

هورمون آزاد کننده گونادوتروپین

(GNRH = LHRH = LRH = LRF)

دکتر محمود رحیمی\* - دکتر گلرخ عسگری یزدی\*\* - دکتر مرضیه نجات\*\*\* - دکتر حسن کریمی نژاد\*\*\*\*

یعنی هاسید آمینه دارد. بعدها دکتر Ernst knobil و همکارانش با مطالعاتی که روی میمون های رزوس rhesus انجام دادند نشان دادند که پدیده ترشح نبضی شکل (Pulsatile) هورمون LHRH (GNRH) امر مهمی در برقراری خواص فیزیولوژیک این هورمون می باشد. مدت کوتاهی پس از آن پزشکان متعددی از نقاط مختلف دنیا ترشح نبضی شکل (سینوسی) LHRH را مهمترین فاکتور در ایجاد خواص فیزیولوژیک این هورمون دانستند و دکتر Crowley, Leyendecker, Nillius اولین پزشکانی بودند که با تجویز LHRH بشکل Pulsatile در زنها و مردان نازائی که بعلت ضایعه فونکسیونل هیپوتالاموس دچار کم کاری گونادها بودند (Hypogonadotropic) توانستند باعث باروری این قبیل بیماران گردند.

در سالهای اخیر دکتر Jndd, Jaffe, Nillius اولین پزشکانی بودند که نشان دادند آنالوگهای سنتتیک (LHRH Synthetic Analoges) درست همان خواص هورمون طبیعی را داشته و در درمان بسیاری از ضایعات

تاریخچه: Geoffrey Harris در سال ۱۹۳۷ براساس مطالعاتی که روی حیوانات انجام داد اظهار داشت که در بدن Releasing factors فاکتورهای آزاد کننده ای وجود دارد که از هیپوتالاموس سرچشمه میگیرند. این فاکتورها به هیپوفیز میرسند و آزاد شدن گونادوتروپین ها (LH و FSH) را از هیپوفیز تنظیم می نمایند. دکتر McCann و Campbell در سال ۱۹۶۰ موفق به جدا ساختن ماده ای از هیپوتالاموس حیوانات شدند که این ماده میتواند باعث آزاد شدن و ترشح Luteinizing Hormone از هیپوفیز گردد. روی این اصل ماده مذکور را LRF یا LRH (Luteinizing Releasing factor or Hormone) خواندند.

Schally و Guillemin در سال ۱۹۷۱ موفق به جدا ساختن LRF از بدن انسان شدند و آنرا LHRH یا GNRH نامیدند. آنان متوجه شدند که این هورمون یک دکا پپتید است

برای برقراری ترشح FSH و LH باید هورمون GNRH را بطور متناوب هر ۶ تا ۱۲۰ دقیقه یکبار تزریق نمود. بدین ترتیب شکل فیزیولوژیک ترشح GNRH یعنی نبضی شکل بودن آن (Pulsatile) حفظ شده و سلولها و گونادوتروف هیپوفیزی در مقابل این نحوه تحریک FSH و LH ذخیره خود را آزاد می سازند.

وریدی: ارجح است و با یاز Pump اتوماتیک استفاده کرد. (\$ 1000-1500) راه تجویز GNRH زیرجلدی: آسان است ولی میزان موفقیت آن به حد راه وریدی نیست.

مقدار تجویز GNRH جهت تحریک تخمک گذاری (Induction of Ovulation): بمنظور برقراری تخمک گذاری، میزان GNRH بین ۱ تا ۱۰۰ میکروگرم در هر بار تزریق توصیه شده است. ولی حد متعارف و معمول آن ۵ تا ۲۰ میکروگرم در هر بار تزریق می باشد.

مزیت: تحریک بیش از حد تخمدانها (Hyperstimulation of Ovaries)

متعاقب مصرف GNRH کمتر دیده شده است. (چون برفولیکول dominant اثر میکند). در یک گزارش هیپراستیمولاسیون تخمدان را متعاقب تجویز ۱۰۰ میکروگرم GNRH در هر بار تزریق، دیده اند. موارد خفیف هیپراستیمولاسیون تخمدان متعاقب تجویز مقادیر کمتر GNRH نیز گهگاه گزارش شده است.

