



● مقدمه

میوم شایع ترین تومور خوش خیم رحمی است که در حدود ۳۰-۲۰٪ از زنان در سنین تولید مثل اتفاق می افتد و بعلت علایمی که برای بیمار ایجاد میکند دخالت پزشکی را ایجاد می نماید. از زمان اولین میومکتومی موفقیت آمیز در سال ۱۸۴۵،

پروژسترونی می تواند حاصل شود. کاهش در حجم تومور هم چنین با استفاده از یک عامل آنتی پروژسترونی ثابت شد. علیرغم تمامی این تلاشها تا سال ۱۹۸۳ که Filicari و همکارانش نخستین گزارش کاهش حجم میوم را با استفاده از یک آگونیست GnRH ارائه دادند درمان طبی جای زیادی نداشت و از آن به بعد اداره هورمونی فیبروم بطور وسیعی

نقش

آنالوگهای GnRH

در درمان

میوم رحمی

دکتر شیرین قاضی زاده
استادیار بخش زنان بیمارستان امام خمینی (ره)
دانشگاه علوم پزشکی تهران

زهره شاه حسینی
کارشناس ارشد مامائی دانشگاه تربیت مدرس

درمان فیبروم منحصراً جراحی بود. اگر چه تکنیکهای متفاوت جراحی در گذشته مورد استفاده قرار می گرفت، بعلت عوارضی که بر اعمال جراحی مترتب بود و نیز عدم امکان جراحی یا انجام جراحی با خطرات فوق العاده بالا در موارد بخصوص، تلاشها در جهت اینکه میوم را بصورت طبی اداره و مراقبت نمایند از سال ۱۹۴۶ شروع شد، زمانیکه Goodman گزارش موفقیت آمیزی را از درمان ۷ خانم با فیبروم ارائه داده که تجویز پروژسترون سبب کاهش سایز تومور در تمامی بیماران شد. اگر چه در همان زمان Segaloff نتوانست این اثر مثبت را ثابت کند. در ۱۹۶۶ Goldzieher، نشان داد که رشد فیبروم و ایجاد دژنراسیون قرمز با مقادیر بالایی از استروئیدهای

مورد استفاده قرار گرفت. آنالوگهای GnRH از جمله درمانهای موفقیت آمیز هستند که در این زمینه قد برافراشته اند. این داروها با مکانیسم Down Regulation، منجر به کاهش رسپتورهای GnRH در هیپوفیز می شوند که بنوبه خود سبب کاهش گنادوتروپینها و استروئیدزایی تخمدانها می شود و در نتیجه مهار رشد این تومورهای وابسته به استروژن را باعث می شوند. بعلت اثر خوب آنالوگهای GnRH در جهت کاهش سایز میوم و عوارض سوء ناشی از محیط هیپو استروژنی ایجاد شده، در این مقاله به بحث درباره مزایا و مضرات بالقوه آنالوگهای GnRH در درمان میوم پرداخته می شود.



● **مختصری درباره میوم**
 لیومیوم که به اسامی فیروم، میوم، فیرومیوم هم نامیده می شود شایع ترین تومور رحمی است که در ۳۰-۲۰٪ از زنان در سنین تولید مثل اتفاق می افتد. منشا میوم از سلولهای عضلانی صاف Unicellular origin می باشد. از نظر ما کروسکوپی، تومورهای برنگ خاکستری مایل به سفید و یا صورتی روشن با قوام جامد است که معمولاً کپسول کاذبی آنرا از میومتر اطراف جدا می کند.
 از نظر میکروسکوپی، سلولهای

اکثر بیماران بدون علامت بوده و در بیماران علامتدار شایعترین سمپتوم خونریزیهای غیرطبیعی معمولاً بصورت منورازی یا هیپرمنوره می باشد.

عضلانی صاف هستند که بشکل دوکی هستند که طرز قرار گرفتن این سلولها یا بصورت گردبادی هستند (whol-like) و یا سلولها در هم پیچیده هستند. از نظر موقعیت ۳ نوع میوم داریم.

۱- ساب موكوز، كه میوم در زیر مخاط اندومتر است و باعث برجستگی و تغییر شکل حفره رحمی می شود. این نوع میوم بیش از سایر انواع ایجاد علائم میکند.

در حالی که تنها ۵٪ میومها را شامل می شود.

۲- اینترامورال، که به دیواره رحم محدود شده است.

۳- ساب سروز، که داخل حفره لگنی می باشد.

