

فرآورده‌های جدید از آنالوگ‌های GnRH

دکتر محمد سیاح

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - گروه فارماکولوژی

چکیده

می‌روند. کاربرد آگونیست‌های GnRH همچنین در مواردی مثل اختلالات قاعدگی و افزایش و فعالیت اندروژن‌ها با موفقیت‌هایی همراه بوده است. از طرف دیگر آنتاگونیست‌های GnRH در درمان سرطان‌های وابسته به هورمون‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند، ضمن این که برخلاف آگونیست‌ها، آنتاگونیست‌های GnRH باعث تشدید ناگهانی بیماری (پدیده Flare - Up) در ابستدای درمان نمی‌شوند.

فیزیولوژی هورمون آزاد کننده گنادوتروپین‌ها

این هورمون که گاه هورمون آزادکننده LH نیز خوانده می‌شود در هیپوتالاموس تولید شده و با ترشح ضربانی خود رهاسازی

یکی از مهمترین سرمایه‌گذاری‌های دارویی در دو دهه اخیر در زمینه توسعه آنالوگ‌های هورمون آزاد کننده گنادوتروپین‌ها (GnRH یا LHRH) بوده است. دو عامل اصلی که باعث کاربرد موفقیت آمیز آنالوگ‌های GnRH شده کسارآیی بسیار زیاد و بالا بودن ضریب سلامت (Safety factor) این داروهاست. از طرف دیگر با قطع مصرف دارو، سیستم اندوکراین دوباره به حالت اولیه خود برمی‌گردد، یعنی اثرات فارماکولوژیک این آنالوگ‌ها برگشت پذیر است. این دسته دارویی امروزه بطور گسترده‌ای در کنترل بلوغ زودرس، تحریک اوولاسیون، اندومتریوز، سرطان پروستات، سرطان پستان، فیبروئیدهای رحمی و جراحی یا اندوسکوپی واژن بکار

گنادوتروپین‌ها (LH و FSH) را از سلول‌های گنادوتروف در هیپوفیز قدامی کنترل می‌کند.

جذب، متابولیسم و دفع

بیشتر تغییرات ساختمانی ذکر شده در بالا، باعث ایجاد ترکیباتی با هیدروفوبیسیتیه بیشتر می‌شود که نتیجه آن ایجاد ترکیبات پایدارتر از هورمون طبیعی و تمایل بیشتر برای گیرنده GnRH، مقاومت بیشتر در مقابل آنزیم‌های

ساختمان شیمیایی

GnRH یک پپتید ۱۰ اسید آمینه‌ای است که در تمام پستانداران وجود دارد. (جدول ۱)

LH-RH	Structure									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	pyro-Glu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly-NH ₂
Name	Substitutions			Routes						
	position 6		position 7	position 10						
Leuprorelin	D-Leu			NEt			SC; depot (IM or SC)			
Triptorelin	D-Trp						SC, depot (IM or SC)			
Deslorelin	D-Trp			NEt			SC			
Lulirelin	D-Trp		N-Me-Leu	NEt			SC			
Buserelin	D-Ser(tBu)			NEt			IN, SC, depot (SC)			
Goserelin	D-Ser(tBu)			aza-Gly			Depot (SC)			
Histrelin	D-His(Bzl)			NEt			SC			
Nafarelin	D-Nal(2)						IN			
Metarelin	D-Me-Trp(2)			NEt			Depot			

Abbreviations: IM = intramuscular; IN = intranasal; SC = subcutaneous.

The abbreviations of the amino acids are in accord with the recommendations of the IUPAC-IUB JCBN. In addition: LH-RH, luteinizing hormone-releasing hormone; Az-Gly = AZA-Glycine; Nal(2) = 3-(2-naphthyl)alanine; Bu' = o-tert butyl; Etyl'imide, -NH-CH₂-CH₃.