- موارد کاربرد GNRH:
- ۱- برقراری تخمک گذاری و ایجاد حاملگی در خانمهای نازا.
  - ۲- برقراری تخمک گذاری و ایجاد رگل در خانمهای مبتلا به آمنوره اولیه (Hypogonadotropic Hypogonadism Amenorrhea)
  - ۳- در Male infertility بعلت اختلالات هیپوتالاموسی.

آندوکراین مؤثرند. GNRH یا LHRH: یک دکاپپتید یعنی پپتید حاوی ۱۰ اسید آمینه است که از Median Eminence هیپوتالاموس ترشح میشود. ترشح این هورمون از هیپوتالاموس نیز به شکل بوده و سپس هورمون از طریق سیستم هیپوفیزی پورت به غده هیپوفیز میرسد. هنگامیکه هورمون LHRH به سلولهای گونادوتروف هیپوفیز میرسد باعث آزاد شدن FSH و LH میگردد، در ضمن دو عمل زیر را نیز سبب میشود:

- ۱- تحریک سنتز LH, FSH
- ۲- افزایش تعداد رسپتورهای LHRH در سلولهای گونادوتروف

آنالوگها (سوپراگونئیست ها) و آنتاگونئیست ها: بطور طبیعی در بدن GNRH بوسیله پپتیدازها در محل مولکول های آمینو اسیدهای ۷ بدو نیمه شکسته شده و غیر فعال میگردد.

با برداشتن مولکول پرولین از آمینو اسید شماره ۹ میتوان تا حدودی GNRH را غیر فعال نمود.

برای تهیه آنالوگها یا سوپراگونئیست ها که چندین برابر مولکول طبیعی GNRH فعالیت دارند، باید مولکولی ساخت که در مقابل تجزیه شدن مقاوم باشد. بدین منظور D-amino acids را در محل آمینو اسیدهای ۶ یا ۷ وارد مولکول GNRH میکنند. بدین ترتیب GNRH حاصله در بدن مقاوم بوده و تجزیه نمی گردد. قدرت اثر این ترکیب جدید ۲۰۰ برابر مولکول طبیعی است.

با جایگزینی های مختلفی که در محل آمینو اسیدهای ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹ انجام داده اند توانسته اند آنالوگها یا آنتاگونئیستهای بسازند که خاصیت چسبندگی زیادی به رسپتورهای GNRH در هیپوفیز دارند. همچنین ترکیباتی ساخته اند که دیرتر تجزیه شده و دفع میگردند.

DOWNREGULATION OR DESENSITIZATION: اگر GNRH از طریق وریدی و بطور ممتد به بیمار تزریق شود در ابتدا مقدار زیادی FSH و LH آزاد میشود، ولی پس از مدت کوتاهی بعلت فنومن Downregulation ترشح FSH و LH بطور فاحشی کاهش می یابد.

در نتیجه ضایعات آندومترئوتیک که همان نسوج آندومترئال اکتئوپیک می‌باشند رفته رفته کوچک و کوچکتر شده تا حدیکه در لاپاراسکپی بعدی دیگر قابل رؤیت نیستند.

دوز آنالوگها (آگونئیست های) GNRH:

بسته به نوع آن و پروتئول درمانی بین ۱۰۰ تا ۵۰۰ میکروگرم متغیر است.

مدت درمان: ۶ تا ۹ ماه

راه تجویز دارو: زیر جلدی و یا اسپری داخل بینی: با این روش درمانی دردهای لگنی بسرعت و به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته و نقاط آندومترئوتیک دچار آتروفی میشوند. در طول مدت درمان بیمار رگل نمی‌شود ولی ۴ تا ۶ هفته پس قطع دارو، تخمک گذاری برقرار گشته و بیمار دوباره رگل میشود. بدین ترتیب قدرت باروری بیمار در کمتر از ۲ ماه پس از توقف داروهای فوق، برمیگردد. و این از مزایای این روش درمانی آندومترئوز به حساب می‌آید.

