

فیزیولوژی و فارماکولوژی استروژن‌ها

دکتر معصومه جرجانی

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تولید که موجب لانه‌گزینی و تداوم بقای تخمک بارور شده می‌گردد. تحریک هیپوتالامیک، منجر به رها شدن ضربانی GNRH از پایانه نوروهای GNRH به درون جریان خون و رید پورتال می‌گردد که این خود ترشح ضربانی FSH و LH را در هیپوفیز قدامی بدنال دارد. استروژن تولید شده در تخمدان دارای یک اثر فیزیکی منفی هم بر آزاد شدن FSH از هیپوفیز قدامی و هم بر ترشح هورمون GNRH از هیپوتالاموس می‌باشد (تصویر شماره ۱) و بنابراین افزایش غلظت سرمی استروژن موجب کاهش ترشح هورمون محرک سنتز آن می‌گردد. استروژنهای عمده‌ای که در بدن خانمها تولید می‌شوند شامل 17β -استرادیول (E2)، استرون (E1) و استریول (E3) می‌باشند که در این میانه استرادیول بیشترین خاصیت استروژنیک را دارا بوده و

استروژن یک نوع استروئید عمده تخمدانی بوده که در طی فازهای مختلف یک سیکل قاعدگی طبیعی با ترتیب و نظم خاصی سنتز و ترشح می‌شود. منبع اصلی هورمونهای جنسی و از جمله استرادیول در جنس مؤنث تخمدانها می‌باشند که در سنین باروری فعالیت آنها در حد چشمگیر افزایش می‌یابد. بیوسنتز هورمونهای جنسی در تخمدان تحت کنترل گنادوتروپین‌ها و در حقیقت ترشح هورمون رها کننده گنادوتروپینها (Gonadotropin Releasing Hormone, GnRH) از مراکز بالای از قبیل هیپوتالاموس می‌باشد. در فاز فولیکولر، تحت تأثیر FSH، فولیکولهای تخمدانی رشد یافته و مقادیر زیادی استروژن، توسط فولیکول تخمک‌گذار تولید و وارد گردش خون می‌گردد در نیمه سیکل با غلبه ترشح LH بر FSH، پرژسترون

عمده‌ترین استروژن تخمدانی می‌باشد.

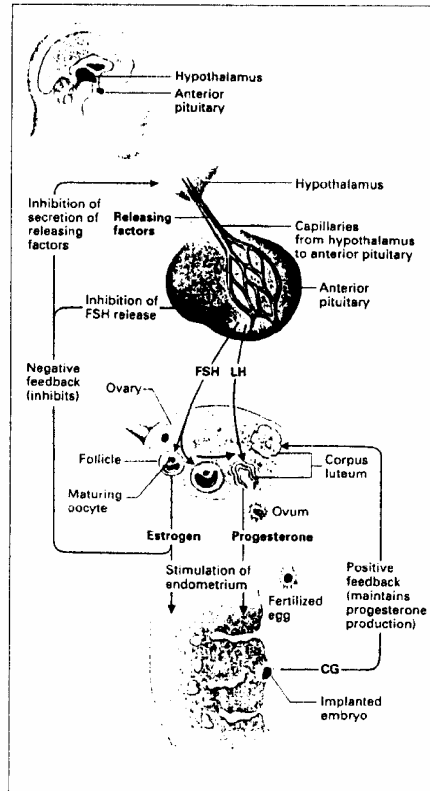
استرون همچنین در برخی از بافت‌های محیطی بصورت مستقل و از پیش سازهای آندروژنیک تشکیل می‌گردد. چنانکه گفته شد،

استروژنها در بلوغ جنسی جنس مؤنث نقش مهمی را بعهده داشته و موجب رشد و تکامل دستگاه تناسلی زنانه، رحم و لوله‌های رحمی می‌شوند. ۶۶

