

مقایسه الگوی خونریزی و لکه‌بینی رحمی در مصرف کنندگان تیبولون و هورمون درمانی کلاسیک

مقاله پژوهشی

راضیه معصومی^۱، سعیده ضیایی^۲، سقراط فقیه‌زاده^۳

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۷/۲۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۱۰/۱۴

۱. کارشناس ارشد مامایی، دانشگاه تربیت مدرس تهران

۲. استاد گروه مامایی، دانشگاه تربیت مدرس تهران

۳. استاد گروه آمار زیستی، دانشگاه تربیت مدرس تهران

چکیده

زمینه و هدف: هورمون‌های استروئیدی در درمان عوارض یائسگی نقش مهمی دارند و امروزه ترکیبات جدیدی با اثرات حفاظتی بر روی اندومتر پیشنهاد می‌شوند. هدف از انجام این پژوهش مقایسه میزان خونریزی و لکه‌بینی ناشی از مصرف تیبولون و هورمون‌درمانی کلاسیک بود.

مواد و روش کار: این کارآزمایی بالینی بر روی ۱۵۰ زن یائسه در سه گروه درمانی انجام گرفت. هر گروه به مدت شش ماه یکی از سه رژیم دارویی تیبولون، هورمون‌درمانی کلاسیک و مکمل کلسیم (گروه کنترل) را دریافت نمودند. تعداد دفعات و مدت خونریزی و لکه‌بینی رحمی در پایان سه ماهه اول و دوم درمان در هر سه گروه ثبت گردید.

یافته‌ها: آزمون ویلکاکسون اختلاف معناداری بین دو گروه تیبولون و کلسیم از نظر متغیرهای فوق در دو مقطع زمانی مذکور نشان نداد؛ اما در گروه هورمون‌درمانی مدت لکه‌بینی در سه ماهه دوم نسبت به اول کاهش معناداری ($p=0/04$) داشت. آزمون کروسکال‌والیس بیانگر اختلاف معنادار کلیه متغیرها طی سه ماهه اول بود و آزمون من‌ویتنی که برای تعیین اختلاف میان گروه‌ها استفاده شد، نشان داد میانگین تعداد دفعات ($p=0/03$) و مدت لکه‌بینی ($p=0/008$) در گروه هورمون‌درمانی نسبت به تیبولون و نیز میانگین تعداد دفعات ($p=0/02$) و مدت خونریزی ($p=0/003$) در گروه هورمون‌درمانی نسبت به کلسیم بیشتر بود. هم‌چنین میانگین مدت لکه‌بینی در گروه تیبولون بیشتر ($p=0/001$) و تعداد دفعات لکه‌بینی کمتر ($p=0/001$) از گروه کلسیم بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان‌دهنده کاهش تعداد دفعات و مدت زمان خونریزی و لکه‌بینی در گروه درمانی تیبولون در مقایسه با هورمون‌درمانی کلاسیک بود. [م ت ع پ ز، ۱۲ (۲): ۲۹-۳۵]

کلیدواژه‌ها: یائسگی، تیبولون، مکمل کلسیم، خونریزی، لکه‌بینی

مقدمه

یائسگی یکی از مراحل طبیعی زندگی زنان است که با ناپایداری وازوموتور، آتروفی دستگاه ادراری-تناسلی و... همراه است.^{۱،۲} محدوده سنی این رویداد فیزیولوژیک بین ۴۸-۵۵ سالگی است.^۳ با توجه به نقش ژنتیک، تغذیه و شرایط جغرافیایی سن بروز یائسگی در زنان ایرانی پایین‌تر و بین ۴۶-۵۳ سالگی می‌باشد.^۴ در این دوران، بروز علائم مرتبط با کمبود استروژن بر روی آرامش و کیفیت زندگی زنان تاثیر غیر قابل انکاری خواهد گذاشت؛ از این رو بهبود این علائم توسط هورمون‌های استروئیدی از دیرباز مورد توجه بوده است. نکته قابل توجه در این نوع روش درمانی ظهور فرضیاتی نظیر افزایش احتمال هیپرپلازی اندومتر، سرطان پستان و رحمی‌باشد که این مسئله منجر به محدودیت استفاده از آن گردیده است. از سویی خونریزی و لکه‌بینی رحمی نیز یکی از شایع‌ترین علل قطع روش‌های هورمون‌درمانی می‌باشد. به