انتیولوژی: آنچه که مشخص است اینست که این تومور وابسته به استروژن است و برای رشد و بقای خود احتیاج به

مقادیری از این هورمون دارد. شواهدی که دال بر این ادعا وجود دارد اینست که هیچوقت میوم قبل از سن بلوغ دیده نمی شود و بعد از یائسگی هم میوم جدیدی ایجاد نمی شود و در مواقعی که افزایش استروژن آندوژنوس (حاملگی) یا اگزوژنوس (تجویزی) داریم، میوم شروع به بزرگ شدن می کند (البته ذکر این نکته لازم است که تغییرات میوم در حاملگی همیشه منحصر به بزرگ شدن نیست و گهگاه، بسته به اندازه میوم و زمان حاملگی، کوچک می شود) غیر از هورمون استروژن، هورمونهای دیگر نظیر Epidermal Growth Factor EGF و Insulin like Growth Factor ILGF را هم دخیل در رشد میوم می دانند و معتقدند که تعداد سلول واحدی در قسمتی از رحم گیرنده بیشتر و استعداد بیشتری به استروژن و دیگر فاکتورهای رشد دهنده دارند که سلولها به این هورمونها پاسخ داده و رشد می کنند. همین امر اساس استفاده از درمان طبی در میوم را فراهم می کند.

علائم: سرفصل علائم، بدون علامت بودن چون میوم رشد تدریجی دارد و بهمین علت ممکن است تا مدتها علامتی برای بیمار ایجاد نکند. اما شایع ترین سمپتوم میوم، خونریزیهای غیر طبیعی، معمولاً بصورت منورازی یا هیپرمنوره است. سمپتوم دیگر میوم درد است که ممکنست بصورت حاد یا مزمن و یا دردهای مزمنی که بیشتر بصورت احساس سنگینی و فشار خود را نشان می دهند باشد، یا بصورت دیسمنوره ظاهر کند. از علائم دیگر همراه با میوم، علائم فشار بر احشاء مجاور نظیر تکرر ادرار، یبوست و هموروئید و یا

علائم ناشی از DUB مانند آنمی وضعف و خستگی می باشد گرچه بعلت ترشح اریتروپویتین در میوم، گهگاه ممکنست بیمار دچار پلی سیتی شود. گهگاه ممکنست تنها شاخص وجود میوم نازایی باشد. اگر چه تنها عامل ۱۰-۵٪ از نازایها میوم می باشد و بعد از میو مکتومی هم تنها ۵۰-۴۰٪ احتمال حاملگی وجود دارد.

تشخیص: تشخیص میوم در مرحله اول بوسیله معاینات لگنی می باشد که در معاینه، رحم بزرگ، نامنظم، نودولاریتی و یا لوبوله با قوام سفت

میوم عامل ۱۰٪-۵٪ از نازائنها بوده بعد از میو مکتومی ۵۰٪-۴۰٪ احتمال حاملگی وجود دارد.

میباشد. در سونوگرافی رحمی که بطور هتروژن بزرگ شده است یا توده های هیپو اکوئیک موضعی دیده می شود. سونوگرافی توده های میوم کوچکتر از ۲Cm را نشان نمی دهد و رحم روترو و رسه یا بیماری آدنکسا، محل تومور و خصوصیات فیزیکی بیمار ممکنست در کار سونوگرافی اختلال ایجاد کند. در ۲۲٪ از بیماران با وجود سونوگرافی نرمال ممکنست میوم داشته باشیم.

Magnetic Resonance Image MRI تعداد، سایز و محل میوم و وجود و میزان دژنراسیون تومور را دقیقتر نشان می دهد.

درمان: در درمان میوم باید به این نکته توجه کرد که اگرچه لیومیوم بعنوان تومور جامد دستگاه تناسلی زنانه شناخته شده اند لیکن خوش خیم هستند و بنابراین اقدامات درمانی برای تمام



تغییر اسید آمینه‌ها در وضعیت ۲ یا ۳ موجب بروز اثرات آنتاگونیستی می‌شود در حالیکه تغییر در وضعیت ۶ یا ۱۰ موجب بروز آثار آگونیستی می‌شود.

استفاده بالینی از آن شامل تحریک و مهار هر دو می‌باشد. تحریک تخمک گذاری بهترین مثال اثر تحریکی است و مهار ترشح گنادوتروپینهای هیپوفیزی توسط آگونیست GnRH (تنظیم منفی) یا آنتاگونیست آن برای درمان اندومتریوز، میوم یا بلوغ زودرس بکار می‌رود. نیمه عمر GnRH، ۴-۲ دقیقه

در درمان میوم با آنالوگهای GnRH از ۳۰٪ تا ۱۰۰٪ کاهش در اندازه سنایز میوم دیده شده است.

