

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری

موضوع :

تغییرات HCG-Subunit β در سرم پس از تزریق

HCG به منظور تحریک تخمک گذاری

اساتید راهنما :

دکتر: هرمز دبیراشرافی

دکتر: مصطفی قلی بیگدلی

نگارش :

فاطمه مغیشی

سال تحصیلی : ۶۵ - ۶۶

شماره پایان نامه ۲۴۶۸

۱۰۰۱۹

بسیاس فراوان از:

اساتید ارجمند: جناب آقای دکتر هرمز دبیر اشرافی

و جناب آقای دکتر مصطفی قلی بیگدلی

که در تدوین این رساله از کمکها و

راهنماییهای بی‌شائبه‌شان برخوردار

گشتم.

۱۰۰۱۹

تقدیم به :

عزیزترین عزیزانم ، پدر و مادر مهربانم ، بی‌اس
زحمات فراوانی که در راه پیشرفت و آسایش فرزندان
خود می‌کشند و هر آینه پیشرفت و سعادت خود را می‌فروشند
فداکاریهای آنان میدانم .

تقديم به :

حسين و خديجه عزيزم

تقديم به :

ديگرخواهران و برادران مهربان و نازنينم

تقديم به :

همسر مهربا نسيم

تقديم به :

هيات محترم قضات

باتشکراز:

راهنمایی و همکاری کارشناسان و پرسنل آزمایشگاههای

بیما رستانهای امیرا علم و میرزا کوچک خان

بخصوص سرکار خانم برقی و سرکار خانم سلطانی .

با تشکر از همکاری دوستان عزیزم که بی شک اگر کمک آنان نمی‌بود

نوشتن این پایان نامه مقدور نبود.

سرکار خانم دکتر نرگس یاسا

سرکار خانم دکتر عطیه عظیمی پور

" " " پریسا پاکباز

" " " گاهنگان ورهرا م

" " " معزز جلیلیان

" " " فتحیه عبدشاه

" " " سیما صدرای

" " " مرضیه نعمت صابری

وسرکار خانم فریده فرزامی

" " " فیروزه جلالی پور

وخواهر عزیزم فریده

و بایادی از بیماران عزیز ورنجدیده که در این تحقیق از آنها کمک گرفته شد.

" فهرست مطالب " "

صفحه	عنوان
	فصل اول
۱	مقدمه:
	الف- ساختمان شیمیایی HCG
۳	۱- کلیات
۷	۲- نقش گروه کربوهیدرات
۸	۳- باندهای دی سولفید
	ب- مکانیزم سنتز HCG
۹	۱- فرضیه پرومورمون
۱۰	۲- زنجیره α بزرگ
۱۱	۳- سنتز جداگانه زنجیره‌های α و β
۱۲	۴- سنتز HCG
۱۴	۵- HCG داخل سلولی
۱۵	۶- نقش غشا * پلاسمایی
۱۵	ج- مکانیزم ترشح HCG
۱۹	د- تنظیم ترشح HCG
۱۹	۱- سنتز DNA و تولید HCG
	۲- دی بوتیریل AMP طقوی (dbcAMP) بوتیرات
۲۰	و مواد وابسته . .
۲۰	۳- ترشح HCG و LRH
۲۲	۴- انواع دیگر تنظیم HCG

	ه - تولید و ترشح HCG از بافت نشو بلاستیک و غیرنشو بلاستیک انسانی
۲۳	۱- تولید HCG از تومورهای غیر حاملگی در بدن
	۲- تولید HCG بوسیله تومورهای غیرترفو بلاستیک در محیط invitro
۲۴	
۲۵	۳ - تولید HCG بوسیله بافت های طبیعی
۲۶	۴ - تولید باکتریایی HCG
۲۷	۵ - فرضیه برای تولید غیرترفو بلاستیک HCG

فصل دوم :

۲۹	۱ - روش های اندازه گیری HCG
۳۵	۲ - استفاده کلینکی از تعیین مقدار HCG
۳۵	۱- سطح HCG در حاملگی طبیعی
۳۷	۲ - اندازه گیری HCG جهت تشخیص حاملگی
۳۷	۳ - اندازه گیری HCG در طول حاملگی به جهات دیگر
۳۸	۴ - کاهش HCG بعد از زایمان
۳۹	۵ - نقش اندازه گیری HCG- β در کنترل سقط خودبخودی
۴۰	۶ - تشخیص و درمان حاملگی خارج رحمی
	۷ - کاهش HCG بعد از سقط عمدی و سقط خودبخودی و حاملگی خارج رحمی
۴۲	
	۸ - تولید HCG, invitro توسط رویان انسانی و HCG اندازه گیری در پلاسمای مادر بعد از باروری خارج رحمی (IVF) و انتقال رویان (ET)
۴۵	

" فهرست مطالب "

