

کد مقاله: ۱۵

عنوان مقاله: یائسگی

جامعه هدف: پزشکان متخصص داخلی، زنان و پزشکان عمومی

نویسنده: دکتر فردوس محرابیان^۱

اهداف آموزشی:

فراگیر در پایان مطالعه این خودآموز باید بتواند:

- علایم و نشانه‌های یائسگی را نام ببرد.
- شیوه برخورد با علائم یائسگی و بررسی زنان مبتلا را بیان کند.
- روشهای مختلف هورمون درمانی در زنان یائسه را بیان کند.
- معیارهای انتخاب هورمون درمانی در زنان یائسه را نام ببرد.
- عوارض هورمون درمانی و نحوه برخورد با موارد را بیان نماید.

مقدمه

یائسگی عبارت است از توقف همیشگی قاعدگیهای دوره‌ای، بعلت کاهش فعالیت هورمونی تخمدانها.

با افزایش سن و رکود فعالیت تخمدانها، زنان مستحمل دگرگونیهای جسمی، روانی و هورمونی می‌شوند. مقدار تأثیر افزایش سن و کاهش فعالیت تخمدانها بر این تغییرات سختی قابل تفکیک و تعیین است.

در چند دهه گذشته، فراوانی گروه جمعیت سالمندان بیش از جوانان شده است. امروز انتظار می‌رود که زنان نزدیک به یک سوم از عمر خود را پس از یائسگی سپری می‌کنند. از دیدگاه بهداشت و تندرستی همگانی، مشکلات و پیامدهای پس از یائسگی بسیار مهم است. بسیاری از دگرگونیهایی که با گذشت عمر در بدن زنان رخ می‌دهد ناشی از پدیده پیری است و ربط چندانی به کم‌کاری تخمدانها ندارد. از سوی دیگر پاره‌ای از تغییرات پس از یائسگی مثل گرگرفتگی و نازکی و خشکی مخاط مهبل مستقیماً با کم‌کاری تخمدانها رابطه دارد. چنین تغییراتی با تجویز و مصرف استروژن جایگزین شونده بهبود می‌یابد. نکته جالب توجه این است که بروز برخی از معضلات وابسته به افزایش سن، با دریافت استروژن به تعویق می‌افتد، مانند پوکی استخوان و بیماریهای قلب و رگها.

هر چند مصرف استروژن خطر ابتلا به بدخیمی آندومتر و احتمالاً پستان را افزایش می‌دهد، ولی چنین خطری در مقایسه با تأثیر محافظت کننده آن در برابر پوکی استخوان و بیماریهای قلب و عروق، ناچیز است.

سن یائسگی

سن میانگین آغاز یائسگی بین ۵۰ تا ۵۲ سالگی است. نیمی از زنان بین ۴۵ تا ۵۰ سالگی، یک چهارم آنها پیش از ۴۵ سالگی و یک چهارم آنها پس از ۵۰ سالگی یائسه می‌شوند. سن آغاز یائسگی تا حدودی متأثر از عوامل وراثتی می‌باشد.

پیامدهای گوناگون یائسگی

۷۵٪ زنان پیش از توقف چرخه‌های قاعدگی، شکایات چندی را ابراز می‌کنند. شکایات و نشانه‌های شایعی که در پی کاهش فولیکولهای تخمدانها و افت استروژن در دوران گذار به یائسگی و پس از یائسگی بروز می‌کنند موارد زیر را شامل می‌شوند.

۱- اختلالات قاعدگی. در دوران گذار به یائسگی در بیش از نیمی از زنان اختلالات قاعدگی وجود دارد. این اختلالات شامل عدم تخمک گذاری، کاهش باروری، نارسایی جسم‌زرد و افزایش سست استروژن به پروژسترون است. این افزایش سبب خونریزی نامنظم و گاه زیاد از مهبل می‌شود. البته لازم است خونریزی این دوره را از عوارض ناشی از بارداری و سرطان آندومتر افتراق و تمیز داد. با اینکه پس از ۴۰ سالگی، احتمال باروری و زایایی کاهش می‌یابد، علی‌رغم افزایش FSH، دوره‌های قاعدگی با تخمگذاری همراه است. بهمین دلیل در افرادی که با خونروی از مهبل و تأخیر در زمان قاعدگی مراجعه کرده‌اند و روش جلوگیری مطمئنی هم بکار بسته‌اند باید احتمال بارداری را در نظر داشت و برای آنان آزمون آبستنی درخواست کرد.