اعتقاد Enzelsberger و Rymer بروز خونریزی و لکه‌بینی در اوایل مصرف هورمون‌درمانی بیشتر است،^{۵،۶} که این امر موجب توجه محققان به ترکیبات درمانی دیگر مانند تیبولون و تنظیم‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن شده است، منتهی اثرات درمانی این ترکیبات نیازمند ارزیابی‌های بیشتر می‌باشد.^۷ تیبولون از میان داروهای فوق، یک ترکیب اختصاصی بافتی است که از نظر ساختاری با پروژستین‌های ۱۹-نور تستوسترون مرتبط است. عملکرد این ترکیب در بدن به متابولیت‌های آن بستگی دارد و به علت اثرات انتخابی این دارو بر بافت‌های حساس به هورمون، تاثیرات مطلوبی در بهبود علائم یائسگی، بدون تحریک بافت پستان و اندومتر رحم دارد.^۸ از آنجایی که تیبولون بر روی پروفیل لیپید و هم‌چنین فشار خون، اثر سویی نداشته، خطر بروز ترومبوز وریدی نیز همراه با مصرف آن گزارش نشده است و هم‌چنین این دارو با مکانیسم انتخاب بافتی خود بر روی بافت‌های حساس به استروژن نظیر اندومتر، پستان‌ها و استخوان اثر حفاظتی دارد؛ بنابراین می‌توان آن را به عنوان گزینه مناسبی برای درمان علائم یائسگی مدنظر قرار داد.

به گفته Reed و همکاران در بررسی اثرات استروژنی انتخاب بافتی این دارو، عمده‌ترین ترکیب هورمونی یافت شده در بافت اندومتر رحمی ایزومر ۴-Δ می‌باشد. این متابولیت اثرات پروژسترونی داشته و از طریق اتصال به گیرنده‌های پروژسترونی موجود در دیواره اندومتر رحم از خونریزی ممانعت می‌کند.^۹ در مطالعات بسیاری ایزومر ۴-Δ به عنوان متابولیت غالب تیبولون گزارش و از اثرات حفاظتی این ترکیب بر روی اندومتر از طریق آتروفی بافتی و کاهش میزان خونریزی رحمی در مقایسه با گروه کنترل حمایت شده است.^{۱۰-۱۵} در راستای مطالعات فوق و از آنجایی که تاکنون پژوهش بالینی بر روی مصرف این دارو در جامعه زنان ایرانی انجام نگرفته است، پژوهشگران این مطالعه بر آن شدند تا به بررسی مقایسه‌ای الگوی خونریزی و لکه‌بینی رحمی ناشی از مصرف تیبولون در زنان یائسه ایرانی بپردازند.

یائسگی یکی از مراحل طبیعی زندگی زنان است که با ناپایداری وازوموتور، آتروفی دستگاه ادراری-تناسلی و... همراه است.^{۱،۲} محدوده سنی این رویداد فیزیولوژیک بین ۴۸-۵۵ سالگی است.^۳ با توجه به نقش ژنتیک، تغذیه و شرایط جغرافیایی سن بروز یائسگی در زنان ایرانی پایین‌تر و بین ۴۶-۵۳ سالگی می‌باشد.^۴ در این دوران، بروز علائم مرتبط با کمبود استروژن بر روی آرامش و کیفیت زندگی زنان تاثیر غیر قابل انکاری خواهد گذاشت؛ از این رو بهبود این علائم توسط هورمون‌های استروئیدی از دیرباز مورد توجه بوده است. نکته قابل توجه در این نوع روش درمانی ظهور فرضیاتی نظیر افزایش احتمال هیپرپلازی اندومتر، سرطان پستان و رحمی‌باشد که این مسئله منجر به محدودیت استفاده از آن گردیده است. از سویی خونریزی و لکه‌بینی رحمی نیز یکی از شایع‌ترین علل قطع روش‌های هورمون‌درمانی می‌باشد. به اعتقاد Enzelsberger و Rymer بروز خونریزی و لکه‌بینی در اوایل مصرف هورمون‌درمانی بیشتر است،^{۵،۶} که این امر موجب توجه محققان به ترکیبات درمانی دیگر مانند تیبولون و تنظیم‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن شده است، منتهی اثرات درمانی این ترکیبات نیازمند ارزیابی‌های بیشتر می‌باشد.^۷ تیبولون از میان داروهای فوق، یک ترکیب اختصاصی بافتی است که از نظر ساختاری با پروژستین‌های ۱۹-نور تستوسترون مرتبط است. عملکرد این ترکیب در بدن به متابولیت‌های آن بستگی دارد و به علت اثرات انتخابی این