جدول ۲: ساختمان شیمیایی GnRH و اگونست‌های آن

تجزیه کننده و اتصال قوی تر به پروتئین‌های پلازما و بافت‌های بدن که نتیجه آن کاهش سرعت دفع کلیوی و افزایش نیمه عمر دارو خواهد بود. GnRH طبیعی به روش‌های داخل وریدی و زیر جلدی تزریق می‌شود. اگونست‌های GnRH از راه‌های زیر جلدی، داخل عضلانی و یا اسپری بینی تجویز می‌شوند نیمه عمر GnRH طبیعی در تزریق داخل وریدی ۴ دقیقه است و اگونست‌های GnRH که زیر جلدی یا داخل بینی تجویز می‌شوند ۲ ساعت نیمه عمر دارند. هورمون و آنالوگ‌های آن در هیپوتالاموس و هیپوفیز تجزیه می‌شوند. (۳)

آنالوگ‌های GnRH همه بطور صنعتی ساخته شده‌اند. دو تغییر عمده در ساختمان GnRH طبیعی منجر به سنتز اگونست‌های GnRH شده است: ۱- جایگزینی اسید آمینه شماره ۱۰ (گلیسین) هورمون طبیعی با یک گروه اتیل امید ۲- جایگزینی اسید آمینه شماره ۶ (گلیسین) با اسید آمینه‌های راستگرد لیپوفیل تر مثل فنیل آلانین، لوسین و تریپتوفان. تغییر ساختمانی دیگر استفاده از اسید آمینه‌های کمپلکس مثل بوتیل سرین، بنزیل هیستیدین و نفتیل آلانین در موقعیت ۶، استخلاف آزاگلیسین در موقعیت ۱۰ و N-متیل لوسین در موقعیت ۷ می‌باشد. (جدول ۱)

99 در به تأخیر افتادن بلوغ در ایام نوجوانی برای تشخیص اینکه آیا این تأخیر طبیعی است و یا این که به علت کاهش ترشح گنادوتروپین هاست، میزان ترشح LH در پاسخ به تجویز GnRH اندازه گیری می شود. 66

فارماکودینامی

GnRH به گیرنده های خود در سلول های گنادوتروپ هیپوفیز متصل می شود. تجویز ضربانی و داخل وریدی GnRH (به کمک پمپ مخصوص) بصورت هر ۴ - ۱ ساعت یکبار، ترشح FSH و LH را تحریک می کند، در مقابل تجویز مداوم GnRH یا آگونیست های آن (با استفاده از فرمولاسیون های دپو) رهاسازی گنادوتروپین ها را مهار می کند که باعث کاهش خود تنظیمی (down regulation) گیرنده های هیپوفیزی GnRH، غیر حساس شدن (desensitization) سلول های گنادوتروف هیپوفیزی و کاهش گیرنده های گنادی LH و FSH می باشد. (۲) در تجویز مداوم دارو، در یک تا دو هفته اول به علت تحریک گیرنده GnRH، ترشح گنادوتروپین ها افزایش می یابد و یک فاز تحریکی خواهیم داشت که این مسئله در بعضی موارد مثل سرطان پروستات خطرناک است. در هنگام انتخاب دوز یک آگونیست GnRH باید به خاطر داشت که تا به حال هیچگونه عارضه جانبی ناشی از دوز بیش از میزان توصیه شده دارو گزارش نشده در حالیکه دوز ناکافی دارو باعث کاهش اثرات درمانی دارو در مهار هیپوفیز و گنادها خواهد شد.

توسعه سیستم های رهاسازی دارو

در اوایل این سالها بصورت تزریق روزانه زیر جلدی و یا داخل بینی بکار می رفت که بدلیل جذب ناکافی (در مصرف داخل بینی) و نامناسب بودن تزریق روزانه زیر جلدی، سیستم های رهاسازی طولانی اثر طراحی شد تا دوز کنترل شده ای از دارو از فرآورده آزاد شود. چندین آگونیست GnRH هم اکنون بصورت فرآورده های آهسته رهش (دپو) وجود دارند که حداقل برای ۴ هفته دارو از محل تجویز به داخل بدن وارد می شود. حتی سیستم های رهاسازی خیلی جدیدتری در حال بررسی است که با یک بار تزریق برای مدت ۲ تا ۳ ماه نیازی به تجویز دارو نخواهد بود که این فرآورده ها بزودی وارد بازار خواهند شد در این سیستم های رهاسازی، معمولاً آگونیست GnRH (به میزان ۶-۲ درصد) به کوپلیمرهای Leuprorelin و triptorelin یا به شکل میله ای مثل goserelin هستند و بصورت تزریق عضلانی یا زیر جلدی تجویز می شوند. (۱)

کاربردهای تشخیصی آگونیست های

GnRH

در به تأخیر افتادن بلوغ در ایام نوجوانی برای تشخیص اینکه آیا این تأخیر طبیعی است و یا این که به علت کاهش ترشح گنادوتروپین هاست میزان ترشح LH در پاسخ به تجویز GnRH اندازه گیری می شود. میزان LH سرم ۱۵، ۳۰، ۴۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق یک دوز ۱۰۰ میکروگرمی از GnRH بصورت زیرجلدی یا داخل وریدی،

اندازه‌گیری می‌شود.