عوارض آنالوگهای LHRH (GNRH):

همان عوارضی است که در حالت هیپوآستروژنیک بوجود می‌آیند، مانند:

۱- گرگرفتگی Hot Flashes

۲- آتروفی واژن Vaginal atrophy

۳- استئوپوروزیس: در مواردیکه دارو برای مدت

طولانی مصرف شده باشد. وقتی که استروژن خون محیطی به میزان کمتر از ۲۰ پیکوگرم در میلی لیتر برسد (یعنی استروژن خود در حد استروژن خون خانمهای یائسه Postmenopausal و اخته Castrate گردد) تمام ضایعات آندومترئوتیک خارج تخمدانی بسرعت دچار آتروفی میشوند، ولی آندومترئوز تخمدانی به میزان کمتری آتروفیه میگردد. و علت آن اینست که نسوج آندومترئال بز روی تخمدان که خود منبع تولید استروژن است کاشته شده اند. در نتیجه استروژن بیشتری دریافت داشته و دیرتر دچار آتروفی میشود.

تفاوت میان آگونئیست ها و آنتاگونئیست های GNRH چیست؟

مردونها را "از طریق مکانیسم Downregulation

باعث کاهش شدید ترشح FSH و LH میشوند.

حتی در مواردیکه هیچگونه علامتی از اسپرماتوژن وجود نداشته با کاربرد GNRH بیماران مرد قدرت باروری پیدا کرده‌اند).

در خانمها باید هیپوفیز و تخمدانها سالم باشد تا GNRH اثر کند.

(GNRH تراژون نیست)

Medical Hypophysectomy:

با کاربرد مداوم و ممتد (Continous) آنالوگهای GNRH (LH-RH) در اثر پدیده Downregulation ترشح آندوژن گونادوتروپین ها قطع شده و هیپوفیز قادر به تولید FSH و LH نخواهد بود. این پدیده راه هیپوفیزکتومی طبی نامند که در نتیجه آن هورمونهای استروئیدی تخمدانها (استروژن و پروژسترون) نیز بطور فاحشی کاهش خواهند یافت. (اخته کردن طبی = Medical Castration).

چند نمونه از موارد کاربرد Medical Hypophysectomy هیپوفیزکتومی طبی:

بطور کلی Steroid-responsive tumors

نظیر:

۱- آندومترئوز Endometriosis

۲- فیبروم رحم Uterine fibroid

۳- تومرهای فیبروئید پستان

Fibroid tumors of the Breast

۴- سرطان پروستات Prostatic malignancies

و جهت توقف پیشرفت بلوغ زودرس

(Precocious Puberty)

خط مشی درمانی در آندومترئوز ایجاد وضعیت

Hypoestrogenic میباشد برای رسیدن به این هدف

از جراحی و تجویز پروژستین ها و دانازول استفاده شده

است. امروزه آنالوگهای GNRH (LH-RH) نیز برای ایجاد

وضعیت Hypoestrogenic توصیه میشوند. با تجویز

آنالوگهای (آگونئیست های) GNRH ترشح LH و FSH را تا

حدی میکاهند که بیوسنتز استروژن از تخمدانها تقریباً

متوقف گردد. در چنین وضعیتی نسوج آندومترئال داخل

رحمی و اکتئوپیک دچار آتروفی میشود.

۱- آگونیست ها: ابتدا سرعت و به میزان زیادی ترشح LH و FSH را افزایش میدهند و پس از ۲ هفته از طریق فنومن Downregulation باعث کاهش شدید ترشح و آزاد سازی LH و FSH میگردند.

۲- آنتاگونیست ها: از همان ابتدا سرعت ترشح LH و FSH را کاهش داده و قطع مینمایند. (پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت سطح LH و FSH پائین تر از حد اندازه گیری است). بخاطر سرعت اثر آنتاگونیست های GNRH بعضی ها ترجیح میدهند از آنها برای ایجاد حالت هیپوستروژنیک استفاده کنند.

