المحاضرة الرابعة

الهرمونات الجنسيّة

تُقسم الستيروئيدات الجنسية إلى :

- ♦ الإستروجينات Estrogens.
- ♦ البروجستينات Progestin's.
- ♦ الأندروجينات Androgens.

تلعب الستيروئيدات الجنسية دوراً هاماً في الحمل ونمو الجنين، وفي العلامات الأولية والثانوية للبلوغ، وكذلك لها أدوار هامة في الحالة الطبيعية.

وتُعد الأندروجينات من الهرمونات الابتنائية Anabolic بعكس القشرانيات السكرية التي تكون تقويضية Catabolic، لذلك فإنها تُستخدم لتصحيح الأضرار الناجمة عن القشرانيات السكرية.

وإن الأندروجينات هي من المواد التي أُسيء استخدامها (Drug abuse) في الرياضة وخاصة رياضة كمال الأجسام، حيث أنها تُزيد الكتلة العضلية.

وكان يُعتقد بأنها تُزيد القوة العضلية لكن تبين فيما بعد بأنها تُزيد فقط الكتلة العضلية دون تأثير هام على القوة، فهي تُعطي للعضلات شكلها فقط.

إن زيادة الأندروجينات عند النساء يُسبب ترجيل (ذكورة) وشعرانية، لذلك تُستخدم مضادات الأندروجين في علاج هذه الحالات.

ملاحظة: إن كل الهرمونات بما فيها الستيروئيدات الجنسية تُستخدم للمعالجة بالإعاضة replacement therapy وذلك في حالة نقص أحد هذه الهرمونات.

تنظيم الصنف :

تُنتَج الهرمونات الجنسية من الغدد التناسلية والطبقة الداخلية لقشرة لب الكظر Adrenal medulla.

ويجري ضبط تصنيع وإطلاق الهرمونات بوساطة النخامية الأمامية anterior pituitary (الهرمون المُلوتِن LH) و(الهرمون المُنبه للجريبات FSH) وبوساطة الوِطاء Hypothalamus (الهرمون المُطلِق لموجِّهة الغدد التناسلية Gonadotropin-releasing hormone GnRH).

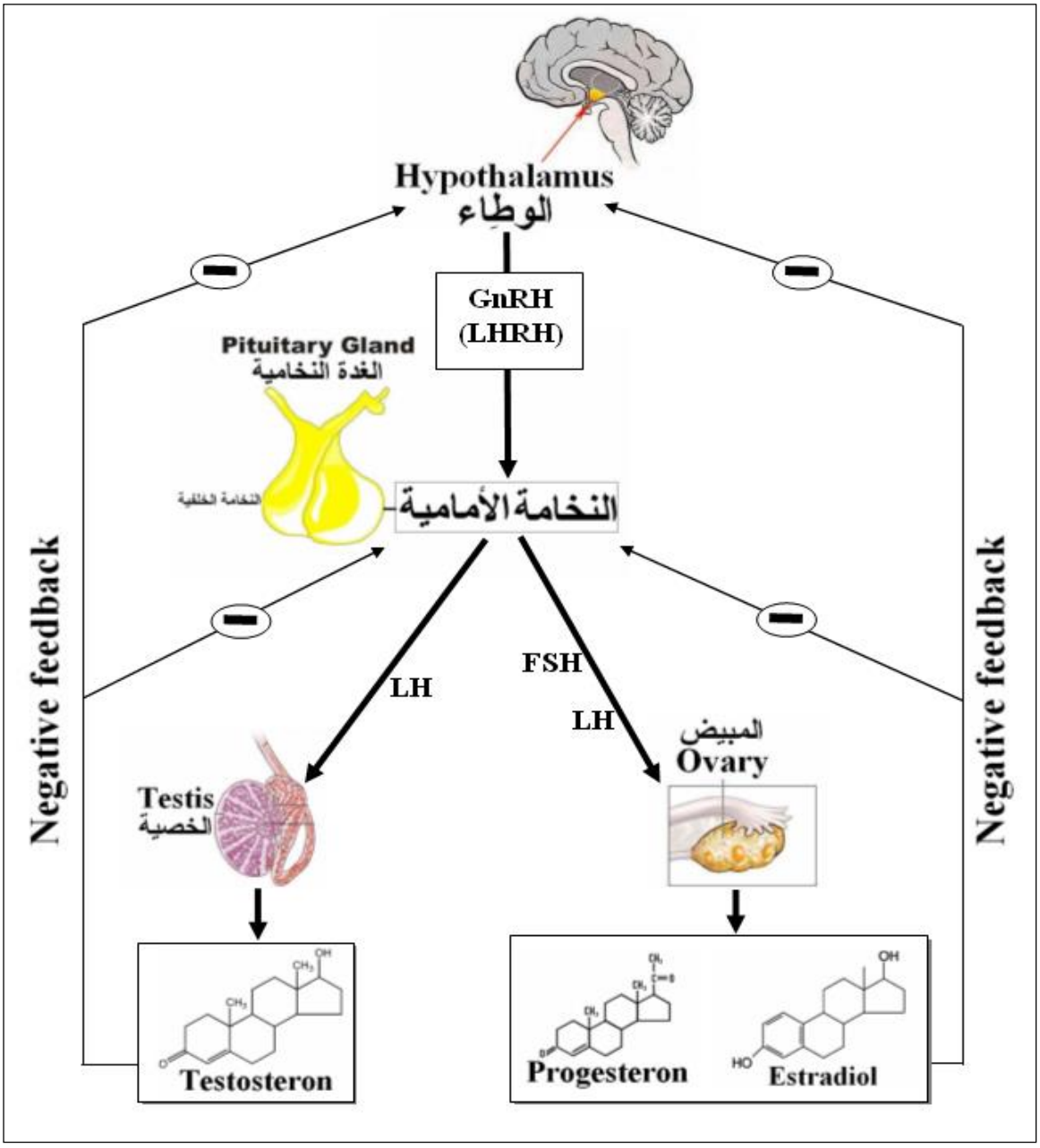
تُستعمل الستيروئيدات الجنسية على نحو أولي علاجياً للمعالجة بالإعاضة replacement therapy ولمنع الحمل Contraception.