سنتز استروژنها در مراحل مختلف سیکل جنسی و شرایط هورمونی مختلف زندگی یک خانم متغیر می‌باشد بدین ترتیب که در شروع سیکل مقادیر آن پایین بوده و به تدریج بر ترشح آن افزوده می‌گردد تا در حوالی روزهای ۱۴-۱۲ به اوج میرسد که این زمان مصادف با پیک غلظتی گنادوتروپینها در سرم می‌باشد. پس از رها شدن تخمک، غلظت استرادیول مجدداً کاهش یافته و همراه با نوساناتی در روزهای پایانی سیکل به حداقل می‌رسد. در دوران بارداری میزان سنتز استروژن افزایش یافته که به همراه میزان سنتز شده به همراه جفت و جنین، به حدود ۳۰ میلی‌گرم در روز می‌رسد.

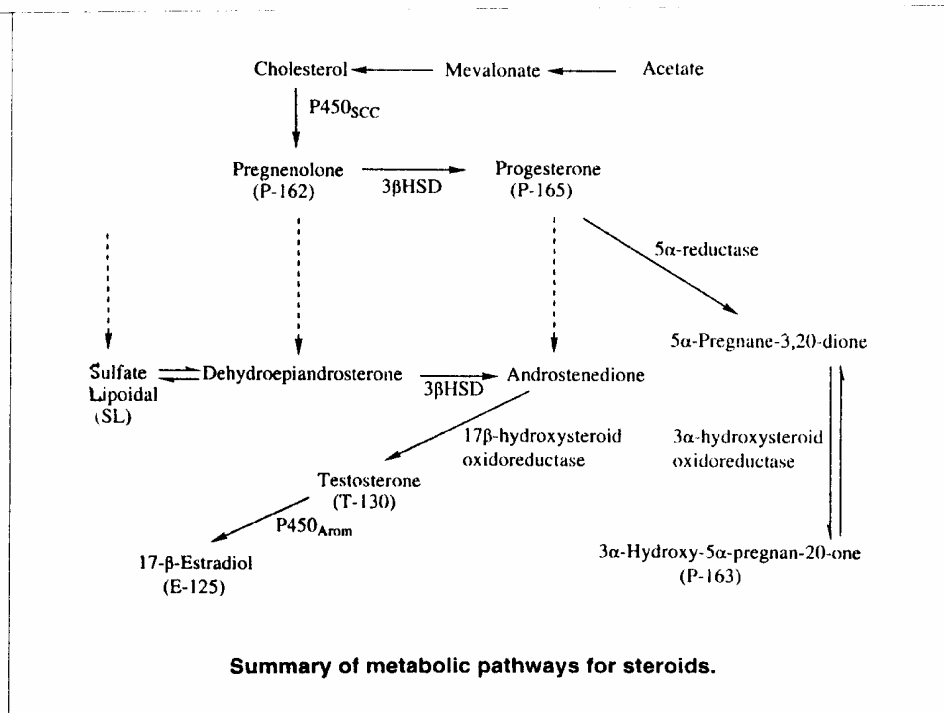
ساختار شیمیایی

ساختار شیمیایی استرادیول شبیه ساختمان ترکیبات استرویدی بوده و دارای چهار حلقه می‌باشد. حلقه فنلی A، تمایل بالایی برای اتصال به گیرنده استروژن داشته و جایجایی گروه هیدروکسیل با یک گروه الکیل موجب کاهش یا حذف این تمایل می‌گردد. حلقه D نیز دارای یک گروه هیدروکسیل در



تصویر شماره ۱-

استروژنها علاوه بر تخمدانها در برخی از بافت‌های دیگر از قبیل بافت چربی، سلولهای سرتولی و لیدیک در بیضه‌ها، تروفوبلاستهای جفتی، فولیکولهای مو، بافت عضلانی و نواجی مختلف، از پیش سازهای مستقل آندروژنیک خود مثل آندروستن دیون و تستوسترون و تحت تأثیر آنزیمی به نام آروماتاز ساخته می‌شوند سپس، استرادیول در کبد تحت تأثیر برخی واکنش‌های آنزیماتیک به استرون و سپس استریول تبدیل می‌گردد (تصویر - ۲).