روش کار

این پژوهش یک کارآزمایی بالینی بود که بر روی زنان یائسه مراجعه کننده به درمانگاه‌های زنان واقع در پلی کلینیک‌های شهید حیدری، ابوریحان، بیمارستان فجر، بیمارستان بوعلی و نیز یک مطب خصوصی در شهر تهران انجام شد. حجم نمونه مورد نیاز برای انجام این پژوهش بر اساس مطالعات مشابه و با سطح اطمینان ۹۵ درصد ($\alpha=0/05$)، توان آزمون ۹۰ درصد ($\beta=0/1$) و احتمال ریزش ۱۰ درصد برای هر گروه ۵۰ نفر تخمین زده شد. از این رو، جامعه پژوهشی این مطالعه را ۱۵۰ زن یائسه که حداقل یک سال از آخرین قاعدگی آنها گذشته و یا استرادیول خون آنها کمتر از 35pg/ml بود، تشکیل دادند.^۲ معیارهای ورود به این مطالعه شامل طبیعی بودن روند یائسگی، عدم مصرف الکل و سیگار، عدم ابتلا به بیماری‌های کبدی فعال، کلیوی، قلبی-عروقی، مشکلات تیروئید، دیابت، هموفیلی، پوکی استخوان، بیماری‌های التهابی حاد و مزمن، بیماری‌های ترومبوآمبولیک یا عروق مغزی بود. درمان جایگزین هورمونی طی سه ماه اخیر، درمان با داروهایی نظیر ریفامپین‌ها (ریفابوتین، ریفامپین)، داروهای ضد صرع (کاربامازپین، فنی توئین، فنوباریتال و پرمیدون)، باربیتورات‌ها (آموباریتال)، وارفارین، هپارین، آسپرین، داروهای خوراکی کاهنده قند خون، داروهای روان درمانی، شیمی درمانی، مولتی‌ویتامین روزانه، سابقه هرگونه بدخیمی یا پیش بدخیمی در معاینه فیزیکی و ژنیکولوژیکی، هر نوع بیماری خوش خیم مانند میوم، پولیپ، هیپرپلازی آندومتر و وجود خونریزی واژینال با علل ناشناخته نیز به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

پس از تایید تاریخچه، تست‌های آزمایشگاهی بیوشیمی خون و سونوگرافی رحم و ضمامن جهت انتخاب واحدهای مورد پژوهش درخواست گردید. در صورت نرمال بودن نتایج آزمایشات، پژوهشگر توضیحات لازم را در زمینه نحوه انجام مطالعه برای افراد منتخب ارائه نموده و سپس با تکمیل فرم رضایت‌نامه و براساس جدول اعداد تصادفی، این افراد به صورت تصادفی به سه گروه ۵۰ نفری تقسیم شدند. پس از تعیین گروه‌ها به صورت تصادفی، واحدهای تحت پژوهش به مدت شش ماه تحت درمان با یکی از سه رژیم درمانی قرص تیبولون $2/5$ میلی گرم به همراه مکمل کلسیم روزانه (گروه اول)، قرص استروژن کونژوگه $0/625$ میلی گرم همراه با قرص مدرکسی پروژسترون استات $2/5$ میلی گرم به همراه مکمل کلسیم روزانه (گروه دوم) و مکمل کلسیم 500 میلی گرم روزانه (گروه سوم) قرار گرفتند. لازم به ذکر است که از گروه مکمل کلسیم به عنوان گروه شاهد در این مطالعه استفاده گردید. ابزار گردآوری اطلاعات در این پژوهش شامل پرسشنامه اطلاعات عمومی و فرم بررسی وضعیت خونریزی و لکه‌بینی رحمی بود. هدف از تکمیل پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک، تعیین متغیرهای زمینه‌ای و بررسی همسان بودن گروه‌های مورد مطالعه بود. فرم بررسی وضعیت خونریزی و لکه‌بینی رحمی نیز ابزار دیگری برای جمع آوری داده‌ها در این بررسی بود که یک مقیاس خودساخته توسط پژوهشگران این مطالعه است که با بررسی مطالعات خارجی مشابه طراحی و استفاده شد.^{۱۶-۱۹} پس از طراحی این مقیاس، روایی و پایایی آن مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت.

روایی محتوایی ابزار با استفاده از روش کیفی سنجیده شد؛ برای این منظور از نظرات ۱۰ نفر از متخصصان و اساتید مربوطه استفاده گردید و سؤالات مقیاس به اتفاق آرا صاحب نظران تایید گردید. پایایی ابزار مذکور نیز با استفاده از روش آزمون-بازآزمون مورد بررسی قرار گرفت؛ بدین صورت که فرم مورد نظر توسط ۱۰ نفر از زنان دارای مشخصات واحد پژوهشی طی دو نوبت و به فاصله سه هفته در طی سه ماهه اول درمان تکمیل گردید و سپس پایایی نمرات هر دو نوبت با آزمون ضریب همبستگی محاسبه شد. نتایج حاصل از ضریب همبستگی اسپیرمن نشان دهنده پایایی قوی سؤالات مقیاس مورد نظر بود ($r=0/99$ ، $p<0/001$). در این پژوهش خونریزی رحمی به آن مقدار از خونریزی اطلاق گردید که وقوع آن منجر به استفاده از نوار بهداشتی یا تامپون می‌شد. مدت خونریزی و تعداد دفعات خونریزی نیز به ترتیب تعداد روزهای وقوع خونریزی و تعداد دفعات خونریزی در نظر گرفته شد. هم‌چنین متغیر لکه‌بینی نیز آن مقدار از خونریزی در نظر گرفته شد که وقوع آن به استفاده از نوار بهداشتی یا تامپون نیاز نداشت و مدت لکه‌بینی و تعداد دفعات لکه‌بینی نیز به ترتیب تعداد روزهای وقوع لکه-بینی و تعداد روزهای متوالی وقوع لکه‌بینی در نظر گرفته شد.^{۲۰،۲۱}