نقش GNRH و آنالوگهای GNRH در درمان PCOD یا Polycystic Ovarian Disease یا سندرم اشتین لونتال Stein-Leventhal Synd یا Stress Obesity Synd یا Sclerocystic Ovary Disease

باتجویز آنالوگهای GNRH ترشح LH و FSH بشدت کاهش می یابد. با نقصان ترشح (آزاد شدن Release) LH دیگر استرومای تخمدان تحریک نشده و آندروژن ها را نمی سازد. با کاهش و توقف تولید آندروژنها توسط تخمدانها، میزان آندروژنهای خون نقصان یافته و هیرسوتیسم بیمار برطرف میگردد. این روش بعنوان درمان اولیه هیرسوتیسم در بیماران مبتلا به تخمدانهای پلی کیستیک پیشنهاد شده است.

بعلاوه با تجویز نبضی شکل GNRH (Pulsatile) توانسته اند تخمک گذاری را در بیماران دچار سندروم اشتین لونتال برقرار سازند. لذا GNRH بعنوان دارویی مفید برای تحریک تخمک گذاری در بیماران مبتلا به PCOD پیشنهاد میشود.

بخصوص در بیمارانی که نسبت به گونادوتروپین ها حساسیت زیاد دارند و احتمال سندروم هیپراستیمولاسیون می رود تجویز اولیه GNRH جهت تحریک تخمک گذاری و جلوگیری از سندروم " تحریک پذیری بیش از حد تخمدانها " توصیه میشود.

بهتر است ابتدا درمان را با آنالوگهای GNRH شروع کرده و یک هیپوفیزکتومی موقتی (Transient Medical Hypophysectomy) ایجاد نمود تا از حساسیت بیش از حد تخمدانهای پلی کیستیک

(PCO) کاسته شده و سپس گونادوتروپین تراپی را شروع نمود. در این صورت شانس هیپراستیمولاسیون تخمدانها متعاقب تجویز گونادوتروپین ها کمتر خواهد بود.

تجویز آنالوگهای LH-RH جهت جلوگیری از حاملگی:

آنالوگهای LH-RH بعنوان Contraception به سه طریق تجویز میشوند:

۱- تجویز آنها در سرتاسر سیکل و یا حداقل بین روزهای ۵ تا ۲۵ سیکل بمنظور جلوگیری از ترشح گونادوتروپین ها و رشد فولیکولهای دوگراف.

۲- تجویز آنها در وسط سیکل بمنظور جلوگیری از LH,FSH Surge

۳- تجویز آنها در فاز لوتئال بمنظور ایجاد نارسائی جسم زرد و یا لوتئولیز زودرس (Luteal deficiency of Premature Luteolysis)

از آنالوگهای LH-RH نمی توان بعنوان Postcoital or morning after Contraceptive استفاده نمود. زیرا هرچند که با تجویز روزانه آنالوتئال فاز کوتاه میگردد، ولی در صورت وقوع حاملگی HCG مترشح از تروفوبلاستها قدرت نجات و حفظ و نگهداری جسم زرد را داشته و در نتیجه حاملگی ادامه خواهد یافت.

در بعضی از مطالعات آنالوگهای GNRH را جهت پیشگیری از گرگرفتگی (Hot Flashes) خانمهای یائسه بکار بردند. دلیل آنها این بود که میزان ترشح LH و FSH در یائسگی افزایش می یابد و انتظار داشتند که با تجویز مداوم (Continous) آنالوگهای GNRH و در نتیجه توقف ترشح گونادوتروپین ها (LH و FSH) از گرگرفتگی جلوگیری شود. ولی نتیجه فوق حاصل نگشت و تئوری نقش کمبود استروژن در ایجاد گرگرفتگی تقویت گردید.

Male Contraception:

نقش آنالوگهای GNRH بعنوان

با تجویز مداوم و روزانه آنالوگهای GNRH در مردها ترشح LH و FSH کاهش یافته و اسپرماتوزن متوقف میگردد. و حتی در مواردی Azoospermia آزوسپرمی ملاحظه گشته است. میزان تستوسترون خون نیز کاهش یافته و بیمار دچار بی میلی جنسی و impotence میگردد.