یکی از زمینه‌سازهای بدخیمی آندومتر هیپرپلازی بیچیده آن است که در دوران گذار و حوالی یائسگی شایع‌تر می‌شود. از سوی دیگر، مؤثرترین و بهترین راه بهبود پیش آگهی بدخیمی‌ها، کشف و تشخیص زودرس آنها است. بهمین دلیل، در مواردی لازم است خونروی از مهبل در زنان نزدیک به یائسگی دقیقاً پی‌گیری و بررسی شود تا اگر عوامل زمینه‌ساز بدخیمی وجود دارد زودتر کشف و شناسایی شوند (جدول ۱).

درمان. در صورتیکه بارداری و هیپرپلازی و بدخیمی در تشخیص افتراقی کنار گذاشته شد، درمان قاعدگیهای بدون تخمک‌گذاری و نارسایی جسم‌زرد بطور زیر درمان می‌شود.

^۱ گروه بیماریهای زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

جدول ۱. موارد لازم به پیگیری در زنان مبتلا به خونریزی در حوالی سن

یائسگی

- ۱) فاصله میان خونروی کنونی با خونروی پیشین کمتر از ۲۱ روز باشد.
- ۲) خونروی بیش از ۸ روز طول بکشد.
- ۳) پس از ۶ ماه بی‌قاعدگی روی دهد.
- ۴) حجم و مقدار آن زیاد باشد.
- ۵) نامنظم، غیرمترقبه و نامنتظره پیش آید.

۱- پروژسترون. در بیشتر موارد روزانه ده میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات خوراکی بمدت ۱۰ تا ۱۴ روز، خونروی از مهبل را متوقف می‌کند، بشرط آنکه ضایعات زهدان رد شده باشد و آندومتر نازک نباشد. با ادامه عدم تخمک‌گذاری، بازگشت خونروی محتمل است. از این رو باید همواره بیمار با پروژستین دوره‌ای درمان شود. بهمین منظور هر ماه ۱۰ تا ۱۴ روز و هر روز ده میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات خوراکی، برای بیمار تجویز می‌شود. برتریهای درمان دوره‌ای با پروژستین عبارت است از ایجاد خونروی ماهانه منظم و قابل پیش‌بینی، پیشگیری از دوره‌های طولانی قاعدگی که می‌تواند خونرویهایی حجیم، شدید و پیش‌بینی نشده را در پی داشته باشد، کاستن از احتمال وقوع هیپرپلازی آندومتر که ناشی از تحریک مداوم و بلامنزاع استروژن است.

۲- قرصهای ضد بارداری. اگر افزون بر درمان خونروی و اختلالات قاعدگی، پیشگیری از بارداری هم مد نظر باشد، می‌توان برای بیمار قرصهای ضد بارداری تجویز کرد. در این صورت هرگونه ترکیب خوراکی کم استروژن و یک مرحله‌ای، سودمند و مؤثر است. قرصهای یاد شده افزون بر جلوگیری از آستنیهایی ناخواسته قاعدگیهای ماهانه را تا حد زیادی تنظیم می‌کند. علائم و نشانه‌های کمبود ناشی از استروژن مثل گرگرفتگی را بهبود می‌بخشد و از بوکی استخوان پیشگیری می‌کند.

زنانی که هیچکدام از عوامل خطرزا برای قلب و عروق را ندارند، (پر فشاری خون، افزایش کلسترول پلاسما، استعمال دخانیات، پیشینه عوارض ترومبوتیک در عروق، سابقه بیماری و ضایعات عروق کرونر، مغز و چاقی مفرط) می‌توانند با آسودگی خاطر از قرصهای ضد بارداری که برایشان ضرر ندارد استفاده کنند.

۲- **گرگرفتگی و تعریق.** در ۶۵ تا ۷۶٪ از زنان دیده می‌شود. این علامت شکایتی ذهنی است که زن، ناگهان احساس گرمای شدید، گذرا و راجعه در سر، گردن، بخش بالایی سینه و پشت می‌کند. چنین احساسی می‌تواند سراسر بدن را فرا گیرد و پیش از بروز گرگرفتگی، تپش قلب و احساس فشار در داخل سر به فرد دست می‌دهد. زن ممکن است همراه با گرگرفتگی احساس ضعف و غش کند و دچار تهوع و سرگیجه شود. حمله گرگرفتگی با تعریق، احساس سرما و گاهی لرز پایان می‌یابد.