در این مطالعه، مدت و تعداد دفعات خونریزی رحمی و نیز مدت و تعداد دفعات لکه‌بینی رحمی پس از سه و شش ماه از مصرف هر سه رژیم درمانی از طریق مصاحبه حضوری و یا تلفنی برای کلیه واحدهای مورد بررسی در فرم مذکور ثبت گردید. داده‌های حاصل از تکمیل این فرم از طریق نرم افزار آماری SPSS-16 مورد آنالیز قرار گرفت و نتایج قبل و بعد از درمان در هر گروه و نیز در بین سه گروه مقایسه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

نتایج حاصل از داده‌های گردآوری شده در این پژوهش نشان داد میانگین سن، سن منارک و سن یائسگی واحدهای مورد مطالعه در گروه تیبولون $51/5$ ، $12/6$ و 49 سال، در گروه هورمون درمانی به ترتیب $51/3$ ، $13/2$ ، $48/5$ سال و در گروه شاهد نیز $52/4$ ، $13/5$ و $48/6$ سال بود. میانگین تعداد سال‌های باروری و شاخص توده بدنی نیز در سه گروه تحت مطالعه به ترتیب شامل $36/4$ سال و $28/3$ در گروه تیبولون، $35/2$ ، $29/2$ در گروه هورمون درمانی و $35/1$ ، $28/7$ در گروه شاهد بود (جدول ۱). سطح تحصیلات ابتدایی، خانه‌داری، وضعیت اقتصادی-اجتماعی متوسط و سابقه سه بارداری نیز متغیرهایی با بیشترین فراوانی در هر سه گروه بودند (جدول ۲). جهت بررسی همسان بودن متغیرهای فوق از آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه استفاده گردید که نتایج نشان داد سه گروه از نظر سن ($p=0/32$)، سن منارک ($p=0/06$)، سن یائسگی ($p=0/67$)، تعداد سال‌های باروری ($p=0/14$) و شاخص توده بدنی ($p=0/40$) با یکدیگر اختلاف معناداری نداشتند. سطح تحصیلات ($p=0/49$)، وضعیت شغلی ($p=0/48$) و وضعیت اقتصادی-اجتماعی ($p=0/64$) نیز از طریق آزمون آماری فیشر مقایسه شد و نتایج تفاوت آماری معناداری نشان ندادند. تعداد بارداری نیز که توسط آزمون آماری χ^2 مورد بررسی قرار گرفت در سه گروه اختلاف معناداری نداشت ($p=0/75$). تعداد دفعات خونریزی و لکه‌بینی و مدت خونریزی و لکه‌بینی طی سه ماهه

نتایج آزمون ویلکاکسون در گروه شاهد نیز نشان دهنده عدم اختلاف آماری معنادار در کلیه متغیرهای تعداد دفعات خونریزی ($p=0/18$) و لکه‌بینی ($p=0/65$) و نیز مدت خونریزی ($p=0/1$) و لکه‌بینی ($p=0/1$) در دو مقطع زمانی مورد نظر بود. مقایسه بین گروهی متغیرهای مذکور طی سه ماهه اول توسط آزمون آماری کروسکال‌والیس اختلاف آماری معناداری را نشان داد (جدول ۳) اما این متغیرها طی سه ماهه دوم درمان بین سه گروه اختلاف معناداری نداشتند (جدول ۴). جهت بررسی اختلاف آماری موجود میان گروه‌ها در طی سه ماهه اول درمان از آزمون آماری من‌ویتنی استفاده گردید.

اول و دوم در هر یک از گروه‌ها و سپس به صورت مقایسه بین سه گروه مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از آزمون آماری ویلکاکسون در مقایسه سه ماهه اول و دوم درمان با تیبولون نشان داد تعداد دفعات خونریزی ($p=0/74$) و لکه‌بینی ($p=0/09$) و نیز مدت خونریزی ($p=0/86$) و لکه‌بینی ($p=0/59$) با یکدیگر اختلاف معناداری نداشتند. در گروه هورمون‌درمانی سه متغیر تعداد دفعات خونریزی ($p=0/12$)، تعداد دفعات لکه‌بینی ($p=0/20$) و نیز مدت خونریزی ($p=0/07$) طی سه ماهه اول و دوم درمان با یکدیگر اختلاف معناداری نداشته اما نتایج حاصل از آزمون فوق در زمینه مدت لکه‌بینی نشان دهنده کاهش معنادار ($p=0/04$) این متغیر در طی سه ماهه دوم درمان نسبت به سه ماهه اول بود.