کاربردهای درمانی اگونیست‌های GnRH

کاربردهای متعددی برای اگونیست‌های GnRH مورد بررسی قرار گرفته است. اگر چه بعضی از این کاربردها از جمله بعنوان ضد باروری در خانم‌ها و آقایان هنوز نویدبخش نیست. اما در موارد دیگر مثل بلوغ زودرس و القاء اولاسیون. اگونیست‌های GnRH در موفقیت درمانی نقش بسیار مهمی داشته‌اند. (جدول ۲)

99 در ناباوری جهت افزایش غلظت گنادوتروپین‌ها که به نوبه خود افزایش سنتز هورمون‌های جنسی، رشد و بلوغ فولیکول‌ها و اولاسیون را به دنبال خواهد داشت، با تجویز انسالوگ‌های GnRH بصورت ضربانی می‌توان به این هدف نایل آمد. 66

- Temporary modification of basic pathogenetic mechanisms
- Precocious puberty
- Ovulation induction
- Palliative management of benign disorders (short term treatment)
- Uterine leiomyoma
- Endometriosis
- Palliative management of cancer (long term treatment)
- Prostate cancer
- Premenopausal breast cancer
- Other applications
- Catamenial disorders
- Hyperandrogenism
- Menometrorrhagia

جدول ۲: کاربردهای بالینی اگونیست‌های GnRH

بلوغ زودرس

اگونیست‌های GnRH در مصرف مداوم و مزمین با مهار سنتز و آزاد شدن گنادوتروپین‌های هیپوفیزی باعث مهار سنتز استروئیدها از گنادها شده و در کودکان دچار بلوغ زودرس، علائم بلوغ را متوقف و سرعت رشد را کاهش می‌دهند.

پیک غلظتی ۱۵/۶ mlu/ml طبیعی بوده و نشان‌دهنده قریب الوقوع بودن بلوغ است و کاهش ترشح LH نشان‌دهنده وجود هیپوگنادیسم ناشی از کاهش ترشح گنادوتروپین‌هاست که ممکن است منشأ هیپوفیزی یا هیپوتالاموس داشته باشد. (۳)

القاء اوولاسیون

در ناباروری جهت افزایش غلظت گنادوتروپین‌ها که به نوبه خود افزایش سنتز هورمون‌های جنسی، رشد و بلوغ فولیکول‌ها و اوولاسیون را به دنبال خواهد داشت، با تجویز انالوگ‌های GnRH بصورت ضربانی می‌توان به این هدف نایل شد. برای این منظور اگونیست‌های GnRH یا به همراه خود GnRH و بصورت ضربانی تجویز می‌شوند و یا این که به همراه گنادوتروپین‌های دارویی مثل HMG و یا FSH خالص بکار می‌روند. در مورد اول انالوگ GnRH به مدت ۴ تا ۶ هفته تجویز می‌شود و تجویز خود GnRH بصورت ضربانی (به منظور القاء اوولاسیون) در طول ۱۲ ساعت بعد از آخرین تزریق انالوگ GnRH انجام می‌شود، که در این مورد فقط اگونیست‌های کوتاه اثر و زیر جلدی GnRH باید تجویز شوند و فرآورده‌های دپو نباید بکار روند. در مورد دوم، چندین رژیم درمانی مختلف وجود دارد در یکی از این روش‌ها که به روش دراز مدت معروف است تجویز انالوگ GnRH از اواسط فاز لوتئینی سیکل ماهانه شروع و تا اواسط سیکل بعدی ادامه یافته و سپس HCG به منظور القاء اوولاسیون تجویز می‌گردد.