است بنابراین کنترل سیکل باروری بستگی به آزاد شدن مداوم GnRH دارد. این عمل بستگی به ارتباطات پیچیده و همکاریهای بین هورمون آزاد کننده نوروهورمونهای دیگر، گنادوتروپینهای هیپوفیزی و استروئیدهای گنادی دارد. اثرات اینها رویهم از طریق فیدبک است (هم فیدبک مثبت تحریک کننده و هم فیدبک منفی مهار کننده) هسته‌های قوسی Arcuate nucleus موجود در هیپوتالاموس بعنوان محل مرکزی عمل شناخته شده است و GnRH را بداخل خون پورت بصورت ضربانی آزاد

رهبری می‌نمایند. امروز آنرا بخشی از ارکستر بزرگی می‌دانند که هیپوتالاموس رهبر آنست. هیپوتالاموس به پیامهای محیطی و مرکزی پاسخ داده، اثر خود را بصورت ترشح نوترانسمیترها و رساندن آنها به هیپوفیز از راه شبکه عروقی پورت اعمال می‌نماید.

رهبری هیپوتالاموس برای به راه افتادن کل مکانیسم ضروریست ولی عمل اندوکرینی که منجر به تخمک گذاری می‌شود بعلت اثر فیدبک استروئیدها روی هیپوفیز قدامی است.

نوروهورمونی که میزان گنادوتروپینها را کنترل می‌کند هورمون آزاد کننده گنادوتروپین GnRH نام دارد. GnRH موجب بروز رفتار جفت گیری در حیوانات مذکر و مونث می‌شود. اوایل اعتقاد بر این بود که هورمون آزاد کننده جدا برای LH, FSH وجود دارد ولی امروزه روشن شده است که فقط یک نوروهورمون (GnRH) مسئول تحریک ترشح هر دو می‌باشد. GnRH خالص یا سنتز شده موجب تحریک ترشح هر دو هورمون LH, FSH می‌شود. تفاوت ترشح LH, FSH در پاسخ به یک عامل محرک، مربوط به اثرات تنظیم کننده محیط هورمونی بخصوص اثرات فیدبک استروئیدها روی غده هیپوفیز قدامی است. GnRH یک دکاپپتید است که در تمام پستانداران یکسان می‌باشد. فرمول GnRH در زیر آمده است:

خانمهایی که فیروم دارند لازم نیست، مواردی که میوم باید درمان شوند:

- میوم سمپتوماتیک
- میوم بیش از ۱۴-۱۲ هفته حاملگی

- افزایش سریع سایز میوم
درمان میوم (طبی یا جراحی) بسته به تمایل بیمار به حفظ باروری و سن بیمار و علائم همراه آن متغیر است. اگر چه تا سالهای اخیر هیچ درمان طبی برای میوم قابل قبول نبود و درمان سنتی بیماران با میوم سمپتوماتیک جراحی بود که از میومکتومی تا هیسترکتومی در تغییر

در بعضی بیماران درمان با آنالوگهای GnRH بهترین روش درمانی و یا درمان منحصر به فرد می‌باشد.

بود. از ۶۵۰۰۰۰ هیسترکتومی که سالیانه در آمریکا انجام می‌شود تقریباً ۲۷٪ آنها بعلت میوم بوده است.

در درمان مدیکال میوم، از مدت‌ها پیش پروژستورنها و یا دانازول مورد استفاده قرار می‌گرفتند و آنالوگهای GnRH بتازگی دریچه جدیدی در این باب گشوده است.

● نورواندوکرینولوژی

دو ناحیه مهم در مغز وجود دارند که تنظیم کننده اعمال اصلی دستگاه تناسلی می‌باشند، هیپوتالاموس و هیپوفیز. در گذشته غده هیپوفیز را غده





یکی از فواید درمان با آنالوگهای GnRH امکان واژینال هیسترکتومی به جای ابدومینال هیسترکتومی است.

می کند خاصیت Pulsatile یا ضربانی بودن ترشح GnRH در سلامت عمل سیستم باروری بسیار مهم است و مطالعات نشان داده است که برای ترشح طبیعی گنادوتروپینها باید ترشح ضربانی GnRH با شدت و فرکانس خاصی وجود داشته باشد. بطور معمول GnRH هر ۹۰ دقیقه یک Peak می زند اگر چه این زمان بین ۳۰ دقیقه تا ۳ ساعت می تواند متغیر باشد.