بی میلی جنسی و impotence از فاکتورهای

## تعریف رسپتور:

رسپتوریک ساختمان پروتئینی مخصوص بر روی سلولهای هدف میباشد که هورمون را تشخیص میدهد. هر هورمون رسپتور مخصوص به خود دارد و بهنگام اثر بر سلول هدف ابتدا به رسپتور خود می‌چسبد. رسپتورها را مشابه محل های اتصال (Binding Sites) هورمونی در روی سلول میدانند وقتی که هورمون توسط رسپتور شناسایی شد به آن می‌چسبد. چسبیدن هورمون در یک قسمت از مولکول رسپتور اتفاق می‌افتد. پس از آنکه کمپلکس (مجموعه) هورمون و رسپتور تشکیل شد، این مجموعه میتواند باعث ایجاد یک سری حوادث بیوشیمیایی در سلول گردد. این مجموعه را Effector مینامند. بنابراین مولکول رسپتور دارای دو ناحیه میباشد یکی ناحیه تشخیصی یا Recognition region و دیگری ناحیه تائثیر یا Activation region ایجاد کمپلکس هورمون رسپتور (HR) به شرایط زیر بستگی دارد:

$$1- \text{غلظت هورمون} = \left[ \frac{H}{RO} \right]$$

$$2- \text{تعداد رسپتورها} = [R]$$

$$3- \text{میزان میل ترکیبی رسپتور به هورمون} = K$$

امروزه معلوم شده که تغییر در میزان غلظت هورمون تنها فاکتور مهم در فعال کردن سلولهای هدف نبوده بلکه هر سه فاکتور فوق به یک حد در این امر دخیلند.

Desensitization: چنانچه یک سلول در معرض مقادیر زیاد یک ماده محرک یا مخصوصاً "یک دارو قرار گیرد ممکنست تمام یا قسمتی از حساسیت سلول در مقابل آن ماده از بین برود. این پدیده را Desensitization یا Tachyphylaxis گویند. رسپتورها مهمترین و شایعترین محل هائی هستند که حساسیت سلولهای هدف را تنظیم می‌کنند. تنظیم حساسیت سلولهای هدف اغلب بطور سریع در محل رسپتورها صورت می‌پذیرد.

Down & Up Regulation: کاهش تعداد

رسپتورهای سلولهای هدف در پاسخ به یک هورمون همولوگ را Down Regulation نامند.

افزایش رسپتورها در پاسخ به هورمون همولوگ

Up Regulation گویند.

منفی کاربرد آنالوگهای GNRH یعنی male contraception به شمار می‌آیند. البته در بعضی از مطالعات با اضافه کردن آندروژن به رژیم درمانی این نقیصه را برطرف کرده‌اند. جای تعجب است که در بعضی از گزارشات با تجویز آگونیست های GNRH در مردها نیز گر گرفتگی ایجاد شده که با مصرف آندروژن ها برطرف گشته است. از Medical Castration برای محافظت گونادها در بیمارانی که سرطان داشته و تحت شیمی درمانی با داروهای سیتوتوکسیک و یا رادیوتراپی قرار میگیرند استفاده کرده‌اند ولی موفقیت چندانی حاصل نشده است.

نشان داده شده که چنانچه پسرهای جوان قبل از بلوغ بعلت سرطان تحت شیمی درمانی با داروهای سیتوتوکسیک قرار بگیرند شانس عقیمی در آنها کمتر از پسرهای جوان بعد از مرحله بلوغ می‌باشد. لذا بنظر میرسد که با کاربرد آنالوگهای GNRH و ایجاد حالت هورمونی قبل از بلوغ در بیماران مذکری که تحت درمان با داروهای سیتوتوکسیک قرار میگیرند میتوان اپی تلیوم ژرمینال گونادهای آنان را از گزند داروهای سمی محافظت کرده و در نتیجه از شیوع عقیمی در آنها کاست.

## نقش آنالوگهای GNRH در جلوگیری از بلوغ زودرس

تاکنون درمان موفقیت آمیزی برای اغلب صور بلوغ زودرس ایدیوپاتیک به دست نیامده است. علت این قبیل بلوغ زودرس معلوم نیست و ضایعات قابل درمانی نظیر تومورها یا هیپرپلازی کوزونیتال آدرنالها جزواتیولوژی آن به حساب نمی‌آید. با تجویز آنالوگهای GNRH و انجام Medical Gonadectomy (از طریق پدید شده Down regulation) میتوان بلوغ زودرس را در دخترها و پسرها برطرف نمود.