كيفية تنظيم الستيروئيدات الجنسية

المحاضرة الرابعة

GnRH هو هرمون مُطلِق لموجهة الغدد التناسلية ويُدعى أحياناً LH-RH (الهرمون المطلِق للهرمون الملوتِن Luteinizing hormone-releasing hormone).

ترتبط الستيروئيدات الجنسية مع مُستقبلات نوعية داخل الخلية تُعَدّ عوامل انتساخ نووية Nuclear transcription factors



الأندروجينات Androgens	مُضادات الأندروجين Anti–androgens
تستوستيرون Testosterone	فيناستيريد Finasteride (مثبِّط مختزلة 5- ألفا -5 α reductase–)
دانازول Danazole	أسيتات سيبروتيرون Cyproterone acetate (ضاد للمستقبلة)
فلوكسيميسترون Fluoxymestrone	فلوتاميد Flutamide(ضاد للمستقبلة)
الإستروجينات Estrogens	**مضادات الإستروجينات Anti–estrogens**
ثنائي إيتيل ستيلبيستيرول Di ethyl stilbosterol (وهو ليس ستيروئيد، إنما مركب صنعي يمتلك خواص إيستروجينية)	كلوميفين Clomiphene
إيستراديول Estradiol نوراتيستيرون	تاموكسيفين Tamoxifen (التاموكسيفين ومشابهاته ضواد للمستقبلات)
إيستريول Esteriol	رالوكسيفين Raloxiphen
إيثينيل إيستراديول Ethinyl estradiol	توريميفين Toremifene
ميسترانول Mestranol	
كوينسترول Quinesterol (وهو ليس ستيروئيد، إنما مركب صنعي يمتلك خواص إيستروجينية)	
البروجستينات Progestin's	**مضادات البروجستين Anti–progestin's**
البروجستيرون Progesterone	ميفيبريستون Mifepristone
هيدروكسي بروجستيرون Hydroxy progesterone	
مدروكسي بروجستيرون Medroxy progesterone	

مجيستيرول Megesterol	
نورإيثيندرون Norethindrone	
نورجستيريل Norgesterel ميكرونيزيد بروجستيرون Micronized ديبروجستيرون Dyprogestrone	

الإيستروجينات *Estrogens*

الإيستروجينات الرئيسية التي يُنتجها الجسم هي

- ✓ الإيستراديول Estradiol
- ✓ الإيسترون Estrone
- ✓ الإيستريول Esteriol .