(تصویر شماره ۲)

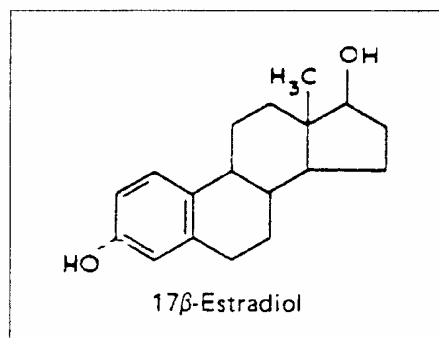
رشد پستانها، گسترش مجاری شیر، تسریع رشد استخوانها و بسته شدن به موقع اپی‌فیزهای استخوانی، رشد موهای زیر بغل و اطراف دستگاه تناسلی، پیگمانتاسیون پوست اطراف Nipple پستان و ناحیه ژنیتال و طرح خاص اسکلتی بدن که در هنگام بلوغ دیده می‌شود به استروژنها نسبت داده شده است.

این ترکیبات علاوه بر نقشی که در رشد اندومتر رحم به عهده دارند، می‌توانند بر روی سلولهای میومتر یا اثر نموده و با افزایش جریانهای یونی کلسیم و پتاسیم موجب افزایش رشد و تکثیر سلولی و در نتیجه هیپرپلازی اندومتر گردند.

روی کربن ۱۷ نوع β می‌باشد که در مسیر متابولیک هدف حمله آنزیمهای مختلف واقع می‌گردد. باید توجه داشت که بسیاری از ترکیبات استروژن با ساختمان غیر استروئیدی نیز شناسایی که اغلب در حلقه فنلی A با هم وجه اشتراک دارند. کلرتریانیزن و مزترانول نمونه‌هایی از این دسته می‌باشند. (فرمول صفحه بعد)

آثار فیزیولوژیک و فارماکولوژیک

استروژنها در بلوغ جنس مؤنث نقش مهمی را بعهده داشته و موجب رشد و تکامل دستگاه تناسلی زنانه، رحم و لوله‌های رحمی می‌شوند.



استروژنها به شمار می‌آید. افزایش میزان ترشح استروژن که بدنبال رشد فولیکولهای تخمدانی دیده می‌شود بطور فیزیکی موجب کاهش آزاد شدن گنادوتروپینها و در نتیجه کاهش رهایش FSH می‌گردد. این امر موجب غلبه ترشح LH بر FSH گردیده و بدین ترتیب پیک غلظتی LH ظاهر می‌شود. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد استروژن، حساسیت هیپوفیز را برای آزادسازی LH افزایش می‌دهد و از همین روست که استروژن در تصحیح اختلالات ترشحي گنادوتروپینها چه با منشأ گنادال و چه ناشی از نقص عملکرد هیپوفیز و یا هیپوتالاموس مؤثر واقع می‌گردد عمل فیدبکی هورمون در جنس مذکر نیز اعمال می‌شود.

99 در فاصله زمانی سن بلوغ تا حوالی یائسگی، استروژنها با مهار اثرات هورمون پاراتیروئید بر بافت استخوان مانع برداشت کلسیم از استخوانها و در نتیجه موجب استحکام بافت می‌گردند. 66

آثار متابولیک استروژنها نیز از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد این هورمون، دارای خاصیت آنابولیکی ضعیفتر از آندروژنها می‌باشد. مقادیر بالای استروژن در افراد مستعد ممکن است با تسهیل عبور مایعات داخل عروقی به فضای خارج سلولی موجب بروز ادم و به صورت جبرانی احتباس آب و نمک گردد که اگر چه مصرف دیورتیکها موجب کاهش این ادم می‌گردد ولی بهتر است مصرف استروژن قطع شود. استروژنها همچنین قادرند ترکیب