میانگین مدت زمان همه این رویدادها معمولاً ۳ دقیقه است ولی شاید از ۵ ثانیه تا ۶۰ دقیقه طول بکشد. گرگرفتگی بیشتر شب هنگام رخ می‌دهد و حتی شاید زن را از خواب بیدار کند. بدخواهی حاصل با ضعف حافظه همراه خواهد بود.

در اغلب زنان، حملات گرگرفتگی پیش از واپسین دوره قاعدگی پدیدار می‌شود و در دو سال نخست پس از یائسگی شیوع آن به حداکثر می‌رسد. برخلاف دیگر پیامدهای یائسگی که با گذشت زمان تشدید می‌شود، افزایش

سن، دفعات و شدت گرگرفتگی را کاهش می‌دهد. تشنگی و استرس، شمار و شدت حملات را می‌افزاید. گرما، هوای مرطوب، فضاهای بسته و بدون تهویه، نوشیدن قهوه و الکل و خوردن ادویه‌ها نیز زمینه را برای بروز گرگرفتگی فراهم می‌کند و شدت آنها را افزایش می‌دهند.

درمان. بهترین درمان برای گرگرفتگی، استروژن جایگزین شونده است. درمان با استروژن گرگرفتگی را سریعاً بهبود نمی‌بخشد. حملات تا ۲ هفته پس از آغاز درمان، کاهش نمی‌یابد. برای کاهش شمار حملات تا حد ممکن دست کم چهار هفته زمان لازم است. از اینرو، ارزیابی کفایت و کارایی مقدار تجویز شده به یک ماه وقت نیاز دارد. پس از یک ماه می‌توان در صورت لزوم مقدار استروژن را افزایش داد. مقدار دارو را باید کم و آهسته زیاد کرد و به حداکثر ۲/۵ میلی‌گرم استروژن کونژوگه در روز رساند. این مقدار برای رفع گرگرفتگی‌های پیوسته هم کافی است. پس از بهبود گرگرفتگی تدریجاً و در عرض چند ماه باید مقدار استروژن را کاهش داد و در سطحی که بتواند جلوی حملات را بگیرد نگاه داشت.

پروژستین‌ها برای زنانی تجویز می‌شود که مصرف استروژن در آنان ممنوع است. مدروکسی پروژسترون استات خوراکی بمقدار ۲۰ میلی‌گرم در روز گرگرفتگی را تا ۸۵٪ بهبود می‌بخشد و کاهش می‌دهد. این دارو مخاط آندومتر را نیز در برابر خطر بدخیمی محافظت می‌کند و از جذب و تحلیل استخوان پیشگیری می‌کند، اما باعث خونرویهایی نامنظم از مهبل می‌شود همچنین در برخی از زنان نفخ شکم، یبوست و حساسیت پستانی را بدنبال دارد. برای درمان گرگرفتگی می‌توان از دیومدروکسی پروژسترون استات تزریقی (درون ماهیچه‌ای) بمقدار ۱۵۰ میلی‌گرم هر سه هفته یکبار استفاده کرد. پروژستین‌ها نیز مانند استروژن‌ها ۲ هفته بعد از آغاز درمان، گرگرفتگی را کاهش می‌دهند که در این روند کاهش در عرض چهار هفته به حداکثر می‌رسد.