## DOWN &amp; UP Regulation

و

## Desensitization

قبل از توجیه مکانیسم های فوق ابتدا به تعریف رسپتور و چگونگی تشکیل کمپلکس رسپتور هورمون و نقش آن در ایجاد واکنش های بیوشیمیایی در سلول های هدف می‌پردازیم:

داروها می‌رود، بهتر است از هورمون آزاد کننده گونادوتروپین جهت تحریک تخمک‌گذاری استفاده نمود. در ایران آمپول‌های LH-RH وجود دارد، که هر کدام از آنها حاوی ۱۰۰ میکروگرم از هورمون GnRH می‌باشد.

برای تحریک تخمک‌گذاری هر ۲ ساعت ۱۰ تا ۲۰ میکروگرم از دارو از راه وریدی به بیمار تزریق می‌شود. معمولاً مدت درمان حدود ۲ هفته می‌باشد و میتوان از سرنگ انسولین برای تزریق دارو استفاده نمود. در مردهایی هم که آزوسپرمی و عقیمی آنها بعلت عدم ترشح هورمون آزاد کننده گونادوتروپین می‌باشد، میتوان از این دارو استفاده کرد و هر ۲ ساعت یکبار ۳ تا ۵ میکروگرم از آنرا از راه داخل وریدی یا زیر جلدی تزریق نمود. نحوه انتخاب بیماران فوق آنست که میزان FSH و LH سرم آنها کمتر از حداقل طبیعی ویا در حد صفر باشد.

گاهی اتفاق می‌افتد که سطح هورمون FSH و LH بیمار در حد طبیعی گزارش میشود ولی در عین حال تخمک‌گذاری اتفاق نمی‌افتد و با تجویز پروژسترون نیز خونریزی ایجاد نمی‌گردد. در این موارد ممکنست FSH و LH آندوزن از نظر ساختمان مولکولی معیوب بوده و در نتیجه نتواند خواص بیولوژیک خود را اعمال نماید در این موارد اصطلاح پسودونرمال Pseudo Normal در مورد جواب آزمایشگاهی بکار میرود. یعنی با آزمایشات موجود میزان گونادوتروپین‌ها طبیعی گزارش شده ولی در حقیقت فاقد خواص بیولوژیکی لازم می‌باشند. این چنین بیماران را میتوان با تجویز آگونیست‌های (آنالوگ‌های) GnRH مثل Buserlin و یا Nafareline از طریق ایجاد مکانیسم Down Regulation (Continous) این آگونیست‌ها و بروز پدیده Down Regulation ترشح گونادوتروپین‌های آندوزن مهار شده و میزان آنها در خون به حدی پایین می‌آید که قابل اندازه‌گیری نخواهد بود. در آن هنگام میتوان با تجویز هورمون‌های گونادوتروپین اگزوزن نظیر HCG، FSH، HMG اقدام به تحریک تخمک‌گذاری نمود. چون این هورمون‌های اگزوزن عیب ساختمان مولکولی نداشته و تخمدان را تحریک کرده و تخمک‌گذاری اتفاق خواهد افتاد.

آگونیست‌های (آنالوگ‌های) LH-RH موجود در بازار جهانی یعنی Buserlin و Nafareline

نقش هورمون‌های آزاد کننده گونادوتروپین در تحریک تخمک‌گذاری در بیماران نازا بعلت فاکتور تخمدانی:

عیوب تخمدانی را در بیماران نازا میتوان به دسته تقسیم کرد:

- ۱- فولیکول بخوبی رشد نکرده و بزرگ نشود یعنی عیب Folliculogenesis وجود داشته باشد.
  - ۲- فولیکول رشد کرده ولی پاره نشده و تخمک بیرون نیفتند = Ovum Retention Syndrome
  - ۳- فولیکول رسیده و جسم زرد هم تشکیل شده ولی تخمک بیرون نیفتاده است.
- این پدیده را سندروم "فولیکول لوتئینیزه پاره نشده" Luteinized Unruptured Follicle Syndrome = LUF Synd.