یکی از اثرات مهم استروژنها، تأثیر آنها در روند سیکل خونروی است که موجبات استفاده درمانی این هورمون را در اختلالات قاعدگی و یا در ترکیب داروهای ضد بارداری فراهم آورده است. اثرات استروژن بر روی سیکل قاعدگی کاملاً بستگی به مدت زمان مصرف هورمون و نیز میزان مصرف آن دارد. استفاده مداوم از مقادیر مشخصی از استروژن که به آن «دوز آستانه» نیز می‌گویند، موجب بروز قاعدگی گردیده که با افزایش این مقدار خون ریزی قطع می‌گردد. در هنگام قطع قاعدگی و یا به تأخیر افتادن آن تسجویز یک دوز منفرد و بالای استروژن و یا مصرف چند هفته یک دوز پایین هورمون موجب شروع خونریزی می‌شود. این در حالی است که مصرف مداوم و بدون وقفه استروژن به همراه اندکی پروژسترون موجب می‌شود تا بروز خونریزی مدتی به تأخیر افتد. از مجموعه این اثرات در طراحی داروهای ضدبارداری مناسبی که در عین حال شرایط یک سیکل قاعدگی طبیعی را فراهم آورد بهره بسیار برده شده است.

کنترل ترشح گنادوتروپینها و القاء رفتار جنسی زنانه از دیگر آثار فیزیولوژیک و مهم

چربیهای موجود در گردش خون را تغییر دهند. افزایش LDL، کاهش اندک LDL و کاهش سطح سرمی کلسترول توسط استروژنها، بسیاری از متخصصین را دچار این شبهه ساخته بود که شاید یکی از علل اصلی شیوع کمتر سکتته‌های قلبی در خانمها نسبت به آقایان وجود این قبیل تغییرات در چربیهای خون باشد. بعدها با روشن شدن اثر استروژنها در افزایش تری‌گلیسرید - یدهای خون و نیز افزایش فعالیت فاکتورهای انعقادی خون توسط هورمون، این فرضیه مورد تردید واقع شده و نفی گردید. استروژنها با افزایش سطوح پلاسمینوژن، کاهش به هم چسبیدن پلاکتها و افزایش میزان فاکتورهای ۲، ۷، ۹ و ۱۰ در گردش خون می‌توانند بر انعقاد خون تأثیر بگذارند.

در فاصله زمانی سن بلوغ تا حوالی یائسگی، استروژنها با مهار اثرات هورمون پاراتیروئید بر بافت استخوان مانع برداشت کلسیم از استخوانها و در نتیجه موجب استحکام بافت می‌گردند.

❶❶ یکی از اثرات مهم استروژنها، تأثیر آنها در روند سیکل خونریزی است که موجبات استفاده درمانی این هورمون را در اختلالات قاعدگی و یا در ترکیب داروهای ضدبارداری فراهم آورده است. ❶❶

حذف استرادیول تخمدانی که بدلیل خاموش شدن فعالیت تخمدانها در دوران یائسگی رخ می‌دهد می‌تواند زمینه را برای بروز پوکی استخوان فراهم سازد. تغییر متابولیسم کبدی و افزایش سطوح پروتئینهای در حال گردش

ترانس کورتین (CBG)، گلوبولین متصله به تیروکسین (TBG) گلوبولین متصله به هورمونهای جنسی (SHBG)، ترانسفرین، سوبسترای رنین و فیبرینوژن از دیگر آثار متابولیک استروژنها به شمار می‌آیند. علاوه بر آثار شناخته شده فوق الذکر آثار فیزیولوژیک دیگری از استروژنها گزارش شده که ممکن است در بروز آثار مفید درمانی و یا عوارض حاصل از مصرف هورمون دخالت داشته باشند از جمله می‌توان از اثر تعدیلی استروژن بر کنترل فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک و عملکرد عضلات صاف نام برد. به نظر می‌رسد هورمون با تأثیر بر نرونها پس عقده‌ای سمپاتیک در ناهنجاریهای ازوموتور بیماران مبتلا به سندرم «رینود» دخالت نماید.