تعیین ضربانهای LH جهت نشان دادن ضربانهای GnRH بکار می رود و FSH بعلت نیمه عمر طولانی نمی تواند در این مورد کمک کننده باشد. ترشح ضربانی LH (و شاید ضربانهای GnRH) طی مرحله فولیکولی در مقایسه با مرحله لوتئال دارای فرکانس بیشتر و شدت کمتر است.

سیگنالها و علایم دیگر از مراکز بالاتر CNS ممکنست ترشح GnRH را تغییر دهد. نروترانس میترا دخیل در این امر عبارتند از: دوپامین، نوراپی نفرین و آندروفین، البته سروتونین و ملاتونین نیز مطرح هستند.

همانطور که در قبیل ذکر شد، سیکلهای قاعدگی نیاز به ضربانات GnRH با شدت و فرکانس خاص دارند. این آزاد شدن ضربانی GnRH با واسطه مکانیسم کاتکول آمینرژیک است و می تواند توسط استروئیدهای گنادها و اندورفینها تغییر نماید. بعلاوه یک لوکوترین به نام LTC₄ در نوروئهای

GnRH یافت شده است ولی هنوز نقش آن معلوم نیست.

● خواص و مکانیسم عمل آنالوگهای GnRH

آگونیستهای GnRH بمیزان زیادی ساختمان GnRH را حفظ می کنند و دکاپپتیدهایی هستند که در موقعیت ۶ (گلیسین) جای گرفته است.

بعلاوه قسمت C-Terminal که تغییر کرده است.

جایگزینی در موقعیت ۶ بوسیله یک D-amino acid بمقدار زیادی فعالیت بیولوژیکی ترکیب را در مقایسه با ترکیبات طبیعی افزایش می دهد که هم سبب افزایش مقاومت به Enzymatic degradation و هم تمایل به رسپتورهای GnRH می شود.

● اثرات فارماکودینامیک:

این دارو از طریق دهان به میزان کمی جذب می شود، تنها به شکل غیر خوراکی مصرف می شود. بطور کلی وقتی آگونیستهای GnRH در دوز واحدی تجویز شود، آزاد شدن گنادوتروپینهای هیستوفیزی را تحریک می کند، اما بعد از چند دوز، سستز و ترشح FSH, LH را مهار می کند که این مهار وابسته به دوز است.

این حالت در ابتدا ناشی از حساسیت زدایی Desensitization رسپتورهای مسئول برای آزاد کردن ضربانی گنادوتروپینها است که در ادامه اش از دست دادن تدریجی ظرفیت باند شدن رسپتورهای هیپوفیزی (بیشتر از دقیقه تا ساعتها) و تهی شدن De-pletion وابسته به دوز و زمان گناد و تروپینهای هیپوفیزی را سبب می شود.

● تاثیر روی اندومتر و قاعدگی

در درمان با GnRH تقریباً دو سوم از خانمها آمنوره را تجربه می کنند و یک دوم بقیه دچار هیپومنوره یا لکه بینی می شوند. ایجاد آمنوره بسته به دوز است و میزانهای بیشتری از GnRH، قاعدگی را ساپرس می کند.

● تراژونیستی:

مطالعات در مورد تجویز زیر جلدی Buserelin هیچگونه اهنورمالیتی را در بچه های موشها و خرگوشها با ثبات نرسانده است.

در مطالعات انسانی در تحقیقی که توسط Tulis و همکارانش انجام گردید به تعدادی خانم حامله جهت ختم انتخابی حاملگی در روزهای ۴۶ تا ۶۹ بعد از LMP یکی از آگونیستهای GnRH (D-Trp6LHRH) به میزان ۱۰۰ug دو بار در روز برای ۱۰-۵ روز تجویز شد که هیچ اثر سویی بجا نگذاشت و منجر به کاهش BhcG یا پروژسترون نشد که مولفان نتیجه گرفته اند زمانیکه سطح HCG بالا می باشد GnRH در ختم حاملگی موثر نمی باشد. در مطالعه دیگر انسانی که زیگوت لقاح یافته در ۸ هفته اول حاملگی در exposure با آگونیست GnRH بود و هیچگونه عوارض سویی مشاهده نشد و به تولد نوزاد سالم در ۳۹ هفته حاملگی منجر شد.