يُعد المبيض المصدر الأولي للإيستراديول، أما الإيسترون والإيستريول فهما مستقلبات للإيستراديول بوساطة الكبد.

الاستعمالات :

- ✓ تُستعمل المعالجة بالاستروجين مع البروجستينات لحصر الإباضة Ovulation ومنع الحمل.
- ✓ وتُستعمل الإيستروجينات عند المرأة في الحالة التالية للضهي ، لإنقاص أعراض سن الضهي menopause .
- ✓ تلعب الإستروجينات دوراً وقائياً من الأمراض القلبية والوعائية بعكس البروجستينات و الأندروجينات حيث أنها تزيد الHDL وتُنقِص الLDL.

أما البروجستينات و الأندروجينات فإنها تزيد الـLDL وتُنقِص الـHDL، وإن التدخين يزيد من اخطار الأمراض القلبية الوعائية أثناء المعالجة بهذه الهرمونات لأنه هو الآخر يُنقِص الHDL.

- ✓ إنقاص تخلخُل العظم. يمكن للمعالجات الهرمونية بالإعاضة أن تُخفِّف فَقد العظم، ولكنها لا تستطيع عكس النقائِص الموجودة existing deficits.

تملك الإستروجينات مستقبلات لها في العظام، وتمنع ارتشاح الكالسيوم من العظام إلى البلازما، وبالتالي فإنها تُخفف كثيراً من احتمال الإصابة بالكسور.

بالإضافة لهذه المعالجة يُعطى أيضاً الكالسيوم بجرعة (1000-1500) ملغ بشكل كربونات الكالسيوم، ويُشارك معه Vitamin (D).

كمايمكن استخدام الكالسيتونين Calcitonin على شكل بخاخ أنفي لمعالجة تخلخل العظام، حيث أنه هو الآخر يمنع ارتشاف الكالسيوم من العظم إلى البلازما، وهو مأمون نسبياً ولكن فعاليته متوسطة وأضعف من فعالية الإستروجينات.

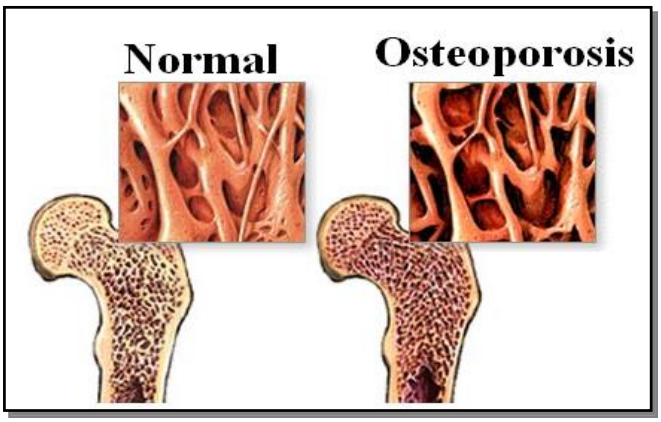
- ✓ يتم توليف الإستروجينات مع البروجستيرون لتنشيط الصفات الجنسية الثانوية عند الفتيات (11-13 سنة) المصابات بقصور المناسل الأنثوية. وبالمثل تُستخدم الأندروجينات لنفس الغرض عند الذكور، ولكن يجب معرفة حالة الكبد عند استخدام هذه المركبات.

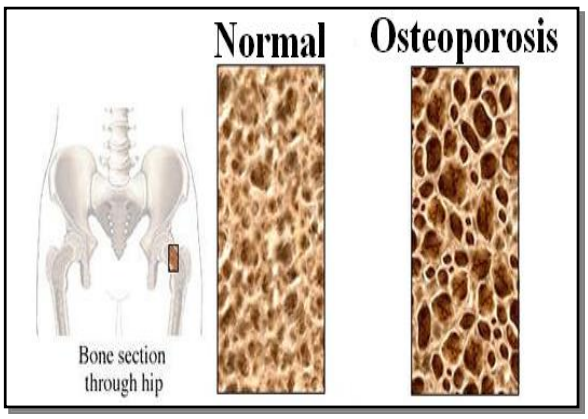
الأثار الجانبية :

- الغثيان والقياء التأثيران الأكثر شيوعاً عند استعمال الإيستروجينات.
- تُسبب الإيستروجينات أيضاً إيلاماً للصدر
- وفرط تنسج بطانة الرحم endometrial hyperplasia، وفرط تصبغ hyperpigmentation ووذمة edema (احتباس صوديوم وماء)، وزيادة في الوزن.
- وتنزع هذه التأثيرات الجانبية للإيستروجينات عند المرأة في الحالة التالية للضهي لأن تكون أقل إزعاجاً عند استعمال جرعات أقل.