در روش دیگر موسوم به روش کوتاه مدت، انالوگ GnRH به همراه HMG با هم از ابتدا تا اواسط سیکل ماهانه تجویز شده و سپس HCG مصرف می‌شود. در این روش انالوگ‌های GnRH باعث افزایش میزان گنادوتروپین‌های داخلی می‌شوند و با مصرف HMG یا FSH بطور همزمان مجموع غلظت گنادوتروپین‌ها در بدن افزایش می‌یابد در روش سوم (Ultra short)

انالوگ GnRH از اوایل فاز فولیکولی سیکل ماهانه و فقط به مدت ۲ روز تجویز می‌شود.

● مؤثر بودن آگونیست‌های GnRH در کنترل مرحله D سرطان پروستات کاملاً ثابت شده، بطوریکه استفاده از فرآورده‌های دپو زیر جلدی و داخل عضلانی، درمان طولانی مدت سرطان پروستات را بیش از پیش آسان کرده است. ۶۶

مکانیسم اثر درمانی انالوگ‌های GnRH در ترکیب با گنادوتروپین‌های دارویی، پیچیده بوده و هنوز کاملاً مشخص نیست. (۱)

فیبروئیدهای رحمی

اگونیست‌های GnRH در تجویز مزمن با ایجاد هیپواستروژنیسم شدید، سریعاً حجم فیبروئید رحمی را کاهش داده و بر رحم تأثیر می‌گذارند. اگر چه گزارشاتی مبنی بر مؤثر بودن انستاگونیست‌های GnRH و میفه پرستون در کاهش حجم فیبروئید رحمی وجود دارد ولی در حال حاضر تنها داروی مؤثر بر فیبروئیدهای رحمی که در کلینیک وجود دارد اگونیست‌های GnRH هستند.

اندومتریوز

اگونیست‌های GnRH در مصرف مداوم و مزمن با جلوگیری از آزاد شدن گنادوتروپین‌ها و در نتیجه مهار سنتز استروژن‌های تخمدان باعث آتروفی اندومتر می‌شوند. برای جلوگیری

از بروز عوارض جانبی ناشی از کاهش استروژن توسط اگونیست‌های GnRH (کاهش توده استخوانی، کاهش میل جنسی و گرگرفتگی) از نوراتیسترون و مدروکسی پروژسترون استات استفاده شده که با موفقیت عوارض جانبی مربوطه را برطرف نموده‌اند.

سرطان پروستات

مؤثر بودن اگونیست‌های GnRH در کنترل مرحله D^(۱) سرطان پروستات کاملاً ثابت شده است، بطوریکه استفاده از فرآورده‌های دپو زیرجلدی و داخل عضلانی درمان طولانی مدت سرطان پروستات را بیش از پیش آسان کرده است. نتیجه بالینی و اندوکرینی ناشی از مصرف اگونیست‌های GnRH شبیه جراحی و برداشتن بیضه‌ها است ولی در طول هفته اول و دوم درمان، افزایش ترشح گنادوتروپین‌ها موجب افزایش سنتز و ترشح اندروژن‌ها و بدتر شدن علائم و حجم تومور می‌شود. برای مقابله با این مشکل می‌توان در چند هفته اول مصرف اگونیست GnRH، از یک آنتی‌اندروژن مثل فلوتاماید نیز بطور همزمان استفاده نمود و یا می‌توان فلوتاماید و اگونیست GnRH را به همراه هم برای طولانی مدت تجویز نموده تا علاوه بر مهار سنتز اندروژن‌های بیضه‌ای از اثرات تحریمی اندروژن‌های تولید شده از آدرنال نیز بر تومور جلوگیری شود.

سرطان پستان

اگونیست‌های GnRH با کاستن غلظت

استروژن‌های تخمدانی تا حد برداشتن تخمدان‌ها، باعث کاهش رشد تومورهای پستانی وابسته به استروژن در سنین قبل از یائسگی می‌شوند، حتی بر تومورهای پستانی غیر وابسته به استروژن نیز تا حدی مؤثرند. (۱) از طرف دیگر گیرنده‌های GnRH را بر روی سلول‌های سرطانی پستان یافته‌اند و بنظر می‌رسد اگونیست‌های GnRH تا حدی از طریق مستقیم نیز بر رشد پستان‌ها تأثیر می‌گذارند. (۲)

