌ماهه آبستنی مهمترین منشاً تولید هورمون مزبور است .

۳- سورفال .

در ۱۹۳۸ Reichstein و Beall پروژسترون را از سورفال گاو بدست آوردند گو اینکه هنوز پروژسترون را در انسان از سورفال بدست نیاورده‌اند ولی دلائل غیر مستقیم وجود دارد که دال بر تولید پروژسترون بوسیله سورفال در انسان می‌باشد در مردها و زنان یائسه و در زنان در دوران قاعده شدن پرگناندیول به مقدار کم ولی قابل اندازه گیری در ادرار وجود دارد و معتقدند که این آدرزال پرگناندیول بوسیله پروژسترون سورفال تولید می‌شود چنان‌که مطالعات Klopper و یارانش آنرا ثابت کرده زیرا در نتیجه تزریق داخل وریدی ACTH در مردان و زنان یائسه و خانمهایی که تخدمان‌ها یاشان درآورده شده مقدار پرگناندیول ادرار خیلی بالا می‌رود ولی در کسانی که تخدمان و سورفال‌شان 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 سورفال 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 یک طرف و دفع پرگانادیول در ادارار از طرف دیگر وجود دارد در نظر گرفت و در اینجا غلطیت پروژسترون خون و مقدار پرگانادیول ادارار پس از استعمال پروژسترون را در حالات طبیعی و مرضی باید معلوم کرد و بخصوص سهم کبدرا در تبدیل هروژسترون به پرگانادیول مورد توجه قرارداد. جملگی دانشمندان معتقدند که غلطیت پروژسترون درخون 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 دو میان نیمه حاملگی ۱/۰. میکرو گرام در هر سانتی متر مکعب بوده و در مرحله اوتئال دوره قاعدگی طبیعی کمتر از ۰/۰۵ میکرو گرام در هر سانتی متر مکعب است و حال آنکه پرگانادیول که مهتمرين متابلیت اداراری پروژسترون است بمقادیر زیاد دفع می‌شود بطوری که در اواخر حاملگی در حدود ۴۰-۸۰ میلی گرام در ادارار ۴ ساعت بوده و در فالوتئال ۳-۰ میلی گرام است وابن دال برآاست که پروژسترون در بدن بفوريت متابلize 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 پرگانادیول ادارار پس از تزریق هروژسترون نوشتیات زیادی وجود دارد ولی کارهای اولیه در این مورد بعثت نبودن متداقت نباید برای اندازه گیری پرگانادیول چندان مورد توجه نیست ولی با تحقیقات اخیر با طرق دقیق شیمیائی نشان داده شده که فقط کمتر از ۰/۲ مقدار پروژسترون بکاربرده شده در زنان یا سسد و مردان بشکل پرگانادیول وارد ادارار می‌شود و این نشان میدهد که مقدار پرگانادیول نمیتواند میان مقدار پروژسترون مولده بدن آدمی باشد.

آزمایشات دیگر بثبوت رسانیده که کبد در متابلیسم پروژسترون بسیار مؤثر بوده و در روی پرگانادیول اداراری درحال سلامت و مرضی تأثیر دارد بنحویکه در احیاء کردن پروژسترون به پرگانادیول و همچنین ترکیب پرگانادیول با اسید گلوکورونیک دخالت دارد.

محققین مختلف مشاهده کرده‌اند که قطعات جگر میتوانند بوسیله آنزیمهای مخصوص خود پروژسترون را متابلize کند قرص‌های پروژسترون را که در جگر و طحال و مزانتر خرگوش قرار داده اند بفوريت فعالیت بیولوژیکی خود را از دست داده است لهذا جگر می‌تواند از فعالیت پروژسترون جلوگیری نماید.

Riegel پروژسترون را با مواد رادیواکتیو Cl^{14} در موشها بکار برد و مشاهده کرد که مواد رادیواکتیو بمقدار زیاد در کبد و مدفعه دیده می شوند.

Grady و همکارانش نشان داده اند که در Rat ها پروژسترون رادیواکتیو از کبد بوسیله راههای صفرایی بروده می بود و در صورت انسداد مجرای میببور مواد رادیواکتیو بمقدار زیاد در ادرار وارد می شوند برخی از علماء پس از تجویز پروژسترون پرگناندیول را در صفررا پیدا کرده اند.