يترابط استعمال ثنائي إيتيل ستيلبيستيرول Diethylstilbosterol (جزء غير ستيروئيدي) مع سرطانة عنق الرحم عند بنات السيدات اللواتي كن قد تناولن الدواء أثناء مدة الحمل.

النوراتيسترون : يستخدم في عسر الطمث والنزف الرحمي الناتج عن عسر وظيفي ويستخدم لتأجيل الطمث (5 ملغ 3مرات/يوم ويبدأ النزف بعد 3 أيام من ايقاف الدواء).





معدلات مستقبل الاستروجين :

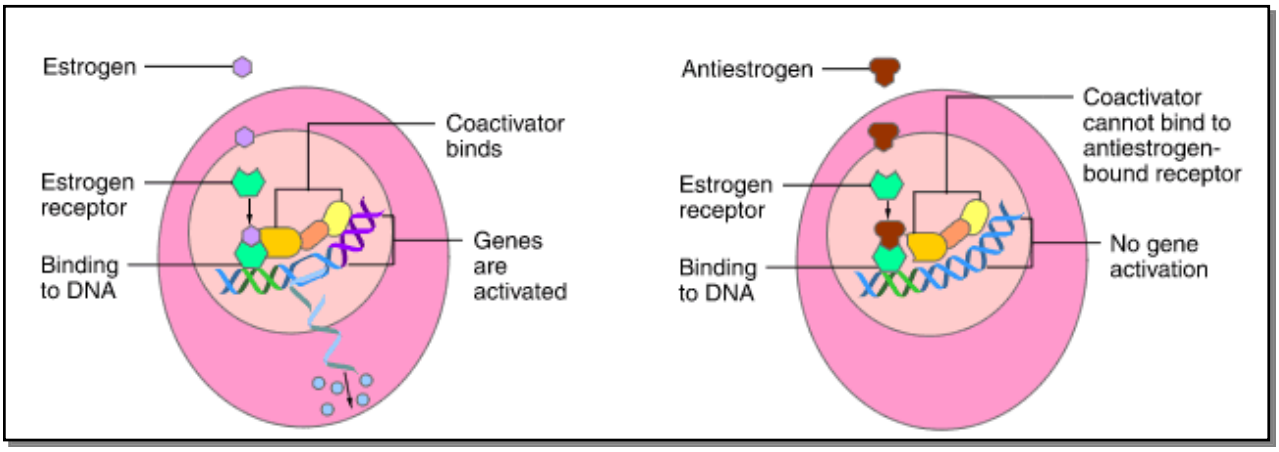
كانت تصنف كمضادات للاستروجين ولكنها تمتلك فعلا انتقائيا مقلدا أو معاكسا واهمها:

a) **التاموكسيفين Tamoxifen** :يتنافس مع الهرمون الطبيعي على الارتباط بمستقبل الاستروجين و يُستعمل في معالجة سرطان الثدي الذي يمتلك مستقبلات إيستروجين حيث يتنبه نمو الثدي بالاستروجينات الطبيعية .

b) **الرالوكسيفين Raloxiphen** : تمَّت الموافقة على استعمال الرالوكيسفين لمعالجة تخلخُل العظم التالي للإياس ويسبب تأثير خافض لمستويات LDL وليس له تأثير على التري غليسريد أو HDL .

c) **الكلوميفين** :مقلد جزئي للاستروجين يتداخل الكلوميفين مع الارتجاع التثبيطي inhibitory feedback للإيستروجينات في الغدة النخامية والوطاء، مما يؤدي إلى زيادة في إطلاق الهرمون المطلِق لموجهة الغدد التناسلية وموجّهات الغدد التناسلية وإلى تحريض المبيض.

✓ Postmenopausal Osteoporosis.