۳- **بوکی استخوان.** اختلالات ناشی از محرومیت طولانی مدت از استروژن مانند بوکی استخوان از پیامدهای یائسگی است. استخوان یافت فعال است که پیوسته در حال جذب، ساخت و شکل‌گیری می‌باشد. در هر دو جنس توده استخوان تا حدود ۳۵ سانگی در حال افزایش خواهد بود. زنان تا سن ۸۰ سالگی ۳۵٪ از توده استخوانهای متراکم و ۵۰٪ از توده استخوانهای اسفنجی خود را از دست می‌دهند. هم در مردان و هم در زنان، از سن ۴۰ سالگی به بعد سالانه ۳/۰٪ تا ۵/۰ درصد از توده استخوانهای متراکم کاهش می‌یابد اما در زنان از آغاز یائسگی تا ۸ تا ۱۰ سال پس از آن، افزون بر مقدار یاد شده، سالانه ۲ تا ۳ درصد دیگر هم از توده استخوانها از دست می‌رود. استخوانهای اسفنجی که از نظر سوخت و ساز از استخوانهای متراکم فعالترند، ۵ تا ۱۰ سال زودتر از آنها دچار تحلیل می‌شوند، از این رو از آغاز یائسگی تا ۵ تا ۸ سال پس از آن استخوانهای اسفنجی ۴ تا ۸٪ بیش از استخوانهای متراکم توده خود را از دست می‌دهند. کمبود استروژن بدون آنکه مقدار پاراتومورن خون را تغییر دهد حساسیت و واکنش بافت استخوان را نسبت به این هورمون افزایش می‌دهد از این رو استخوان تحت تأثیر پاراتورمون، کلسیم بیشتری آزاد می‌کند. افزایش کلسیم آزاد خون به نوبه خود، تراوش پاراتورمون را کاهش می‌دهد، در نتیجه ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به شکل فعال‌تر، یعنی ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D تبدیل نمی‌شود. جذب کلسیم از روده نیز کاهش می‌یابد. هر گاه جذب کلسیم از رود مختل شود کلسیم از استخوانها برداشته و آزاد می‌شود. از سوی دیگر کمبود

یاخته‌های آندوتلیال رامهار و سرکوب می‌کند و احتمال تشکیل آتروما را کاهش می‌دهد.

۲- تغییر در سوخت و ساز پروستاگلاندین‌ها: استروژن احتمالاً مقدار مادهٔ رگ‌گشای پروستاگلین را افزایش و میزان مادهٔ تنگ‌کننده ترومبوکسان را کاهش می‌دهد.

۳- رها سازی اکسید نیتریک: گیرنده‌های استروژن در سراسر رگها وجود دارد. از اینرو پیوند استروژن باگیرنده‌های آندوتلیال، رهایی اکسید نیتریک را بدنبال دارد.

۴- دخالت در تولید و رهایی آندوتلین: که رگها را تنگ و منقبض می‌کند.

ب) ساز و کارهای غیرمستقیم.

۱- تأثیر بر سوخت و ساز چربی و لیپوپروتئین‌ها: استروژن موجب افزایش کلسترول HDL و کاهش کلسترول LDL می‌شود.

۲- تأثیر بر سوخت و ساز انسولین و کربوهیدرات‌ها: استروژن موجب کاهش مقاومت یاخته‌ها در برابر انسولین، کم شدن مقدار انسولین، و کاهش حساسیت انسولین به گلوکز می‌شود.

۳- تأثیر بر یاخته‌ای صاف دیوارهٔ رگها و بافت هم‌بند.

۵- علائم روانی. مانند اضطراب، فشار روحی، افسردگی و تحریک‌پذیری. البته انتساب رابطه علت و معلول میان این علائم و افت استروژن بسیار دشوار است.

۶- نازکی و خشکی مخاط مهبل، پیشابراه و مثانه. که باعث نزدیکی

دردناک، خارش فرج و التهاب مثانه و پیشابراه می‌شود. چنان‌که پس از یائسگی که مقدار استروژن پلازما بسیار کاهش می‌یابد، سوزش، تکرر، فوریت در دفع و بی‌اختیاری ادراری ایجاد می‌شود. همچنین نازکی و اتروپی مخاطهای تناسلی بوجود می‌آید که سبب خارش و سوزش مهبل، نزدیکی دردناک و تراوش از مهبل می‌شود. پس از یائسگی شیوع عفونت‌های ادراری افزایش می‌یابد.

سهم کمبود استروژن و افزایش سن و میزان تأثیر هر یک در ایجاد بی‌اختیاری ادرار معین و مشخص نشده‌است، زیرا با افزایش سن بر شیوع بی‌اختیاری ادراری افزوده می‌شود.

در زنان یائسه با مصرف استروژن، pH، بستر میکروبی و ضخامت مخاط تریگون مثانه و پیشابراه بحالت پیش از یائسگی باز می‌گردد. شاید بتوان عفونت مجاری ادراری را با تجویز استروژن درمان کرد و حتی جلوی ابتلا به عفونت‌های ادراری را گرفت.