۱۷- β استرادیول نوعی هیپرالژزیا ایجاد نموده که با کاتکول آمینها تشدید و با آنتاگونیستهای گیرنده α_2 آدرنرژیک و یا ترکیبات مهارکننده مسیر سیکلواکسیژناز اسید آراشیدونیک آنتاگونیزه می‌گردد. نقش استروژنها در کنترل فعالیت‌های حرکتی، بروز دیسکنزی و شدت بخشیدن به پارکینسون نیز شناخته شده است. شدت بیماری پارکینسون در خانمهایی که میزان استروژن در حال گردش آنها بالا بوده است، عمل آنتی دوپامینرژیک استرادیول را در حالاتی که کاهش عمل دوپامینرژیک دیده می‌شود، تأیید نموده است استروژنها، علاوه بر رل حیاتی که در تنظیم تولید مثل به عهده دارند، بر بسیاری از رفتارهای انسان بالغ و یا حیوانات آزمایشگاهی نیز اثر می‌گذارند. جایگاه احتمالی اثرات استروژنها در تسهیل رفتار جنسی، ناحیه و نترومدیال

هیپوتالاموس (VMH) بوده که چه بسا جریانهای نرونی فعال در این ناحیه، تحت تأثیر هورمون واقع گردند و بنابراین خواص الکتروفیزیولوژیک وابسته به استروژن در برخی از این چرخه‌های عصبی مشاهده شود. علاوه بر وجود یک رابطه نرمال فیزیولوژیک بین E2 و هیپوتالاموس در انتقال پیامهای عصبی لازم در تنظیم سیکل تخمک‌گذاری، در سالهای اخیر بعد دیگری از آثار E2 بر هیپوتالاموس مطرح شده که تا بحال کمتر مورد توجه بوده است و آن عبارت از آثار پاتولوژیک خاص هورمون در این ناحیه از مغز میباشد.

● جذب فرآورده‌های استروژنی در ارگانهای مختلف مثل پوست، دستگاه گوارش و غشاهای مخاطی بخوبی صورت می‌گیرد. ۶۶

کاتکول استروژنهای حاصل از متابولیسم E2، میتوانند با تشکیل رادیکالهای آزاد سمی، آثار توکسیک انتخابی بر برخی انشعابات نرونی موجود در هیپوتالاموس، اعمال نمایند که تخریب این نرونها و از جمله نرونهاي حاوی اوپیوئیدهای اندوژن، ممکن است سهمی در اختلالات عمل تولید مثل جنس ماده داشته باشد. از سوی دیگر، در سالهای اخیر با شناخت آثار غیر ژنومیک و به عبارتی سریع الظهور استرادیول، که اضافه بر آثار ژنومیک شناخته شده قبلی میباشد، آثار استروژن بر سیستم عصبی مرکزی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. از سالها پیش، آثار تحریکی هورمون بر CNS و تأثیر آن در بهبود حالات رفتاری و خلق و

خوی شخص، بروز آثار سایکولوژیک با غلظت‌های بالاتر از حد فیزیولوژیک هورمون و نیز افزایش دفعات بروز حملات صرعی در هنگام افزایش غلظت E2، شناخته شده است. تصور میشود استروژن با القاء سیناپس‌های تحریکی و تسهیل برخی اسیدهای آمینه تحریکی، موجب کاهش آستانه صرع میگردد. یافته‌های جدید در مورد آثار غیراختصاصی استرادیول بر تغییر سیالیت غشاءهای عصبی، خواص گیرنده‌های موجود در سطح غشائی نرونها و تغییر کانالهای یونی، بسیاری از نکات مبهم در مورد آثار مرکزی استروژنها را روشن ساخته است.