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

با وجودی که با تعیین مقدار پرگناندیول ادرار نمیتوان بمقدار پروژسترون ساخته شده بدن بی برد معهد اتحاد دودی میزان پروژسترون تخدمان جفت معلوم میگردد یعنی موادری که پروژسترون زیاد باشد پرگناندیول ادرار هم زیاد بوده و بر عکس در بیمارانی که نقصی در عمل غده زرد و یا جفت آنها وجود دارد مقدار پرگناندیول کم خواهد بود. رو به مرفته با تعیین مقدار پرگناندیول ادرار می توان اطلاعات بالینی مفیدی بدست آورد. اینک 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 $55 \mu\text{g}/\text{ml}$ میلیگرم در ادرار ۴ ساعت و در دخترها $72 \mu\text{g}/\text{ml}$ 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 ستد و نینیگ بکار میرفت با این روش مقدار پرگناندیول را در فاز لوتئال تعیین می نمودند ولی در فاز گلیکولور که مقدارش خیلی کم است نمی توانستند آنرا اندازه بگیرند بنابراین ترتیب نشان داده بودند که یکی دو روز قبل از شروع قاعده گی بسرعت مقدار پرگناندیول پائین می آید مقدار پرگناندیول از زنی تازن دیگر نیز بسیار فرق می کند ولی بطور کلی در فاز لوتئال در حدود $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ میلیگرم (Sodium Fregnane diol Glucuronide) NaPG در ادرار ۴ ساعت

است. یکی از مطالعات دقیق در باره پرگناندیول در زنان سالم مربوط به (de Watte - ville) امّت که باطیریقه خود که متکی به کروماتوگرافی است واز روش ونینگ دقیقتراست آزمایش مینمود و اعدادی که بدست آورده از طریقه ونینگ 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 دوزفر 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 Klopper که بسیار دقیق میباشد مقدار پرگناندیول در فاز فوقیکولریک 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 میبرود و در فاز لوئیتل این ۲ - ۵ میلیگرم است و در این موقع مسلمان پرگناندیول از پروژسترون بافت لوئیتل تخدمان بدست میآید مقدار پرگناندیول چند - روز قبل از قاعدگی شروع به کاهش میکند و در یکی دو سه روز اولیه قاعدگی بعد اول خود میرسد .

مردان سالم .

بامقادیر کم ولی قابل اندازه گیری ادرنال پرگناندیول در ادرار مردان وجود دارد در آزمایش که در ۹ مرد سالم بعمل آمده مقدار متوسط دفع آن ۹۲/۰ میلیگرم در ادرار ۴ ساعت بوده و بین ۳۸/۰ و ۴۲/۰ 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 زن یائسه بعمل آمده مقدار آن بطور متوسط ۶۳/۰ میلیگرم بوده که بین ۳۸/۰ تا ۸۶/۰ میلیگرم تغییر مینموده است .

حاملگی طبیعی .

در زنان باردار مقدار پرگناندیول ادرار توسط محققین مختلفه ابتدا با متدهای ونینگ و بصورت قرکیب شده با اسید گلوکورنیک تعیین گردیده (Na P G) . ولی بعداً پرگناندیول را بصورت آزاد نیز بدست آورده اند. مقدار پرگناندیول در دوران حاملگی بتدريج اضافه میشود بطوريکه در دوازدهمين هفته مقدار آن بین ۱۰-۱۵ میلیگرم در ادرار ۴ ساعت و در هفته بیستم ۳۰ میلیگرم و درسی و هشترين هفته در حدود ۸۰ میلیگرم است و از اين هفته بعد دیگر نه تنها زياد نميشود بلکه گاهی هم نقصان حاصل میکند هرچه 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

حامگی می‌رسد. منحنی‌های مقدار پرگناندیول آزاد که سایر علماء بدست آورده‌اند با مقادیر فوق تطبیق مینماید و بنظر می‌رسد که مقدار پرگناندیول با رشد و نمو طبیعی بودن جفت ارتباط دارد بطوری که وقتی جفت تشکیل شد مقدار پرگناندیول رو بازدیده گذاشت و در دوره فعالیت ورشد سیتوتروفوبلاست (Cytotrophoblaste) زیادتر شده و بعد از سی و هشت‌مین هفته که رشد جفت تقریباً تمام می‌شود ثابت می‌ماند مقدار پرگناندیول در هر فردی با شخص دیگر در زمان‌های متساوی حاملگی فرق دارد و حتی در یک شخص بخصوص مقدار پرگناندیول روزانه باهم تفاوت می‌کند. با متدهای کوچک Klopper مقدار پرگناندیول در حاملگی کمتر از طریقه وینیگ می‌باشد و پس از لانه گزینی مقدار پرگناندیول تا هفتمین و دوم در حدود چهل میلی‌گرم است و از آن بعد متدار آن دیگر اضافه نمی‌شود و بعد از فارغ شدن کم شده و در ظرف یک هفته به ۲-۳ میلی‌گرم می‌رسد.