جدول ۱: همسانی متغیرهای سن، سن منارک، سن یائسگی، تعداد سالهای باروری و شاخص توده بدنی در سه گروه مورد مطالعه

متغیر	سن	سن منارک	سن یائسگی	تعداد سالهای باروری	شاخص توده بدنی	گروه
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Tibolone	51/50±3/10	12/58±2/77	49±2/92	36/40±3/79	28/26±3/53	
HRT	51/32±4/07	13/24±1/53	48/46±2/90	35/22±3/47	29/20±3/39	
Ca/D	52/40±4/18	13/50±1/46	48/58±3/74	35/08±3/78	28/70±3/74	
p-Value	0/32	0/06	0/67	0/14	0/40	

جدول ۲: همسانی متغیرهای تمصیلات، وضعیت شغلی، وضعیت اقتصادی-اجتماعی و تعداد بارداری در سه گروه مورد

متغیر	تحصیلات (ابتدایی)	وضعیت شغلی (خانه‌دار)	وضعیت اقتصادی-اجتماعی (متوسط)	تعداد بارداری (سه بار)	گروه
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
Tibolone	28 (56%)	43 (86%)	39 (78%)	15 (30%)	
HRT	22 (44%)	44 (88%)	42 (84%)	17 (34%)	
Ca/D	26 (52%)	45 (90%)	38 (76%)	15 (30%)	
p-Value	0/49	0/48	0/64	0/75	

جدول ۳: میانگین وضعیت خونریزی و لکه‌بینی سه ماه اول در سه گروه مورد مطالعه

متغیر	تعداد دفعات خونریزی	مدت زمان خونریزی	تعداد دفعات لکه‌بینی	مدت زمان لکه‌بینی	گروه
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Tibolone	0/14±0/45	0/46±1/50	0/20±0/80	0/42±1/50	
HRT	0/66±1/37	0/86±1/80	0/74±1/27	1/46±2/87	
Ca/D	0/24±1/30	0/18±1/27	0/22±1/29	0/28±1/44	
p-Value	0/03	0/01	0/01	0/01	

جدول ۴: میانگین وضعیت خونریزی و لکه‌بینی سه ماه دوم در سه گروه مورد مطالعه

متغیر	تعداد دفعات خونریزی	مدت زمان خونریزی	تعداد دفعات لکه‌بینی	مدت زمان لکه‌بینی	گروه
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Tibolone	0/12±0/38	0/48±1/65	0/46±1/21	0/58±1/54	
HRT	0/28±1/05	0/28±1/05	0/46±1/32	0/46±1/50	
Ca/D	0/18±1/27	0/18±1/27	0/24±1/33	0/28±1/44	
p-Value	2/78	0/32	0/16	0/23	

لکه‌بینی دارای اختلاف معنادار بودند. مقایسه بین هر دو گروه نشان داد میانگین تعداد دفعات خونریزی در گروه هورمون درمانی در مقایسه با شاهد بیشتر بود. میانگین تعداد دفعات لکه‌بینی نیز در گروه هورمون درمانی و گروه شاهد نسبت به گروه تیبولون بیشتر بود. میانگین مدت خونریزی در گروه هورمون درمانی در مقایسه با شاهد بیشتر بود. همچنین میانگین مدت لکه‌بینی نیز در گروه هورمون درمانی در مقایسه با تیبولون بیشتر بود اما میانگین این متغیر در گروه درمانی تیبولون نسبت به گروه شاهد کمتر بود.

با توجه به نتایج حاصل، در این پژوهش مصرف تیبولون در مقایسه با هورمون درمانی کلاسیک موجب کاهش تعداد دفعات خونریزی و لکه‌بینی و نیز کاهش مدت زمان خونریزی و لکه‌بینی گردید.