مکانیسم اثر

استروژنها دارای گیرنده اختصاصی در بافت هدف بوده که پس از اثر هورمون برگیرنده درون هسته‌ای، کمپلکس دارو و گیرنده، بر روی نقاط مشخصی از DNA اثر نموده و با انجام عمل نسخه برداری از ژنهای مختلف موجب ساخته شده mRNA پروتئین‌های مختلف شده و بدین ترتیب آثار فارماکولوژیک یا فیزیولوژیک هورمون در بافت اعمال میگردد. این گیرنده‌ها در تمامی بافتهای هدف استروژن از تخمدان گرفته تا نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی توزیع یافته‌اند. چنانکه گفته شد، آثار غیر اختصاصی استروژن از طریق اتصال به سایر گیرنده‌های موجود در بافت، به تازگی مطرح و مورد بحث محافل علمی قرار گرفته است. (تصویر شماره ۳)

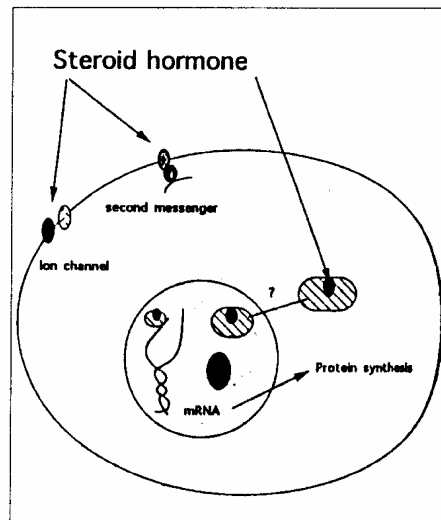
فارماکوکینتیک

جذب فرآورده‌های استروژنی در ارگانهای

بروز آثار سیستمیک گردد. پس از ورود هورمون به گردش خون، قسمت اعظم استرادیول به نوعی α_2 گلوبولین بنام SHBG اتصال یافته و جزئی نیز به آلبومین اتصال می‌یابد. بخش آزاد هورمون در کبد و بافت‌های دیگر به استرون و استریول تبدیل که هر دو نوع هورمون در مقایسه با استرادیول از قدرت استروژنیک کمتری برخوردار می‌باشند. تعیین غلظت استرادیول در ادرار ملاک ارزیابی فعالیت استروژنیک بدن می‌باشد. متابولیت‌های حاصل از کونژوگاسیون استرادیول با بنیان‌های سولفات و یا اسید گلوکورونیک که از طریق مجاری صفراوی به داخل روده‌ها راه می‌یابند، می‌توانند مجدداً باز جذب شده و در نتیجه یک سیکل روده‌ای-کبدی برای استروژنها قائلند. کاتکول استروژنها، متابولیت دیگری از استروژن بوده که با رقابت بر سر آنزیم COMT، موجب کاهش عملکرد آنزیم بر غیر فعال سازی کاتکولامین‌ها می‌گردند. بنظر میرسد بسیاری از اثرات مرکزی استروژنها بر سیستم‌های مختلف عصبی، با واسطه کاتکول استروژنها صورت پذیرد.

فرآورده‌های استروژنی

همانطور که قبلاً نیز ذکر شد، این فرآورده‌ها به اشکال مختلف خوراکی، تزریقی و موضعی وجود داشته و بسته به روش تجویز، قدرت استروژنیک آنان متفاوت می‌باشد. اشکال تزریقی بیشتر در درمان‌های طولانی مدت بکار گرفته میشوند برخی از فرآورده‌های موجود در جدول شماره ۱ قید شده است.



(تصویر شماره ۳)

مختلف مثل پوست، دستگاه گوارش و غشاهای مخاطی بخوبی صورت می‌گیرد. بدنبال مصرف خوراکی استروژنها، جذب از دستگاه گوارش سریع و بطور کامل صورت پذیرفته، ولی در هنگام عبور کبدی و در جریان خون ورید باب، مقدار زیادی از هورمون تحت تأثیر اثر «گذر اول از کبد» واقع شده و خنثی می‌گردد. اشکال تزریقی هورمون که اغلب محلول در چربی می‌باشند، علاوه بر جذب سریع، تحت این مسیر متابولیک واقع نمیشوند، ولی در عین حال، متابولیسم آنها سریعاً صورت می‌گیرد. به منظور افزایش طول زمانی اثر هورمون، با افزودن گروه‌های استری، اندازه مولکول را بزرگتر ساخته و از پلاریته آن کاسته‌اند، ترکیباتی مانند استرادیول والرات و استرادیول سای پیونات، به همین دلیل دارای مدت اثر طولانی‌تری می‌باشند. جذب موضعی هورمون از طریق غشاهای مناطق مختلف نیز میتواند موجب