✿ خونریزی‌های شدید و غیر فانکشنال رحم، معمولاً به علت اختلالات رحم مثل فیبروئید رحمی و یا اختلال در ترشح هورمون‌های تخمدان می‌باشد که آگونیست‌های GnRH می‌توانند بر روی این‌ها مؤثر باشند و هم اکنون تحت مطالعه هستند. ۶۶

گیرنده برای آنالوگ‌های GnRH در بافت‌های سرطانی دیگر مثل سلول‌های اپی تلیال تخمدان، اندومتر و پانکراس نیز یافت شده است. در مطالعات کشت سلول‌های سرطانی، اگونیست‌های GnRH بطور مستقیم باعث مهار رشد سلول‌های سرطانی شده‌اند. به همین دلیل معتقدند که یک سری مواد شبیه GnRH موضعی در بدن وجود دارند که رشد سلول‌ها را کنترل می‌کنند. (۲)

هیپراندرورژنیسم

هیپراندرورژنیسم خانم‌ها به علت افزایش

اندروژن‌های تخمدان و یا آدرنال می‌باشد. اگونئیست‌های GnRH، افزایش اندروژن‌های ناشی از تخمدان را کاملاً مهار می‌کنند بدون این که بر تولید اندروژن‌های آدرنال تأثیرگذار باشند. هیرسوتیسم (پرمویی) و اکنه در طول درمان با این ترکیبات بطور عمده‌ای بهبود می‌یابد، با این حال داروهای الترناتیو مثل سپیروترون و اسپیرونولاکتون برای درمان طولانی مدت مناسب‌ترند. اگونئیست‌های GnRH برای تشخیص بیماران دارای هیپراندریسم و این که منبع این اندروژن‌ها تخمدان است یا آدرنال، می‌توانند بکار روند.

منوراژی و متروراژی

خونریزی‌های شدید و غیر فانکشنال رحم، معمولاً بعزت اختلالات رحم مثل فیبروئید رحمی و یا اختلال در ترشح هورمون‌های تخمدان می‌باشد، که اگونئیست‌های GnRH می‌توانند بر روی این‌ها مؤثر باشند و هم اکنون تحت مطالعه هستند. (۱)

کاربردهای متفرقه اگونئیست‌های GnRH

این انالوگ‌ها در انافیلاکسی عود کننده، اختلالات شستوایی دوره‌ای، حملات دوره‌ای پورفیری حاد، صرع دوره قاعدگی و جلوگیری از خونریزی شدید قاعدگی در کسانی که پیوند کبد دریافت کرده‌اند با موفقیت بکار رفته است. (۱)

عوارض جانبی اگونئیست‌های GnRH

این انالوگ‌ها عارضه جانبی خاصی

ندارند ولی چون باعث کاهش سننتز و ترشح هورمون‌های جنسی می‌شوند علائمی شامل گرگرفتگی، کاهش توده استخوانی (در مصرف بیش از ۶ ماه) و آمنوره در خانم‌ها و ازواسپریمی و الیگواسپریمی در آقایان ایجاد می‌کنند که با قطع دارو، برطرف می‌شود.

آنتاگونئیست‌های GnRH

این ترکیبات برگیرنده GnRH عمل می‌کنند و باعث مهار سریع ریلیز گنادوتروپین‌ها و هورمون‌های جنسی می‌شوند، در حالیکه اگونئیست‌های GnRH برای مهار ریلیز گنادوتروپین‌ها و استروئیدهای جنسی به چند هفته وقت نیاز دارند. این اثر مهارکنندگی با استفاده از تک دوز از یک آنتاگونئیست قوی GnRH براحتی امکان‌پذیر خواهد بود. در طی تجویز اگونئیست GnRH یک افزایش موقتی در ریلیز گنادوتروپین‌ها و هورمون‌های جنسی خواهیم داشت که قبل از اثر مهارتی این ترکیبات ظاهر می‌شود و باعث تشدید بیماری می‌گردد در حالیکه آنتاگونئیست‌ها فوراً اثر مهارتی خود را نشان می‌دهند و فاز تشدید بیماری را نخواهیم داشت که این در درمان سرطان‌ها خیلی مهم است. آنتاگونئیست‌های جدید GnRH با تغییر در موقعیت اسید آمینه‌های شماره ۱، ۲، ۳، ۶، ۱۰ و دیگر موقعیت‌ها بر روی مولکول GnRH بوجود آمده‌اند. قرار دادن D آرژینین در موقعیت ۶، فعالیت آنتاگونئیستی را افزایش می‌دهد اما در عین حال این تغییر و تغییرات دیگر در موقعیت ۶، باعث تحریک ریلیز