المحاضرة الرابعة

البروجستينات *Progestin's*

- تُهيء الرحم لتعشيش الجنين.
- تقي من سرطان بطانة الرحم إذا استخدمت مع الإيستروجينات.
- تُستخدم بشكل رئيسي في منع الحمل لوحدها أو بالمشاركة مع الإيستروجينات.

البروجيستيرون Progesterone : هو البروجستين الطبيعي الرئيسي.

يُنتج البروجيستيرون في الجسم الأصفر corpus luteum والمشيمة placenta، وعمله هو المحافظة على بِطانة الرحم في طور الإفراز.

ويُفرز البروجيستيرون أيضاً من الخصيتين عند الذكور، ومن قشر الكظر عند كلا الجنسين.

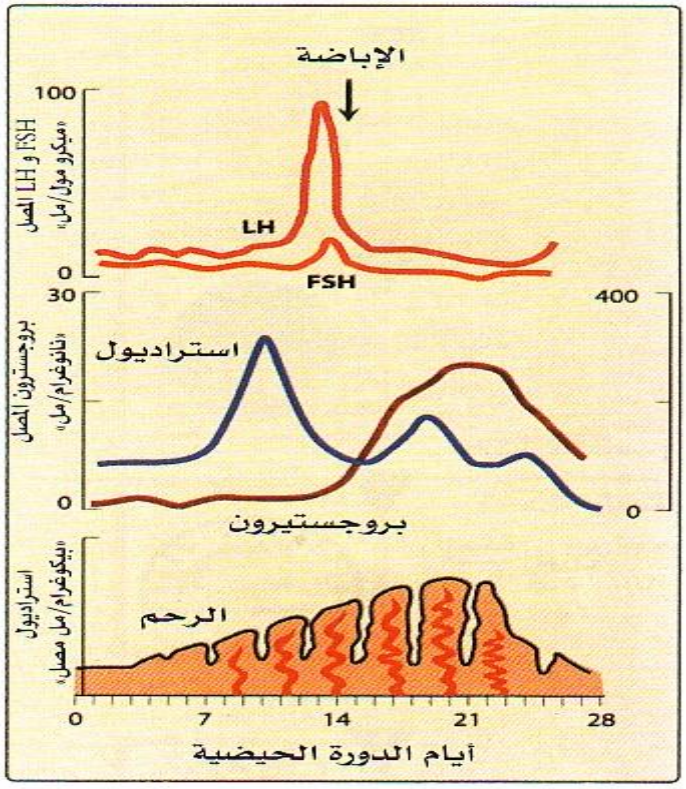
يُفرز البروجيستيرون استجابة للهرمون الملوتِن LH الذي يصل إلى قمة تركيزه عند الإباضة (في اليوم 14 من الدورة الشهرية).

يقوم البروجيستيرون بتهيئة بطانة الرحم لتعشيش الجنين، وفي حال عدم حدوث حمل يبدأ النزف (الطمث) نتيجة انخفاض تركيزه.

الاستعمالات :

الاستعمال الرئيسي للبروجستينات هو في **مانعات الحمل الفموية** كما يستخدم في:

- ✓ نزف الخلل الوظيفي الرحمي
- ✓ كبت الإرضاع بعد الولادة
- ✓ معالجة عُسر الطمث
- ✓ الورم البطاني الرحمي.



شكل 25-5
الدورة الحيضية مع المستويات البلازمية للهرمونات النخامية والمبيضية مع مخطط تمثيلي للتغيرات المورفولوجية

التأثيرات السمية الأكثر شيوعاً لاستعمال البروجستين :هي زيادة الوزن، الوذمة، والاكتئاب.

وقد يحدث تجلط متزايد يؤدي إلى التهاب الوريد الخثاري أو انصـــمام رئوي pulmonary embolism وذلك لأن البروجيستيرون يزيد الـ LDL و يُنقِص الـ HDL.

ميكرونيزيد بروجستيرون Micronized progesterone : يستخدم في الاضطرابات الناتجة عن عوز البروجسترون وتثبيت الحمل.

مضادات البروجستين Anti-progestin's :

الميفيبريستون *Mifepristone* : مضاد بروجستين يعمل لإنهاء الحمل من خلال تخريب بطانة الرحم.