مصارف بالینی

با توجه به گستردگی اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک استروژنها، گستره کاربرد بالینی این ترکیبات نیز محدود نمیباشد. یکی از موارد مصرف عمده استروژنها، کاربرد هورمون در ترکیبات ضد بارداری میباشد.

تجویز اشکال موضعی هورمون از جمله کرمهای استروژن کونژوگه، با افزایش رشد مخاط واژن، می‌تواند در جلوگیری از بروز واژینیت آسترونیک مؤثر واقع گردد. 66

استروژنها با مهار عمل تخمک‌گذاری و تغییر ترشحات غدد دهانه رحم و یا تغییر حرکات لوله‌های فالوپیان، مانع ایجاد لقاح و تشکیل نطفه جنین میگردند. اتینیل استرادیول و مزترانول از رایج‌ترین ترکیبات استروژنی میباشند که با غلظت‌های مختلف در فرآورده‌های ضد بارداری

	Average Replacement Dose
Ethinyl estradiol	0.005-0.02 mg/d
Micronized estradiol	1-2 mg/d
Estradiol cypionate	2-5 mg every 3-4 weeks
Estradiol valerate	2-20 mg every other week
Estropipate	1.25-2.5 mg/d
Conjugated, esterified, or mixed estrogenic substances:	
Oral	0.3-1.25 mg/d
Injectable	0.2-2 mg/d
Topical	Transdermal patch
Diethylstilbestrol	0.1-0.5 mg/d
Quinestrol	0.1-0.2 mg/week
Dienestrol	...
Chlorotrianisene	12-25 mg/d
Methallenestriol	3-9 mg/d

جدول شماره ۱: فرآورده‌های دارویی

استروژنیک

خوراکی، بکار برده شده‌اند. در دوران یائسگی و همزمان با خاموش شدن فعالیت تخمدانها و

حذف منبع اصلی تولید استرادیول، به منظور کنترل عوارض یائسگی و پیشگیری از بروز علائم، از ترکیبات استروژنی به منظور جانشین درمانی استفاده میگردد. تجویز خوراکی دی‌اتیل‌استیل‌بسترول (DES)، اتینیل استرادیول و استروژنهای کونژوگه (پرمارین) در این مورد رایج می‌باشد. شاید یکی از مهم‌ترین موارد تجویز استروژنها در این دوره، پیشگیری از بروز پوکی استخوان باشد. این عارضه، در دوران یائسگی، به دلیل حذف اثرات مهاری استروژن بر عملکرد پاراتورمون در بافت استخوانی ایجاد میگردد.

تجویز اشکال موضعی هورمون، از جمله کرمهای استروژن کونژوگه، با افزایش رشد مخاط واژن، میتواند در جلوگیری از بروز واژینیت آتروفیک مؤثر واقع گردد. از دیگر مصارف استروژنها میتوان از موارد زیر نام برد: -درمان جانشینی در کسانیکه فعالیت تخمدانها به شکل اولیه (هیپوگنادیسم اولیه) کاهش یافته است. -درمان جانشینی در نارسایی عمل هیپوفیز در دوران کودکی

-درمان آکنه و یا پرمویی ناشی از ازدیاد ترشح آندروژنها

-خسوریزی‌های نسامنظم رحمی ناشی از هیپرپلازی اندومتر رحم

-درمان سرطان پستان و سرطان پروستات

-تضعیف ترشح شیر پس از زایمان

عوارض جانبی

بدنبال مصرف استروژنها و بویژه در اوایل مصرف، اغلب مصرف کنندگان از عارضه تهوع شکایت می‌کنند. این عارضه در اغلب موارد،