هیستامین و در نتیجه ادم و سایر واکنش‌های انافیلاکتوئید می‌شود. برای حذف این اثر انتاگونیست‌های جدید GnRH دارای یک -D Ureidoalkylamino acid مثل D-سیترولین یا D-هموسیترولین در موقعیت ۶ هستند. در مطالعات انجام گرفته بر روی حیوانات آزمایشگاهی قوی‌ترین انتاگونیست‌ها SB-29، SB-30، SB-75، SB-88 بوده‌اند که با دوز ۲-۱/۵ میلی‌گرم باعث مهار کامل اوولاسیون در موش صحرایی (rat) شده‌اند، بدون این که ادم ایجاد کنند. هم‌اکنون این انتاگونیست‌ها در حال گذراندن مطالعات بالینی فاز ۱ هستند و بررسی‌های انجام شده نشان داده که اثرات مهاری رضایت بخش بر سرطان‌های پروستات، پانکراس و پستان داشته‌اند بدون این که اثرات جانبی ادم زایی نسل قبلی این انتاگونیست‌ها را داشته باشند.

طراحی دسته جدیدی از داروهای ضد سرطان با استفاده از آنالوگ‌های GnRH

دسته جدیدی از داروهای ضد سرطان در حال شکل‌گیری هستند که براساس حمل رادیکال‌های سایتوتوکسیک مثل ملفالان، کمپلکس‌های فلزی وابسته به سیس پلاتین و دیگر مواد شیمی درمانی بر روی آنالوگ‌های GnRH طراحی شده‌اند. آگونیست‌ها و انتاگونیست‌های GnRH با حمل مواد سایتوتوکسیک، آن‌ها را به بافت‌های سرطانی که دارای رسپتور GnRH هستند می‌رسانند. مزیت این دسته دارویی این است که علاوه بر این که اثر مهاری آگونیست‌ها یا انتاگونیست‌های GnRH بر بافت هدف اعمال می‌شود، در عین حال ماده شیمی درمانی نیز

بر بافت سرطانی اثر سایتوتوکسیک اعمال می‌کند. این داروها ممکن است به سلول‌های گنادوتروف هیپوفیز حمله کنند و آن‌ها را از بین ببرند، اما این مسئله برای بیماران سرطانی مهلك نیست چون در گذشته نیز که بیماران سرطانی هیپوفیزکتومی می‌شدند، این عمل باعث مرگ آن‌ها نمی‌شد. همچنین این داروها ممکن است به سلول‌های تیروتروپ و کورتیکوتروپ آسیب بزنند که می‌تواند این مسئله را با جایگزین درمانی تا حد زیادی برطرف نمود. این داروها بر روی سلول‌های سرطانی پستان و پروستات در انسان مطالعه شده‌اند و چون بطور اختصاصی بر روی رسپتور خود در غشاء سلول اثر می‌کنند، سمیت محیطی این داروها کاهش می‌یابد. این داروها هم‌اکنون تحت بررسی‌های اولیه اثر می‌کنند، سمیت محیطی این داروها کاهش می‌یابد. این داروها هم‌اکنون تحت بررسی‌های اولیه هستند. (۲)

پانویس:

۱- سرطان پروستات دارای مراحل A، B، C و D می‌باشد که در مرحله D، متاستاز بافت سرطانی به مناطق دوردست از پروستات رخ می‌دهد.

منابع:

1. Filicori, M. : Gonadotrophin - Releasing Hormone Agonists A Guide to Use and Selection. Drugs 4s (1) : 41 - 58, 1994.
2. Schally, A.V., Comaru - Schally, Am. & Hollander, V.: Hypothalamic and other peptide Hormones in : Holland, Jf., Frei III, E., Bast, Rc., Kufe, Dul., Morton, Dl., & weichselbaum, RR. (Edits). : cancer medicine 3th ed. lea & febiger, 817 - 840, 1993.
3. Kionoff, Dc. & Karam, H. : Hypothalamic & Pituitary Hormone. in : Katzung, BG. (edits). : Basic & Clinical Pharmacology 6th ed. Appleton & Longe, 569 - 570, 1995.