

## استفاده از اگونیست‌های GnRH برای تشخیص و پی‌گیری کفایت

### درمان در بلوغ زودرس

#### دکتر رحیم وکیلی استاد غدد درون ریز و متابولیسم کودکان

با توجه به نوسانات سطح گنادوتروپین‌ها در سرم برای رسیدن به تشخیص بلوغ زودرس استفاده از تست تحریکی ضرورت دارد. استاندارد تست تحریکی استفاده از LHRH است. مدتی در بازار دارویی ایران انواعی از آن با نام تجاری Facterl یا Gonadorlin HCL وجود داشت. اساس این تست بر این نکته استوار است که همزمان با شروع بلوغ پاسخ هیپوفیز با GnRH (LHRH) تسهیل شده و FSH, LH در خون با پیک بیشتری ترشح می‌شوند.

معمولاً ۱۰۰ میکروگرم از LHRH بصورت وریدی تزریق و سطح گنادوتروپین‌ها در دقایق ۱۵-۳۰-۴۵-۶۰ (و اگر مقدور باشد در دقیقه ۱۲۰) اندازه‌گیری می‌شود. سطح LH, FSH براساس مرحله بلوغ می‌تواند متفاوت باشد ولی در بلوغ زودرس حقیقی سطح LH بطور متوسط ۲۱/۶ (از ۳/۸ تا ۱۴۱/۵) واحد بین‌المللی در لیتر خواهد بود و سطح FSH در حد ۱۱/۸ (از ۳/۵ تا ۴۲/۷) واحد بین‌المللی خواهد بود (۱).

در بسیاری از کشورها از جمله انگلستان این تست بصورت استاندارد در بخش‌های غدد درون ریز انجام می‌شود. به علت در دسترس نبودن و گران بودن GnRH وریدی از حدود بیست سال پیش، استفاده از اگونیست‌های GnRH به عنوان تست تشخیصی مورد بررسی قرار گرفته است. برای این منظور از نفارلین، تریپتورلین و لوپرولید و ... استفاده شده است.

در سال ۱۹۹۸ سالرنو و همکاران در ۱۴ مورد با تشخیص قطعی بلوغ زودرس سطح LH, FSH و استرادیول را ۱۲ ساعت بعد از تزریق عضلانی تریپتورلین چک کردند و میزان افزایش آنها در حد قابل ملاحظه بود (۲).

در سال ۲۰۱۳ فریره و همکاران از آرژانتین از تست تحریکی تریپتورلین به میزان  $mg/m^2$  ۰/۱ با ماکزیمم ۰/۱ میلی گرم زیرجلدی استفاده کردند و نتایج آن را در دو گروه مبتلایان به بلوغ زودرس حقیقی و تدارک زودرس مورد مقایسه قرار دادند. افزایش LH، سه ساعت بعد از تزریق زیرپوستی و استرادیول ۲۴ ساعت بعد از تزریق با اهمیت بود. میزان LH با روش ایمونوفلورومتريک به بیش از ۷ و با روش ایمونوکیمیوسینانس به بیش از ۸ واحد بین المللی در لیتر رسید و آنها این تست را با دقت زیاد در افتراق بلوغ زودرس حقیقی از تدارک زودرس تلقی نمودند (۳).

خانم پروین یزدانی و همکاران از هوستون تگزاس در سال ۲۰۱۲ از لوپرولاید استات با دوز  $mg/kg$  ۲۰ زیرپوستی برای تشخیص استفاده کردند و نمونه خون را در ساعت صفر، یک، سه و شش مورد بررسی قرار دادند و نتیجه گرفتند که همان یک نمونه ۳ ساعت بعد از تزریق برای تشخیص کافی است (۴).

همچنین در سال ۲۰۱۶ پراساد و همکارانش از هند نتیجه تحقیق خود را در مورد تست یا آنالوگ های GnRH در اختلالات بلوغ از جمله بلوغ زودرس و دیررس منتشر و با توجه به انجام آن در کلینیک های سرپایی و آزمایشگاه آن را یک تست با ارزش برای کمک به تشخیص تلقی کردند (۵).

در مجموع پیشنهاد می شود که هر چند تست ایده آل تست تحریکی با GnRH وریدی است ولی در موارد عدم دسترسی به آن می توان از آگونیست‌ها هم در کلینیک‌های سرپایی استفاده کرد. با توجه به اشکال مختلف دارو دوز متغیر است ولی در بازار دارویی ایران فقط تریپتورلین ۰/۱ میلی‌گرم وجود دارد و دوز آن  $0.1 \text{ mg/m}^2$  و با ماکزیمم دوز ۰/۱ بصورت زیرپوستی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگر قرار است فقط یک نمونه بعد از تزریق گرفته شود، ۳ یا ۴ ساعت بعد از تزریق برای اندازه‌گیری LH مناسب است. ۲۴ ساعت پس از تزریق می‌توان از اندازه‌گیری LH و استرادیول استفاده کرد.

سطح LH با اهمیت (Cut-off) از ۲ تا ۶/۶ در مطالعات مختلف متغیر بوده است. پراساد و همکارانش ۳/۳ واحد بین‌المللی را پیشنهاد کرده‌اند (۵). خانم یزدانی و همکارانش مقادیر بیش از ۵۰ را با اهمیت تلقی کرده‌اند. بعضی دیگر از صاحب‌نظران با توجه به روش آزمایش مقادیر ۷ (IFMA) و ۸ (با روش ECLA) را پیشنهاد کرده‌اند (۳).

در مجموع به نظر بنده با توجه به پیچیدگی تشخیص بلوغ زودرس حقیقی پیشنهاد می شود علاوه بر معیارهای بالینی، رادیولوژی، سونوگرافی، به هنگام درخواست آزمایش علاوه بر آزمایشات پایه (مانند LH, FSH, Estradiol و DHEAS، پرولاکتین، تومور مارکرها در صورت شک به تومور) سه ساعت بعد از تزریق زیرپوستی تریپتورلین LH مجدد اندازه‌گیری شود تا بتوان با دقت بیشتری تشخیص را مطرح کرد. در تجربه دوساله با این تست مانند سایر تست‌های اندوکرین ارزش این تست نیز در حد ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد است و نباید با عدم افزایش LH بلوغ زودرس حقیقی کنار گذاشته شود.

1-Hanke M.B. Diagnostics of Endocrine function in children and Adolescents. 3th edition 2003. Kargeh.

2-Salerno M. et.al. Central P.P:A single Blood sample after GnRHa Administration in monitoring treatment. Hormonal research 1998:50:205

3-Freire AV, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing C.P.P in girls. Clinical endocrinology (2013) 78; 398-404.

4-Yazdani P, et al. A single sample GnRHa stimulation test in the diagnosis of precocious puberty. Inter J of Ped Endo. 2012; 2012-23.

5- Prasad H. et al. evaluation of GnRH analogue testing in diagnosis and management of children with pubertal disorders. Indian journal of endo metab.2012; 16:3