● کاربردهای بالینی:

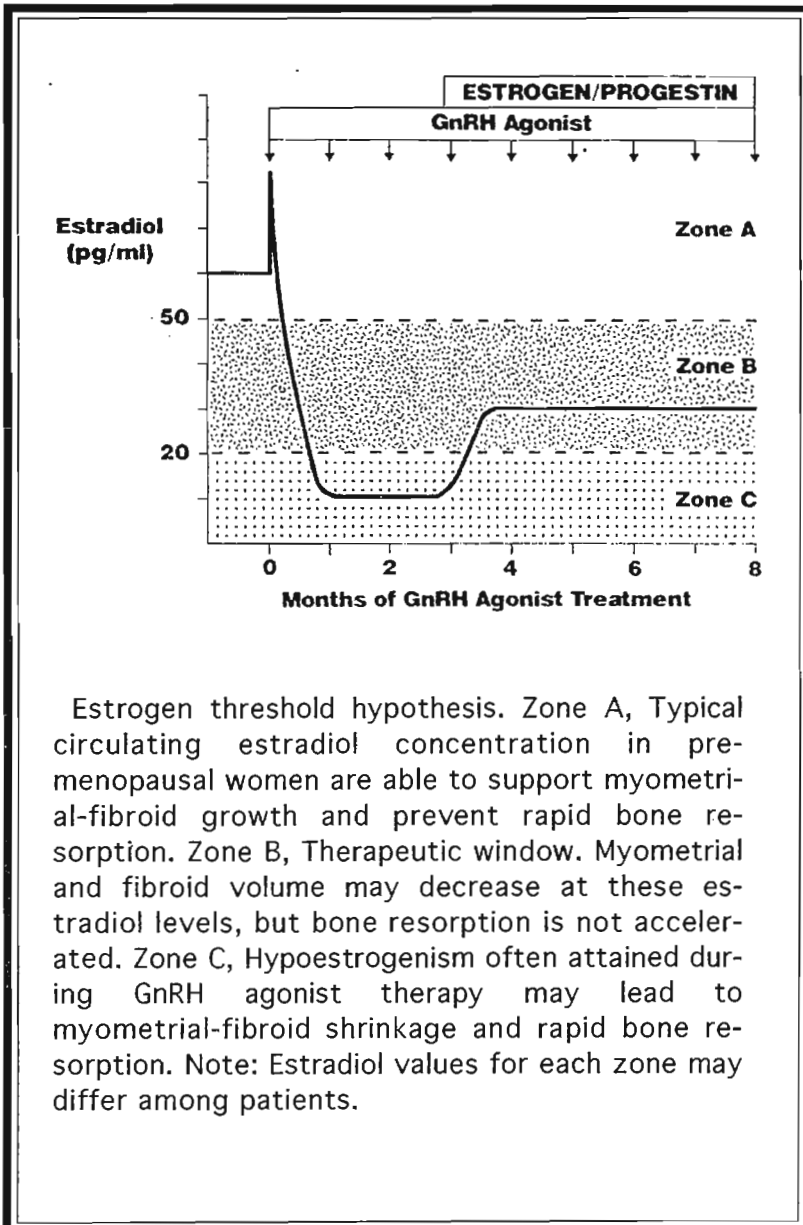
موارد استفاده کلینیکی آگونیستهای GnRH شامل موارد زیر می باشد:
- کارسینوم پروستات



میوم که به اسامی فیبروم، لیومیوم، فیبرومیوم هم نامیده می شود شایعترین تومور خوش خیم رحمی است که در ۲۰-۳۰٪ از زنان در سنین تولیدمثل به آن مبتلا می شوند.

بناحویکه بعضی Therapeutic Window می کند در حالیکه در بعضی دیگر Therapeutic Window فاقد آن هستند که در اینصورت نمی توانند در درمان با آنالوگهای GnRH

. Flush در زون B سطح استرادیول تا حدی بالاتر از سطح بحرانی و شبیه به early follicular phase می باشد. استروژن در این حد ممکنست آنقدر کافی باشد که سبب بقای تعدادی از بافتهای وابسته به استروژن شود مانند استخوان، در حالیکه سبب regression بعضی دیگر از بافتها مانند میوم شود. هدف در درمان با آگونیستها GnRH اینست که استروژن در zone B باشد. باید توجه داشت که میزان استرادیول در سطح B برای افراد مختلف متفاوتست



Estrogen threshold hypothesis. Zone A, Typical circulating estradiol concentration in premenopausal women are able to support myometrial-fibroid growth and prevent rapid bone resorption. Zone B, Therapeutic window. Myometrial and fibroid volume may decrease at these estradiol levels, but bone resorption is not accelerated. Zone C, Hypoestrogenism often attained during GnRH agonist therapy may lead to myometrial-fibroid shrinkage and rapid bone resorption. Note: Estradiol values for each zone may differ among patients.