استروژن، نازکی و خشکی مخاط مهبل را بهبود می‌بخشد و حجم تراوشهای نرم‌کنندهٔ آن را می‌افزاید. باید به بیماران گفت که بازگشت کامل مخاط دستگاه ادراری تناسلی بحالت پیش از یائسگی ۶ تا ۱۲ ماه طول می‌کشد تا در صورتیکه پاسخ زودرسی به درمان مشاهده نشد ناامید نشوند. در صورت مصرف دارو از راه مهبل، استروژن به آسانی از مخاط نازک جذب می‌شود ولی با ضخیم‌تر شدن آن میزان جذب به آهستگی و در عرض ۳ تا ۴ ماه کاهش می‌یابد. مقادیر اندک استروژن نیز بدون جذب محسوس سراسری باعث افزایش ضخامت مخاط مهبل می‌شود. تا چند هفته هرشب یک سوم اپلیکاتور پماد استروژن تجویز می‌شود و سپس دوبار در هفته و هر بار یک سوم اپلیکاتور.

اصول هورمون درمانی

استروژن، مقدار کلسی‌تونین خون را کاهش می‌دهد. پس مقدار این هورمون در خون در پی افزایش سن و یائسگی کم می‌شود. کلسی‌تونین جذب و برداشت از استخوان را مهار می‌کند. کمبود استروژن خون، مستقیماً نیز جذب کلسیم راز روده می‌کاهد. استروژن همچنین بر گیرنده‌های ویژه‌ای که روی استئوبلاست‌ها قرار دارند اثر می‌کند و آنها را فعالتر می‌سازد و نیز شمار گیرنده‌های ویژهٔ ویتامین D بر روی این یاخته‌ها را افزایش می‌دهد و احتمالاً از همین راه، تأثیر ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D را بر استخوان تعدیل می‌کند. از سوی دیگر استروژن تولید برخی از سیتوکین‌های تحلیل برنده و جذب‌کننده استخوان (اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ۶) را تعدیل می‌نماید.

مصرف کلسیم کم و غذاهای پُر پروتئین و پُر فسفات کاهش تودهٔ استخوان را در زنان تسریع می‌کند. بهمین دلیل برای پیشگیری از پوکی استخوان، برقراری تعادل مثبت کلسیم ضروری است.

زنان سیگاری، خانه‌نشین و یا الکلیک و نیز زنانی که در روز دو فنجان یا بیشتر قهوه می‌نوشند، زودتر دچار تحلیل استخوان می‌شوند. برای پیشگیری از وقوع پوکی استخوان و درمان آن و نیز برای جلوگیری از شکستگی‌های ناشی از این بیماری، داروهای متعددی معرفی و توصیه شده است که فهرست وار عبارتند از:

- ۱- استروژن‌ها و تنظیم‌کننده‌های انتخابی گیرنده‌های استروژن مانند رالوکسین
- ۲- هورمونهای غیر استروژنی شامل پروژستین‌ها، کلسی‌تونین و تسولون
- ۳- داروهای غیر هورمونی شامل کلسیم، فلوتوراید، بیس فسفونات‌ها، ویتامین D و ادرار آورهای تیزیدی.

برای پیشگیری از پوکی استخوان می‌توان هورمون درمانی را در هر سنی آغاز کرد، بی‌آنکه مدت زمان سپری شده پس از یائسگی را در نظر گرفت. نقش و اثر پیشگیری‌کننده استروژن تا هنگامی برقرار است که مصرف هورمون ادامه یابد زیرا پس از توقف درمان، تحلیل تودهٔ استخوان دوباره آغاز می‌شود. استروژن خطر شکستگی ناشی از پوکی استخوان پس از یائسگی را تا ۵۰٪ می‌کاهد. در پژوهش‌های پیشین تصور بر این بود که استروژن به شرطی خطر شکستگی استخوانها را کاهش می‌دهد که در ۵ سال نخست پس از آغاز یائسگی تجویز و مصرف شود اما بررسیهای اخیر حاکی از این است که شکستگی استخوانها در زنانیکه هم‌اکنون و در هر سنی استروژن دریافت می‌کنند کمتر روی می‌دهد. پیشگیری از کاهش تودهٔ استخوانی ربطی به راه تجویز مصرف استروژن ندارد.