نتایج حاصل از مطالعه Langer و همکاران نشان دهنده بالاتر بودن میزان خونریزی و لکه‌بینی در گروه هورمون درمانی در مقایسه با گروه تیبولون ($p=0/02$) و دارونما ($p=0/01$) بود. همچنین مقایسه متغیرهای فوق در دو گروه درمانی تیبولون و دارونما نیز بیانگر بیشتر بودن خونریزی و لکه‌بینی در گروه مصرف کننده تیبولون در مقایسه با دارونما بود.^{۳۳} در توجه اختلافات مشاهده شده بین دو گروه هورمونی فوق با دارونما می‌توان گفت از آنجایی که دو مداخله استفاده از تیبولون و هورمون درمانی کلاسیک منجر به بروز تغییراتی در سطوح هورمونی خون می‌شوند، بنابراین ظهور دوره‌های خونریزی و لکه‌بینی در مقایسه با استفاده از دارونما که هیچ تغییر هورمونی در بدن ایجاد نمی‌کند، غیر قابل اجتناب است. علاوه بر اختلاف فوق، بین دو گروه تیبولون و هورمون درمانی نیز اختلاف آماری معناداری مشاهده شد که در توجه این اختلاف نیز می‌توان به انتخابی عمل کردن ترکیب تیبولون در بافت اندومتر اشاره نمود. اثرات بافتی تیبولون در رحم به فعالیت ایزومر ۴- Δ که یک متابولیت پروژسترونی است، وابسته است و نتیجه این واکنش آتروفیک شدن بافت اندومتر و کاهش میزان خونریزی و لکه‌بینی رحمی می‌باشد.^{۳۳} در مطالعه ما نیز میانگین تعداد دفعات و مدت زمان لکه‌بینی رحمی در گروه درمانی تیبولون در مقایسه با هورمون درمانی به طور معناداری کمتر بود. همچنین میانگین گزارش تعداد دفعات خونریزی و لکه‌بینی رحمی نیز در مصرف کننده‌گان تیبولون کمتر از هورمون درمانی بود که البته معنادار نبود. بنابراین نتایج حاصل از پژوهش ما با یافته‌های حاصل از مطالعه Langer سازگار است. نتایج مطالعه Christodoulakos و همکاران نشان داد که میزان خونریزی رحمی در گروه اتینیل استرادیول ۴۰/۱ درصد، در گروه مدروکسی پروژسترون ۲۲/۵ درصد، در گروه تیبولون ۲/۹ درصد و در گروه رالوکسیفن ۳/۲ درصد بود. آنچه که در این بررسی نیز به روشنی دیده شد، تفاوت معنادار ($p<0/05$) میان دو گروه هورمون درمانی و تیبولون از لحاظ میزان خونریزی رحمی می‌باشد.^{۳۳} در پژوهش ما نیز میانگین میزان بروز خونریزی و لکه‌بینی رحمی به دنبال مصرف تیبولون در مقایسه با هورمون درمانی کمتر بود و یافته‌های حاصل از مطالعه ما نتایج فوق را تایید می‌نماید.

Hammar و همکاران نیز به بررسی اثرات درمانی تیبولون و هورمون درمانی مداوم بر روی مشکلات ناشی از یائسگی و میزان خونریزی رحمی

نتایج این آزمون نشان داد میانگین تعداد دفعات لکه‌بینی نیز در گروه هورمون درمانی نسبت به تیبولون ($p=0/03$) بیشتر بود. اما میانگین این متغیر در گروه تیبولون نسبت به شاهد عدد کمتری ($p=0/01$) را نشان می‌داد (جدول ۳). میانگین تعداد دفعات خونریزی در گروه هورمون درمانی در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری ($p=0/02$) بیشتر بود (جدول ۳).

همچنین مدت خونریزی و لکه‌بینی رحمی نیز با استفاده از آزمون من‌ویتنی بین هر دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج این آزمون نشان داد میانگین مدت خونریزی در گروه هورمون درمانی بیشتر از گروه شاهد ($p=0/03$) بود. همچنین میانگین مدت لکه‌بینی نیز در گروه هورمون درمانی بیش از گروه تیبولون ($p=0/08$) و در گروه تیبولون بیش از گروه شاهد ($p=0/01$) مشاهده شد (جدول ۳). سایر نتایج حاصل از آزمون آماری من‌ویتنی نشان داد میانگین تعداد دفعات خونریزی در گروه هورمون درمانی بیشتر از گروه تیبولون ($p=0/06$) و در گروه تیبولون بیشتر از گروه شاهد ($p=0/49$) بود اما دو اختلاف موجود از نظر آماری معنادار نبود (جدول ۳). همچنین میانگین تعداد دفعات لکه‌بینی نیز در گروه هورمون درمانی بیش از گروه شاهد بود اما این اختلاف نیز در سطح معناداری نبود ($p=0/42$). میانگین مدت خونریزی نیز در گروه هورمون درمانی در طی سه ماهه اول بیشتر از تیبولون ($p=0/17$) و در گروه تیبولون بیشتر از گروه شاهد ($p=0/05$) مشاهده گردید که این دو اختلاف نیز از لحاظ آماری معنادار نبود. همچنین میانگین مدت لکه‌بینی نیز در گروه هورمون درمانی بیش از گروه شاهد بود ($p=0/26$) اما این اختلاف نیز در سطح معناداری قرار نداشت.

بحث

یافته‌های حاصل از مقایسه درون گروهی نشان داد میانگین تعداد دفعات خونریزی و لکه‌بینی و نیز میانگین مدت خونریزی و لکه‌بینی در طی سه ماه اول و سه ماه دوم درمان با تیبولون اختلاف معنادار نداشت بنابراین می‌توان گفت تداوم درمان با داروی تیبولون با ثابت ماندن وضعیت خونریزی و لکه‌بینی به دنبال درمان همراه بوده است. به عبارت دیگر با وجود این که تیبولون یک ترکیب هورمونی است مصرف و تداوم درمان با آن در واحدهای تحت پژوهش منجر به افزایش میزان خونریزی و لکه‌بینی رحمی نگردید. نتایج در گروه هورمون درمانی نشان داد میانگین تعداد دفعات خونریزی و لکه‌بینی و نیز مدت خونریزی در طی سه ماه اول و دوم اختلاف معناداری نداشت اما مدت زمان لکه‌بینی در طی سه ماهه دوم در مقایسه با سه ماهه اول کاهش یافت که این کاهش با استقرار محور هورمونی بیرون زاد در بدن با گذشت زمان قابل توجه می‌باشد. نتایج در گروه شاهد نیز نشان داد میانگین تعداد دفعات خونریزی و لکه‌بینی و نیز میانگین مدت خونریزی و لکه‌بینی در طی سه ماهه اول و سه ماهه دوم درمان با مکمل کلسیم اختلاف معنادار نداشت. از آنجایی که این دارو ترکیبی غیر هورمونی است، عدم اختلاف آماری معنادار در عوارض فوق مورد انتظار بود.