- بلوغ زودرس و دیررس
- اندومتریوز
- بیماریهای پلی کیستیک تخمدان
- فیبروم رحمی
- اینداکشن اوولاسیون (GLFT و IVF)
- سندرم پیش از قاعدگی PMS
- کتراتسپشن
- هیرسوتیسم و هیر آندورونیزم
- تومور پانکراس، پستان، تخمدان، هیپوفیز
- DUB
- دردهای پستانی Mastalgia
- پورفیری
- کیموتراپی یا Irradiation (پروفیلاکسی)
- آدنومیوز

● فرضیه آستانه استروژنی

مکانیسم عمل استروژن بر میوم به شکل آستانه استروژنی مطرح می باشد بدین ترتیب که غلظت استروژنی که لازمست تا از عوارض سوء هیپو استروژنی جلوگیری کند کمتر از غلظت استرادیولی است که سبب رشد مجدد میوم می شود. این فرض در شکل زیر نشان داده شده است.

Zone A شامل غلظتی از استرادیول است که در سیکل قاعدگی قبل از منوپاز دیده می شود. در زون C، سطح استرادیول در حد بعد از یائسگی است، استروژن در این حد نمی تواند رشد بافتها را تامین کند و در حقیقت به رگرسیون بافتهای وابسته به استروژن می انجامد، مانند کوچک شدن میوم میومتر و Bone resorption و وجود علائم هیپو استروژنی نظیر HOT



این تومور وابسته به استروژن بوده و برای رشد و بقای خود نیاز به مقادیری از این هورمون دارد.

موفقیت زیادی را کسب کنند.
* جنبه کلینیکی تجویز آنالوگهای GnRH در درمان میوم - انتخاب بیمار: درمان با آنالوگهای GnRH، اگر چه اثرات درمانی موقتی هستند ولیکن در برخی بیماران شاید این نوع درمان بهترین روش های درمانی و یا درمان منحصر بفرد باشد. موارد زیر از جمله مصداقهای این سخن هستند:

- بیمارانیکه بدلیل مختلف (طبی، جراحی و ...) کاندید خوبی برای عمل نیستند و یا اصلاً امکان جراحی برایشان وجود ندارد.

- افراد Perimenopause که تمایل به جراحی ندارند و انتظار می رود طی سالهای نزدیکی یائسه شوند.

- در افراد نازایی که علت آن میوم تشخیص داده شده است. مصرف آنالوگهای GnRH موجبات جراحی محافظه کارانه را فراهم می سازند.

- خانمهای نولی پاری که نمی خواهیم جراحی کنیم چون سبب چسبندگیهای بعدی می شود که باروری را بخطر می اندازد و یا تمایل به جراحی محافظه کارانه وجود دارد.

- زمانیکه جایگزینی فیبروم در جایی باشد که جراحی را با مشکل مواجه سازد مانند فیبروم سرویکال یا فیبروم در لیگامان پهن.

گاهی از اوقات در طی درمان پدیده "فرار" یا Escape اتفاق می افتد، بطوریکه سطح سرمی آگونیست GnRH

در سطح درمانی است اما کوچک شدن سایز تومور رخ نمی دهد. علت واقعی پدیده فرار مشخص نیست.

نخستین گزارش از یک مورد حاملگی که در طی درمان با یکی از آگونیستهای GnRH-decapeptyl رخ داده بوسیله Har-Toor و همکارانش در اواسط سال ۱۹۹۲ ارائه شده است.

● اثرات آگونیستهای GnRH بر اندازه میوم و اندازه رحم

بطور کلی از مطالعات مختلف نتیجه

آنالوگهای GnRH از جمله درمانهای موفق هستند که در درمان دارویی میوم قد برافراشته اند. این داروها با مکانیسم Down Regulation، و کاهش رسپتورهای GnRH در هیپوفیز سبب کاهش گنادوتروپینها و استروئیدزایی تخمدانها شده و در نتیجه مهار رشد این تومورهای وابسته به استروژن را باعث می شوند.

می شود که معمولاً حداکثر تا ۵۰٪ کاهش در سایز میوم داریم، اگر چه این اعداد بمیزان زیادی متغیر است و از ۳۰٪ تا نزدیک به ۱۰۰٪ در تغییر است.