۴- اختلالات قلب و عروق. بیماریهای قلب و عروق علت اصلی مرگ زنان در کشورهای صنعتی است. بیش از ۵۰٪ درصد زنانی که به سنین پس از یائسگی رسیده‌اند بعلت بیماری قلب و عروق می‌میرند. میزان مرگ و میر زنان بعلت بیماریهای قلب و عروق دو برابر میزان آن بعلت بیماریهای بدخیم است. درمان با استروژن ۵۰٪ از میزان مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلب و عروق می‌کاهد. بنابراین زنان یائسه بویژه آنانی را که بیشتر در معرض ابتلا به بیماریهای قلب و عروق قرار دارند را باید تشویق کرد تا از آثار سودمند استروژن درمانی بهره‌مند شوند و بدین‌گونه مرگ و میر ناشی از این بیماریها را کاهش دهند. ساز و کارهای احتمالی که سبب می‌شوند هورمون درمانی زنان را در مقابل بیماریهای قلب و عروق محافظت کنند در زیر بحث می‌شوند.

الف) ساز و کارهای مستقیم.

۱- تأثیر بر یاخته‌های آندوتلیال: استروژن برداشت و جذب LDL از سوی

عوارض هورمون درمانی

الف) در چند هفته نخست، درمان با استروژن شاید موجب حساسیت پستانها، تهوع، سردرد و گرفتگی ساقی پا شود که ۶ تا ۸ هفته پس از درمان خودبخود بهبود می‌یابد. در صورت تداوم، باید نوع و یا میزان استروژن را تغییر داد. پروژسترون نیز ممکن است شکایات و علائمی مانند نشانگان پیش از قاعدگی را سبب شود. از جمله نفخ شکم، سردرد، تحریک پذیری و خونروی نامنظم از مهبل. این عوارض بیشتر در روش دوره‌ای پیش می‌آیند و با تغییر نوع و یا مقدار پروژسترون کاهش می‌یابند.

ب) خونروی از مهبل در ۸۰ تا ۹۰٪ زنان تحت هورمون درمانی دوره‌ای دیده می‌شود و معمولاً ۳ ماه پس از آغاز درمان، کاملاً منظم و قابل پیش‌بینی می‌شود و ۲ تا ۶ روز طول می‌کشد. در صورت بروز خونروی نامنظم، لازم است بیمار کاملاً و دقیقاً بررسی شود. پیش از کاوش و جستجو باید پرسشهای زیر را از بیمار جویا شد.

- ۱- آیا هورمونها را طبق برنامه تنظیم شده مصرف کرده‌است؟
- ۲- آیا داروهای دیگری مانند آنتی‌بیوتیک‌ها مصرف کرده‌است (از نظر تداخلات دارویی)؟
- ۳- آیا دچار اختلال جذب معدی روده‌ای شده‌است (استفراغ یا اسهال)؟
- ۴- آیا تنش و اضطراب داشته‌است (زیرا باعث فراموش کردن مصرف دارو می‌شود)؟

پ) خون لخته‌گی در سیاهرگها (Venous Thrombosis). استروژن فعالیت سامانه‌های انعقاد و ضد انعقاد خون را افزایش می‌دهد. مصرف قرصهای ضد بارداری آشکارا بر این خطر می‌افزاید. بین مقدار استروژن مصرفی و عوارض آن ارتباطی مستقیم وجود دارد. در هورمون درمانی استاندارد پس از یائسگی میزان استروژن درمانی، چندین بار کمتر از قرصهای ضد بارداری است. از اینرو تأثیر چشمگیر و چندانی بر عوامل انعقاد خون ندارد و خطر ترومبوآمبولی را افزایش نمی‌دهد.

ت) مصرف استروژن تنها، خطر ابتلا به بدخیمی آندومتر را ۲ تا ۱۰ برابر می‌افزاید که با مقدار و مدت مصرف هورمون رابطه مستقیم دارد و تا ده سال پس از قطع مصرف آن، این خطر همچنان پابرجاست. افزودن ترکیبات پروژسترون دار به برنامه درمان می‌تواند خطر ابتلا به بدخیمی آندومتر را از میان بردارد. پروژسترون برخلاف استروژن رشد آندومتر را مهار می‌کند برای اینکه تأثیر و عملکرد محافظ پروژسترون به پیشینه (حداکثر) خود برسد زمان زیادی لازم است. از اینرو مدت تجویز و مصرف آن در هرماه اهمیت بسیاری دارد چنان که باید ۱۲ تا ۱۴ روز از هر ماه ده میلیگرم پروژسترون در برنامه هورمون درمانی دوره‌ای تجویز کرد و در برنامه بیوسته ۲/۵ میلیگرم پروژسترون روزانه مصرف شود.