کلیه فاکتورهای فوق بین سه گروه در سه ماه اول و سه ماه دوم نیز مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج در سه ماه اول نشان داد سه گروه درمانی از نظر میانگین تعداد دفعات خونریزی و لکه‌بینی و نیز میانگین مدت خونریزی و

دسترسی به میزان دقیق بروز این عوارض را تحت تاثیر قرار داد، از این رو پیشنهاد می‌گردد مطالعات آتی با استفاده از سونوگرافی رحمی جهت بررسی میزان ضخامت آندومتر برای دستیابی به نتایج دقیق تر صورت گیرند.

با توجه به اینکه تیبولون دارای اثرات درمانی اثبات شده‌ای در درمان علائم یائسگی می‌باشد^۲ و از سویی براساس نتایج حاصل از پژوهش‌های انجام شده، دو عارضه شایع و جدی خونریزی و لکه‌بینی رحمی نیز به دنبال درمان با این ترکیب کمتر از هورمون درمانی گزارش گردیده است^{۱۵-۱۱} و این امر منجر به افزایش میزان رضایتمندی و تمایل به ادامه درمان از سوی زنان یائسه شده است؛ از این رو داروی تیبولون به عنوان یک گزینه جایگزین برای هورمون درمانی پیشنهاد می‌گردد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از ریاست محترم و کلیه پرسنل درمانگاه‌های زنان مراکز انجام نمونه‌گیری و نیز تمامی واحدهای مورد پژوهش که نقش بسیار مهمی در انجام این مطالعه داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- Hish Ch, Su T, Change Sh. Prevalence of and attitude toward urinary incontinence in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 100 (2): 171-174.
- Gulseren L, Kalafat D, Mandaci H, et al. Effect of tibolone on the quality of life, anxiety-depression levels and cognitive function in natural menopause: An observational follow-up study. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2005; 45(1): 71-3.
- Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility*. 7th ed. New york: Wolters Kluwer Company; 2005: 275-662.
- Ashrafi M, Kazemi-Ashtiani S, Eshrati B. [Menopausal age mean and influence variables on it in Tehran] *Persian. Kosar Med J* 2007; 12(5): 75-82.
- Enzelsberger H, Kurz Ch, Schatten CH. [Einer intravaginalen ostriol tablet tenapplikation bei frauen mit urgelnkontinezz] German [abstract]. *Obstet Gynecol* 1991; 51(9): 834-838.
- Rymer J, Fogelman I, Chapman MG. The incidence of vaginal bleeding with tibolone. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101(1): 53-56.
- Somunkiran A, Erel CT, Demirci F and Senturk ML. The effect of tibolone versus 17 beta-estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study. *Maturitas* 2007; 56(1): 61-8.
- Timmer CJ, Verheul HAM, Doorstam DP. Pharmacokinetics of tibolone in early and late postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(2): 101-106.
- Reed M, Kliisterboer H. Tibolone selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR). *Maturitas* 2004; 48 Suppl 1: S4-6.
- Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with tissue specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76(1-5): 231-8.
- Kenemans P, Speroff L. Tibolone: Clinical recommendation and practical guidelines a report of the

پرداختند. این پژوهش چند مرکزی، دو سوکور و تصادفی، نشان دهنده بالاتر بودن میزان خونریزی رحمی طی ۶ ماه اول در گروه ۱۷-بتا استرادیول و نورانیسترون (۵۸٪) در مقایسه با تیبولون (۳۴٪) بود ($p=0/001$) و در مابقی زمان درمان دو گروه از لحاظ میزان خونریزی رحمی اختلاف معناداری نداشتند.^{۲۴} نتایج حاصل از مطالعه Al-Azzawi و همکاران نشان داد که نمره خونریزی رحمی کل در گروه تحت درمان با هورمون درمانی جایگزینی در مقایسه با تیبولون بالاتر بود و این اختلاف نمره از لحاظ آماری معنادار بود ($p<0/05$)؛ اما مقایسه نمرات مدت زمان و تعداد دفعات خونریزی و لکه‌بینی دو گروه در فواصل زمانی مورد مطالعه اختلاف معناداری را نشان نداد.^{۲۱} نتایج حاصل از مطالعه ما نیز مشابه نتایج دو پژوهش فوق می‌باشد و میزان کمتر گزارشات ناشی از خونریزی و لکه‌بینی رحمی از سوی واحدهای مورد پژوهش در گروه درمانی تیبولون در مقایسه با هورمون درمانی موید یافته‌های مطالعات Hammar و Al-Azzawi می‌باشد.