نکته دیگر اینکه بیشتر تغییرات در طی ۱۲ هفته اول درمان حاصل می شود و بعد از آن کاهش واضحی در سایز میوم ملاحظه نمی شود.

در بعضی از مطالعات دیده شده که گاهی از اوقات کاهش در حجم کل رحم بیشتر از کاهش در حجم کل میوم است حتی گاهی وقتی میوم بمیزان

ضعیفی به آنالوگهای GnRH پاسخ می دهد میومتر تقریباً همیشه در ضخامت کاهش پیدا می کند.

گیرنده های استروژن در پروژسترون در میومهای ساب موكوز بیشتر از انواع ساب سروز است، بنابراین میومهای ساب موكوز احتمالاً بهتر از میومهای ساب سروز به درمان جواب می دهند.

● فواید درمان با آگونیستهای GnRH

در درمان با آگونیستهای GnRH علاوه بر کاهش سایز میوم و تخفیف علایم (که هدف اصلی درمان میباشد) فواید دیگری هم برای بیمار حاصل می شود که قسمتی از آن فواید مترتب بر تکنیکهای جراحی و قسمتی هم به کنترل DUB بیمار و اصلاح آئمی برمی گردد. یکی از این فواید امکان واژینال هیستریکتومی به جای ابدومینال هیستریکتومی است.

عوارض ابدومینال هیستریکتومی ۴۲/۸٪ و در واژینال ۲۴/۵٪ است. فایده دیگری تبدیل هیستریکتومی به میومکتومی در خانمهایی می باشد که حفظ باروری برایشان ارزشمند است.

در استفاده از آنالوگهای GnRH امکان دسترس سببهای هیستروسکوپی و بهبود شرایط عمل فراهم می شود.

از سوی دیگر چون نزدیک به ۳۰٪ از بیمارانی که میوم دارند با منوراژی یا هیپرمنوره مراجعه می کنند استفاده از آنالوگهای GnRH با ایجاد حالت هیپواستروژنی منجر به بروز آمنوره در بیماران می شود که سبب اصلاح آئمی شخص می شود. کاهش خونریزی تا زمانیکه بیمار منتظر جراحی است بعلاوه کاهش خونریزی حین عمل تماماً، سبب



در رابطه با زمان شروع درمانی هورمونی بحثهای متفاوتی صورت گرفته است ولی آنچه که در همه آنها باثبات رسیده اینست که بهتر است درمان هورمونی بعد از کاهش مطلوب در سایز میوم شروع شود.

همراه با آگونیستهای GnRH مطرح شده است. (ADD-back therapy) این نوع درمان در افرادی که کاندید جراحی نیستند و یا در سنین قبل منوپاز هستند و تمایلی به جراحی ندارند کاربرد دارد.

در مقایسه با رژیم سیکلیک، استفاده از رژیم مداوم HRT باعث کنترل بهتر خونریزی و گرگرفتگی می شود که بنظر می رسد رژیم مداوم به رژیم سیکلیک ارجح است.

اگر مطالعات بعدی در رابطه با HRT+GnRH، Safety و efficacy این روش را اثبات کند امکان اینست که بیماران Pause Perimeno و دیگر موارد خاص را با GnRH بمدت بیشتر از ۶ ماه درمان کنیم.

یکی از کاربردهای جدید آگونیستهای GnRH در بیمارانی است که تحت پیوند کبدی قرار گرفته اند. اگر چه آمنوره عارضه شناخته شده بیماریهای مزمن کبدی در مراحل آخر است بعضی از خانمهایی که تحت پیوند کبدی قرار می گیرند ممکنست بعد از جراحی از منومترواژی و DUB بعد از آن رنج ببرند.

ترکیبات استروژن و پروژسترن در این خانمها ممکنست قذغن باشد.

در نهایت می توان گفت که همزمان با آشنائی بیشتر پزشکان - رضایت بیماران و رشد تحقیقات FDA، مطالعات بیشتری در این زمینه صورت

عوارض دیگر هیپوستروژنی نظیر گرگرفتگی، ضعف، عرض کردن، اضافه وزن، ریزش مو، افسردگی گذرا، خشکی دهان گذرا، سردرد، کاهش لیبیدو، کاهش ترشحات سرویکوواژینال معمولاً بوسیله بیمار تحمل می شود. از عوارض سوئی که خیلی مبهم هستند مساله دپرسیون و از دست دادن حافظه کوتاه مدت است که بندرت اتفاق می افتد.