ث) خطر نسبی ابتلا به بدخیمی پستان در زنانیکه پس از یائسگی استروژن جایگزین کرده‌اند نسبت به آنانی که هورمون درمانی نشده‌اند ۱/۴ برابر است. این نسبت البته کمتر از میزان افزایش خطر ابتلا بعلت چاقی است. در زنانیکه کمتر از ۵ سال استروژن دریافت کرده‌اند، احتمال ابتلا به بدخیمی پستان افزایش نیافته است. خطر نسبی در زنانیکه ۵ سال یا بیشتر استروژن درمانی شده‌اند نسبت به آنان که هرگز هورمون نگرفته‌اند، ۱/۳۵ برابر است. این میزان با افزایش مدت زمان درمان، زیاد می‌شود.

زنانیکه پیشینه خانوادگی بدخیمی پستان دارند می‌تواند پس از یائسگی استروژن جایگزین مصرف کنند زیرا افزایش احتمال ابتلا در آنان بسیار

ارزیابی و بررسی، پیش از آغاز هورمون درمانی

الف) گرفتن شرح حال. و پیشینه پزشکی برای شناخت بیماریها و اختلالاتی که ناشی از هورمون درمانی می‌شوند.

ب) جستجوی سابقه بیماریهای خانوادگی. اگر در پیشینه خانوادگی، بیماریهای قلب و عروق و پوکی استخوان وجود داشته باشد هورمون درمانی را مفیدتر و ضروری تر می‌سازد.

پ) معاینه بالینی کامل و دقیق بیمار شامل:

- ۱) اندازه گیری فشارخون. اگر فشار خون قبل از هورمون درمانی بالا باشد پیش از آغاز درمان هورمونی باید فشارخون کنترل و درمان شود. در ضمن بسیار بندرت هورمون درمانی بر فشار خون می‌افزاید.
- ۲) معاینه پستان. هر توده یا ضایعه مشکوک باید بررسی و پیگیری شود.
- ۳) معاینه لگن. برای کشف توده در تخمدان و زردان.

ت) از مونهای کمک بالینی.

- ۱) اندازه گیری TSH. برخی از بیماریهای تیروئید شکایات و نشانه‌هایی مانند یائسگی ایجاد می‌کنند.
- ۲) انجام آزمونهای انعقاد خون در زنانیکه خود یا خانواده‌شان پیشینه خون لخته‌گی (ترومبوز) در رگها دارند.
- ۳) اندازه گیری کلسترول LDL، کلسترول HDL و تری گلسیرید.
- ۴) اندازه گیری FSH
- ۵) اندازه گیری چگالی استخوانها.

۶) ماموگرافی که بدخیمی‌های آهسته رشد را دو سال زودتر از آن که با دست قابل لمس شوند کشف و شناسایی می‌کند.

۷) اندازه گیری ضخامت آندومتر با اولترا سونوگرافی از راه مهبل در زنانی که در معرض خطر ابتلا به بدخیمی آندومترند. این گروه شاملند: بزنان چاق، زنانی که خونروی نامنظم از مهبل دارند (بعلمت اختلالات هورمونی. عدم تخمک گذاری. پرمویی. زنان دچار بیماریهای کبد، زنان دچار کم‌کاری تیروئید، زنان دچار اختلالات سوخت و ساز (مانند دیابت قندی) و زنانی که در پیشینه خانوادگی آنان بدخیمی آندومتر و یا پستان وجود دارد.

در همه این زنان، چنانچه ضخامت آندومتر بیش از ۵ میلی‌متر باشد انجام D&C ضروری و الزامی است.

روش پیگیری و بررسی زنانی که هورمون درمانی می‌شوند.

الف) لازم است زنانی که هورمون درمانی می‌شوند، ۴ تا ۶ هفته پس از آغاز درمان، دوباره به پزشک خود مراجعه کنند تا اگر برای بهبود کامل شکایات و نشانه‌های یائسگی تعدیل مقدار دارو ضروری است انجام و همچنین عوارض جانبی دارو در آنان بررسی شود.