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۴۶	۹ - ارتباط رشد تومور ترنوفوبلاست ناشی از حاملگی (GTN, HCG)
۴۷	(i) GTN خوش خیم
۵۱	(ii) GTN بدخیم
۵۴	(iii) متاستاز مرکزی
۵۴	۱۰ - HCG فاکتور رشد تومورهای غیر ترنوفوبلاستیک

فصل سوم

۵۵	- مختصری درباره هیپوفیز
۵۶	- گونادوتروپین ها و هورمونهای جنسی
۵۶	- سیکل تخمک گذاری
۵۸	- نازایی و سترونی
۵۸	- علل عدم تخمک گذاری
۶۰	- آژنزی مجرای مولر (سندرم میر - راکی تانسکی - کاسرها سر)
۶۱	- درمان عدم تخمک گذاری
۶۱	- تحریک تخمک گذاری با کلومیفن
۶۲	- استفاده گونادوتروپین ها برای تحریک تخمک گذاری
۶۳	- مصرف GnRH در تحریک تخمک گذاری
۶۴	- نقش فیزیولوژیک HCG
	فارماکوکنتیک :
۶۷	- جذب و دفع HCG
۶۷	- نیمه عمر پلاسمایی دارو

" فهرست مطالب "

صفحه

عنوان

فارماکولوژی HCG :

- ۶۸ - تهیه HCG و دوز آن
۶۸ - گونا دورتروپین جفتی برای تزریق
۶۹ - مصرف درمانی HCG
۶۹ - HCG در درمان نازایی
۷۰ - کریپتورکیدیسم و HCG

فصل چهارم :

- روش انجام آزمایش
۷۲ - انتخاب بیماران
۷۳ -A- گروه اول
۷۵ -B- گروه دوم
۷۶ -C- گروه سوم
۷۷ - تزریق
۷۷ - نمونه گیری

تکنیک آزمایش

- الف - تعیین مقدار HCG (a) مواد و وسایل مورد نیاز
۷۸ (b) روش اندازه گیری (c) محاسبه
ب - تعیین مقدار پروژسترون (a) مواد و وسایل مورد نیاز - روش
۸۱ اندازه گیری و محاسبه
ج - محاسبه نیمه عمر دارو در بدن
۸۲

" فهرست مطالب "

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>	<u>نتیجه</u>
	- کنترل کیفی	
۸۲	الف - کنترل HCG	
۸۵	ب - کنترل پروژسترون	
۸۵	فارماکوکینتیک HCG در گروه‌های مختلف	
۸۸	- تغییرات پروژسترون	
۹۳	- نیمه‌عمر HCG در داوطلبین و بیماران	
۹۹	- فارماکوکینتیک دوزهای مختلف HCG	
۱۰۰	- رابطه بین مدت زمان حذف دارو و نیمه عمر دارو در بدن	
۱۰۲	تفسیر	
۱۰۶	خلاصه و نتیجه	

فصل اول

مقدمه :

HCG هورمون کلیکو پروتئینی است که بصورت طبیعی و به میزان زیاد از جفت ترشح میشود. در سال ۱۹۲۷ Zondek و Ascheimin^۱ در یک گزارش بیان کردند که گونا دوتروپین ها عوامل خارج غددی هستند که بر عمل غددا اثر دارند. آنها منشاء گونا دوتروپین موجود در ارزن حامله را از ناحیه هیپوفیز قدامی میدانستند و آنرا پرولان نامیدند. پرولان A: محرک رشد فولیکول تخمدانی و پرولان B: که شروع کننده فاز ترشحی است. بر اساس مطالعات دودا نشمن ذکر شده اولین تست حاملگی کشف شد. تست برای این اساس بود که اگر هورمون در ارزن حامله وجود داشته پس از تزریق به موش خرگوش سبب پرخونی تخمدان، رشد فولیکول تخمدانی و تشکیل جسم زرد در این دو حیوان میگردد.

بتدریج متدهای دیگر اندازه گیری HCG کشف شد این متدها عبارت بودند از: اندازه گیری وزن رحم موش و وزن رحم خرگوش، اندازه گیری وزن پروستات خرگوش، میزان تخلیه اسید اسکوربیک از تخمدان خرگوش و اسپرم در قورباغه و نیز میزان تخمگذاری.

تکنیک های اندازه گیری فوق، مشکل و با حساسیت کم و غیر اختصاصی بود و بخصوص بین LH و HCG تمایز نمیدادند. در سال ۱۹۶۱ روش های ایمو-نولوژیک مورد استفاده قرار گرفتند. با کمک روش های حساس RIA و RRA - (Radio Immuno assay و Radio Reseptor assay)، میزان HCG ۶ تا ۷ روز پس از شروع حاملگی در خون مادر قابل اندازه گیری است. کمک دیگر روش های ایمونولوژیک که حساسیت کمتری دارند، معمولاً ۱۰ تا ۱۴ روز بعد از حاملگی HCG را میتوان تشخیص داد.

در ابتدای حاملگی سطح HCG سرم سریعاً افزایش میابد و در طول ۱/۷ روز تا ۲ روز میزان آن به دو برابر افزایش میابد. در سه ماه اول حاملگی