يُعد النظام الحالي للإجهاض الطبي عملية متعددة الخطوات. فيُعطى الميفيبريستون أولاً، ويُتبَع بعد يومين بالميزوبروستول Misoprostol (من الـ PGs).

يمكن أن يُستعمل الميفيبريستون كمضاد بروجستين أيضاً في معالجة العُقم والورم البطاني الرحمي، وله تأثير كامِن كمانع حمل.

المحاضرة الرابعة

مانعات الحمل الفموية Oral contraceptives :

الوسائِط الدوائية الأكثر شيوعاً في منع الحمل هي استعمال الإيستروجينات والبروجيستينات لتثبيط الإباضة.

لا تُعد آلية فعل مانعات الحمل الفموية مفهومةً تماماً.

فالإستروجين يؤمّن إرتجاعاً سلبياً negative feedback إلى الغدة النخامية، مما يُثبط لاحقاً إطلاق الهرمون الملوتِن LH والهرمون المنبه للجريب FSH، وهذا يمنع الحمل.

والبروجستين يُثبط لاحقاً أيضاً الهرمون الملوتِن LH ويُضاف لتنبيه النزف الانسيابي withdrawal bleeding.

ميزاتها

- ✓ فعالية عالية وعكوسة
- ✓ تخفيف حوادث عسر الطمث وغزارة الطمث والتوتر السابق للطمث
- ✓ حوادث أقل للأورام الليفية والكيسات
- ✓ حوادث ثدي حميدة أقل
- ✓ حوادث سرطان مبيض وبطانة رحم أقل

يوجد عدة أنواع من المشاركات منها

- ✓ استروجين وبروجستيرون بجرعة ثابتة مدة 21 يوم ومن ثم 7 ايام يعطى الدواء (البلاسيبو)
- ✓ استروجين بجرعة ثابتة خلال 21 يوم ومن ثم يعطى البروجستيرون بجرعة متزايدة خلال اليوم 14 حتى 21 ويعطى الدواء الغفل مدة 7 ايام على نحو شبيه بالدورة الطبيعية.

يؤمّن البروجستين أيضاً بمفرده على شكل حبة Pill (الحبة الصغيرة) أو غرسات Implants مَنع الحمل.

حيث تُغرس هذه الغرسات تحت الجلد وتعمل على منع الحمل لمدة (4-5) سنوات، ويمكن معاكسة تأثيرها بإزالتها من تحت الجلد عند الرغبة في الإنجاب.

يترابط استعمال البروجستين لوحده مع نزف رحم غير منتظم.

تُعزى التأثيرات الثانوية لمانعات الحمل الفموية إلى الإيستروجينات والبروجيستينات التي تُشكل جزءاً من الحبات Pills.

تُعد التأثيرات الثانوية الرئيسية لتوليفة الحبَّات pills، امتلاء الثديين، والغثيان والقياء (ناتجة عن الإيستروجين) والاكتئاب والوذمة (ناتجة عن البروجستين).

ويوجد وقوع متزايد للتجلط غير الطبيعي عند النساء المدخنات للسجائر وفوق عمر الخامسة والثلاثين.

إن الجرعة المستخدمة من البروجستين في مانعات الحمل الفموية تكون أعلى من جرعته أثناء المعالجة بالإعاضة، لذلك تكون التأثيرات الجانبية أكبر.

ومن طرق منع الحمل :

- تثبيط النطاف عند الرجل باستخدام النونوكسينول :لها تأثير موضعي قاتل للنطاف يعطى على شكل تحاميل نسائية قبل الجماع بـ15 د.
- تنظيم الدورة الشهرية مع الحمل.
- استخدام العوازل الطبية Condom.
- اللولب الرحمي البروجستيني
- الحقنة المهبلية
- الليفينوجستريل :مانع حمل اسعافي يعطى بجرعة وحيدة 1.5 ملغ خلال 72 ساعة من الجماع
- سيبروتيرون أسيتات +اتينيل استراديول حيث يستخدم أيضا في الشعرانية والعد

الأندروجينات Androgens

هرمونات مسؤولة عن الصفات الذكرية تعطى في قصور الغدد التناسلية الناتجة عن اضطرابات النخامية أوالهيبوثلاموس تملك الأندروجينات تأثيرات مُذَكِّرة masculinizing وابتنائية anabolic عند الرجال والنساء.