یکی از محدودیت‌های این پژوهش بررسی میزان خونریزی و لکه‌بینی به صورت غیرعینی و بر اساس گزارشات واحدهای تحت مطالعه بود که

- International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51(1): 21-28.
- Liu JH. Therapeutic effects of progestin androgen and tibolone for menopausal Symptoms. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B: 88-92.
- Sator K, Sator MO, Sator PG, et al. Effects of tibolone on selections in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; 53(2): 166-170.
- Raobaikady B, Parsons M, Reed M. Lack of aromatisation of the 3-keto-4-ene metabolite of tibolone to an estrogenic derivative. *Steroids* 2006; 71(7):639-46.
- Skhatz F, Kuczynki E, Kloosterboer L. Tibolone exerts progestational inhibition of matrix metalloproteinase expression in human endometrial stromal cells. *Steroids* 2006; 71(9): 768-75.
- Shin SY, Min JA, Yoon BK, et al. The incidence and characteristics of uterine bleeding during postoperative GnRH agonist treatment combined with tibolone add-back therapy in endometriosis patients of reproductive age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133(1): 90-4.
- De Aloysio D, Altieri P, Penacchioni P, et al. Bleeding Patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT. *Maturitas* 1998; 29(3): 261-264.
- Lindenfeld E, Langer R. Bleeding patterns of the hormone replacement therapies in the postmenopausal estrogen and progestin interventions trial. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3): 853-863.
- Holst T, Lang E, Winker U and Keil D. Bleeding pattern in peri and postmenopausal women taking a continuous combined regimen of estradiol with norethistestosterone acetate or a conventional sequential regimen of conjugated equine estrogens with medrogestone. *Maturitas* 2002; 43(7): 265-276.
- Bachmann G, Korner P. Bleeding patterns associated with oral contraceptive use review of literature. *Contraception* 2007; 76(8): 182-189.

21. Al-Azzawi F, Frcog M, Mrcog M. Continues combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol* 1999; 2(6): 258-264.
22. Longer R, Landgren B, Rymer J. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxy progesterone acetate on the endometria and vaginal bleeding: result of OPAL study. *Obstet Gynecol* 2006; 195(5): 1320-27.
23. Christodoulakos G, Botsis D, lambrinouadaki I. A 5 year on the effect of hormone therapy, tibolone and raloxifene on vaginal bleeding and endometrial thickness. *Maturitas* 2006; 53(8): 413-423.
24. Hammar M, Christau S, Nothorst B. Tibolone reduced menopausal symptoms with less bleeding compared to continuous estrogen/progesterone. *Obstet Gynecol* 1999; 1(7): 96.

Comparison between uterine bleeding and spotting pattern in menopausal women using tibolone, HRT and calcium supplement

Raziyeh Masoumi¹, Saeedeh Ziaei², Soghrat Faghihzade³

Received: 16/Oct/2009

Accepted: 4/Jan/2010

Background: Steroid hormones play an important role in the treatment of menopausal complications; therefore, nowadays there are new drugs having protective effects on endometrium. The objective of this study was to compare the amount of uterine bleeding and spotting in patients who consume tibolone versus classic HRT.

Material and Methods: This clinical trial has done on 150 menopausal women divided in to three therapeutic groups. Each group took either of three regimens: tibolone, classical HRT and calcium supplement (control group) for six months. The number of the times and length of bleeding and spotting was recorded at the end of the first and second quarterly of treatment.

Results: Wilcoxon test did not reveal any meaningful differences between the two groups of tibolone and calcium group. In terms of above mentioned variables in the two mentioned periods. However, in the HRT group, spotting duration had decreased ($p=0.04$) in the second three months regarding the first quarter. Kruskal-Wallis test indicated a significant difference in all the variables during the first three months of treatment and Mann-Whitney U test, used to determine discrepancy between the involved groups. It has been shown that the average number of the times ($p=0.03$) and spotting duration ($p=0.008$) in the HRT group in comparison with tibolone, also the number of the times ($p=0.02$) and the length of bleeding ($p=0.003$) in the HRT group was more than that of calcium group. It also revealed that the average of the length of spotting in the tibolone was more ($p=0.001$) but less in terms of the number of times of spotting in calcium group ($p=0.001$).

Discussion: The findings of the study indicated decrease in the number of the times and the length of bleeding and spotting period in tibolone group in comparison with classical HRT. [ZJRMS, 12(2):29-35]

Keywords: Menopause, tibolone, calcium supplement, bleeding, spotting

1. MSC of midwifery, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
2. Professor of Midwifery, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
3. Professor of Biostatistics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.