در مطالعه ای که توسط Maheux و همکارانش در طی فالوآپ ۳ ماه بیماران صورت گرفت عدد ۵۰٪ گزارش شده

کاهش سایز میوم و از دست دادن فشار مکانیکی بر عروق رحمی ممکنست مسئول باشد بهرحال پزشک باید بداند که در میوم ساب موکوز احتمال خونریزی بیشتر است. کوچک شدن بیش از حد میوم بنحویکه در هنگام جراحی قابل تشخیص نباشد از اشکالاتی است که در طی درمان با آگونیستهای GnRH پیش می آید.

است، اما در مطالعه دیگری که مدت فالوآپ بیشتر بود (۶ ماه) عدد ۱۰۰٪ مشاهده شد که این افزایش سایز همراه با افزایش غلظت استرادیول سرمی و برگشت سیکل قاعدگی است.

آنچه که از بیشتر مطالعات نتیجه می شود اینست که حداکثر عود در طی ۴ ماه بعد از قطع درمان حاصل می شود که در نتیجه استفاده از آگونیستهای GnRH را بعنوان درمان قطعی میوم علامتدار محدود می کند.

درمان هورمونی جایگزینی (HRT) Hormone replacement therapy

افزایش Hb بیمار و اصلاح آنمی و علائم سیستمیک ناشی از کم خونی بیمار می شود. ممکنست Hb و Hct بیمار به حدی برسد که اجازه بدهد که از خود شخص قبل از عمل پرایش خون رزرو کنیم.

● محدودیتهای درمان با آگونیستهای GnRH

از نظر کاهش دانسیته استخوانی باید بداینم که Turn Over استخوانی در طی درمان با آنالوگهای GnRH افزایش پیدا می کند که بوسیله افزایش Osteocalcin مشخص می شود.

از آنجائیکه تا بحال مطالعه ای که دانسیته استخوانی را در درمان بیشتر از ۶ ماه با GnRH بررسی کند انجام نشده است و بر طبق نظر FDA بهتر است آگونیستهای GnRH را حداکثر تا ۶ ماه بدهیم.

هیپوستروژنی ممکنست به تغییرات لیپیدهم بیانجامد. در مطالعات مختلف افزایش مختصر کلسترول و کاهش یا افزایش HDL-C مشاهده شده است. اگرچه بیشتر آگونیستهای GnRH حالت هیپوستروژنی و آمنوره می دهند در ۲٪ از بیماران احتمال منوراژی و هیپومنوره وجود دارد.

تأخیر در تشخیص بافتی نهایی، کوچک شدن بعضی از میومها بنحویکه در هنگام میومکتومی احتیاج به تکه تکه درآوردن میوم باشد، قادر نبودن به پیشگویی منوپاز که احتیاج بدوره های درمانی دارد و خطرات هیپوستروژنی (استئوپروز) را بدنبال دارد و احتیاج به Self administration یا دفعات تزریقی مکرر از دیگر محدودیتهای مصرف آگونیستهای GnRH هستند.



17. Fertil_sterility February 1993.
vol 59 (2).

7. Current opinon in obstet & Gy-
necology. 1991.

8. Fertil. Sterility_Vol 52.No.5. no-
vember 1989

9. Am Journal obstet's Gyn.
Vol.164.No.6_part 1,Jun 1991.

10. Acta obstet Gynecol scand.
1989.

11. surgery, Gyneco & obstet.
vol.172. Jun 1991.

12. Fertil. sterility vol. 51. No.3
March 1989.

13. Eur.J.obst & Gynecology & Re-
productive Biology Vol.39,1991

14. AM Jou. obstet. Gynecology.
April 1988.

15. Journal of reproductive Med-
icine. Dec. 1989.

16. Fertil_ sterility. May 1992.

خواهد گرفت، تا این دارو را در
دسترس عموم قرار دهد و انتظار می رود
که آنالوگهای GnRH در مراقبت های
ژنیکولوژی تاثیر زیادی در طی سالهای
۱۹۹۰ بگذراند.

References

1. Novak's Textbook of Gy-
necology, 1988.

2. Clinical Gynecologic Endo-
crinology and infertility. 1989.

3. Am_J__obstet Gynecol Vol 14
October 1990.

4. Biritish Journal of obstsgynecol.
February 1992.

5. AM-J. obstet- Gynecol. Vol
166_Number 2. Febuary 1992.

6. Fertil_ sterility. Vol 51, No.6, Jun
1989..