تشمل التأثيرات الابتنائية

- ✓ زيادة في الكتلة العضلية
- ✓ زيادة في كثافة العظم
- ✓ زيادة في كتلة خلايا الدم الحمراء.

تشمل التأثيرات التذكيرية

- انتاج النطاف Spermatogenesis والخلل الوظيفي الجنسي،
- ترميم وتطوير المميّزات الذكرية.

ومن الممكن إلى حدٍ ما، فصل الفعاليات المذكِّرة عن الابتنائية بتعديل بنية الستروئيد.

المحاضرة الرابعة

يُعد التستوستيرون Testosterone الأندروجين الرئيسي المُنتج في الجسم.

من الاندروجينات الاخرى:

1) 5الفا دي هيدروتستسترون
2) دي هيدرو ايبي اندروستيرون
3) اندوستينديون

يُنتج التستوستيرون من قِبل خلايا لايديج في الخصيتين ومن قِبَل المبيضين والغدة الكظرية.

ينبه ال LH تكون الستروئيدات في خلايا لايديج في الخصية بينما ينبه FSH تكون النطاف

الاستعمال العلاجي الأولي للأندروجينات هو من أجل المعالجة بالإعاضة للمرضى المصابين بالعوَز الخصوي testicular deficiency (خلل في خلايا لايديج أو خلل في الوطاء).

ويمكن استعمال الأندروجينات لتنبيه نمو العظم، فهو مفيد في تدبير تخلخل العظام الشيخي.

تعود التأثيرات الثانوية للأندروجينات إلى أفعالها الفيزيولوجية.

تُسبب الأندروجينات تذكير (ترجيل) النساء، ويشمل العدّ (حب الشباب)، ونمو شعر الوجه، وخشونة الصوت، ونمو عضلي زائد.

وتُسبب الأندروجينات عند الرجال العنانة Impotence، ونقص في الإنطاف، وتثدي الرجل

الدنازول :اندروجين صنعي له فعالية مضادة للاستروجين ومضادة للبروجسترون يثبط تحرر الموجهات التناسلية النخامية LH وFSH ويمتلك تأثير كابت مباشرعلى البطانة الرحمية يؤدي إلى تراجع وضمور النسيج البطاني الرحمي الطبيعي والمنتبذ وتناقص نمو النسيج الصدري الغير طبيعي وأمراض الثدي الكيسية الليفيةوله أثار جانبية كثيرة

مُضادات الأندروجين Anti-androgens

تشمل الضواد التنافسية للتستوستيرون

- ✓ **الفلوتاميد Flutamide**: مثبط تنافسي وقد استُعمل هذا المركب لمعالجة نمو الشعر الزائد عند النساء وسرطانة البروستات عند الرجال.
- ✓ **الفيناستيريد Finasteride** :مثبِّط أنزيم 5- ألفا -5 α reductase– يُستعمل لمعالجة حالات ضخامة البروستاته الحميدة حيث تؤدي إلى نقص تشكل دي هيدرو تستيرون في البروستات وبالتالي نقص حجم المثانة (ولتنبيه نمو الشعر).

المحاضرة الرابعة

تُحوِّل أنزيم 5- ألفا التستوستيرون إلى ثنائي هيدرو تستوستيرون Di hydro testosterone، ويُعد ثنائي هيدرو تستوستيرون الأندروجين الرئيسي داخل الخلايا في معظم النسج المستهدفة

أسيتات السيبروتيرون Cyproterone acetate :يستعمل في سرطان البروستات

- ✓ **النيلوتاميد والبيكلوتاميد** : يستعملان في سرطان البروستات

مثبتات الحمل :

اللي لوسترينول :Allyloestrenol

ديبروجستيرون Dyprogestrone حالات التهديد بالاجهاض

ايزوكسوبرين Isuxsuprine : موسع وعائي يؤثر على الرحم بتنبيه مستقبلات بيتا2 ويثبط البروستاغلاندين بالجرعات الكبيرة والعكس بالصغيرة

ميكرونيزيد بروجستيرون Micronized progesterone : يستخدم في ثبيت الحمل

الريتودرين : لتثبيط الولادة المبكرة

المراجع :

علم الأدوية د.أحمد مانعي

Lippincott's illustrated Reviews