نامند.

- ۴- تخمک معیوب بوده و در نتیجه تخم ناسالم ایجاد شود = Defective Ova
- ۵- فولیکول رسیده و تخمک بیرون افتاده ولی جسم زردی که در محل فولیکول تشکیل شده نارسا باشد = Luteal Phase Defect

در سندروم LUF ممکنست درجه حرارت بیمار بالا برود که این نشانه تشکیل جسم زرد و افزایش پروژسترون سرم است. در این موارد چنانچه قضاوت پزشک معالج در مورد تخمک‌گذاری بیمار بر اصول اندازه‌گیری پروژسترون سرم (یا پرگناندیول ادرار) و رسم منحنی درجه حرارت وی باشد از نظر کلینیکی تشخیص وقوع تخمک‌گذاری را میدهد، ولی در حقیقت فولیکول پاره نشده و تخمک بیرون نیفتاده است، و چنانچه اقدام به لاپاراسکپی نماید پی به این امر خواهد برد.

مزیت GnRH بر سایر هورمون‌هایی که جهت تحریک تخمک‌گذاری بکار می‌روند (نظیر کلومیف، HMG، FSH و HCG) اینست که "سندروم حساسیت بیش از حد تخمدانها" با مصرف این هورمون کمتر دیده میشود. ولی عیب آن همان راه دشوار تجویز آنست. معه‌ذا در صورت وجود امکانات و در مواردیکه بیماریه سایر هورمون‌ها جواب نداده و یا احتمال بروز "سندروم حساسیت بیش از حد تخمدانها" با سایر

و یا LH-RH اقدام به تحریک تخمک گذاری مینمایند سپس از راه واژن یا مثانه تخمک های فولیکول های رسیده شده را پونکسیون می کنند. مایع منی شوهر را دوبار با محلول خاصی (HAN - FIO) شستشو میدهند و اسپرمهای متحرک را جمع آوری کرده، و یک ساعت انکوبه (Incubate) مینمایند. سپس تخمک های رسیده را با ۱۰۰ هزار اسپرم مجاور ساخته و محلول غذائی مخصوصی را به آنان اضافه نموده و ۳۰ دقیقه انکوبه مینمایند. سپس محلول فوق را توسط کاتترباریکی از راه لاپاروسکوپ بداخل لوله های زن تزریق مینمایند. روش GIFT نسبت به (Invitro Fertilization) IVF سهل تر بوده و میزان موفقیت آن نیز چشم گیر است.

استنشاقی بوده و از راه بینی تجویز میشوند، لذا راه مصرف آنها بسیار آسان است.

Gamet Interfallopian Transfer=GIFT

در این روش تخمک را به همراه ۱۰۰,۰۰۰ یا کمتر

اسپرماتوزوئید از راه لاپاراسکپی وارد لوله های فالوپ مینمایند. موارد کاربرد:

۱- آندومتریوز

۲- اعمال جراحی قبلی روی لوله های فالوپ

۳- ناباروری بعلت عیوب مرد

(Male Infertility)

۴- اختلال در مهاجرت اسپرم و طویل بودن لوله ها

ابتدا با کلومید و یا کلومید + HCG و HMG+HCG

#### REFERENCES

- 1) Hodgen G.D.: Releasing hormones as diagnostic and therapeutic agents. *Fertil. Steril.* 39:592 (1983).
- 2) Kenigsberg D., Littman B.A. and Hodgen, G.D.: Medical hypophysectomy II: Variability of ovarian response to gonadotropin therapy. *Fertil. Steril.* 42: 116(1984).
- 3) Ory S.J.: Clinical uses of luteinizing hormone releasing hormone. *Fertil. Steril.* 39: 577 (1983).
- 4) Schally A.V.: Current studies of antagonistic analogs of LHRH as a contraceptive method in the female. *Recent Frontiers Fertil. Regulations* 2:1 (1983).
- 5) Yen S.S.C.: Clinical applications of gonadotropin releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs. *Fertil. Steril.* 39: 257(1983).
- 6) Update (ACOG) 1984.
- 7) 12th World Congress on Fertility and sterility. 1986.