در نخستین مراجعه پس از آغاز درمان باید فشارخون بیمار نیز اندازه گیری شود تا چنانچه افزایش یافته بود درمان و اگر پس از آن کنترل نشد هورمون درمانی متوقف شود. معمولاً فشارخون بالا پس از قطع هورمون درمانی به محدوده طبیعی باز می‌گردد.

ب) لازم است هر سال پستانها و لگن دقیقاً معاینه و کلسترول تام و کلسترول LDL، کلسترول HDL، تری گلسیرید و فشارخون اندازه گیری شوند و ماموگرافی انجام پذیرد.

پ) اگر زن یائسه‌ای که با استروژن و پروژسترون دوره‌ای تحت درمان است دچار خونروی ناگهانی و نابهنگام از مهبل شود، زمان آن برای تصمیم‌گیری و برخورد با بیمار مهم است.

زنانی که هر ماه ۱۲ روز پروژسترون دریافت می‌کنند، اگر حداکثر تا ده روز پس از افزودن پروژسترون دچار خونروی شوند، باید از آندومترشان نمونه برداری شود، زیرا خونروی در این دوره نشانه آندومتر تکثیر یافته است. اگر خونروی دست کم یازده روز پس از مصرف پروژسترون روی دهد،

اندک بوده است.

احتمال وقوع بدخیمی پستان در زنانی که بیش از ۵ سال است مصرف استروژن را قطع کرده اند نسبت به زنان عادی جامعه یکسان است. افزودن پروژسترون به استروژن تأثیری بر احتمال خطر ابتلا به سرطان پستان ندارد. بیشترین افزایش خطر نسبی ابتلا در زنان تحت استروژن درمانی دیده شده است. اگر زنانی که هم‌اکنون هورمون می‌گیرند و یا اخیراً تحت استروژن درمانی قرار گرفته‌اند دچار بدخیمی پستان شدند، بیماریشان محدود و موضعی است و با گسترش و دست‌اندازی همراه نیست چنانکه احتمال مرگ و میر ناشی از بدخیمی پستان در آنان ۲۰٪ کمتر از زنانی است که گرفتار بدخیمی پستان دارند ولی هورمون دریافت نمی‌کند، زیرا بعلت آگاهی از پیامدهای هورمون درمانی خود را بیشتر و دقیق‌تر معاینه می‌کند و بیش از زنان دیگر تحت ماموگرافی قرار می‌گیرند و در نتیجه بیماری زودتر تشخیص داده می‌شود.

موارد ممنوعیت هورمون درمانی

الف) موارد منع مطلق.

- ۱- توده‌های بدخیم یا بالقوه بدخیم وابسته به استروژن مانند بدخیمی‌های پستان و آندومتر.
- ۲- خون‌روی از مهبل با علت نامشخص و تعیین نشده.
- ۳- بیماری فعال کبد.
- ۴- بیماری فعال ترومبوآمبولیک و یا پیشینه ابتلا به یک ضایعه ترومبوآمبولیک وابسته به استروژن.
- ۵- اترواسکلروز عارضه‌دار.

ب) موارد منع نسبی.

- ۱- پیشینه خون لختگی در سیاهرگها، اگر چه مصرف استروژن پس از بانسگی ظاهراً موجب ترومبوز نمی‌شود، شاید در فردی که زمینه آماده‌ای دارد این اختلال را ایجاد کند. به هر روی در زنان یائسه‌ای که از تجویز و مصرف استروژن بسیار بهره‌مند می‌شود مانند بیماری که پیشینه خانوادگی سکنه قلب دارد ولی در معرض بریدادهای خون لختگی احتمالی نیز هست می‌توان استروژن را از راه پوست تجویز کرد. زیرا از این راه تولید عوامل انعقاد خون را در کبد تحریک نمی‌کند.
- ۲- فشارخون کنترل نشده.
- ۳- اختلال و بیماری مزمن کبد.
- ۴- پورفیری متناوب حد.

روشهای گوناگون هورمون درمانی.

هم‌اکنون برنامه یکسان و یکنواختی برای هورمون درمان زنان یائسه در دست نیست و گزینش و کاربرد شیوه درمان بسته به شرایط افراد گوناگون متفاوت است. مهمترین و متداولترین برنامه‌های هورمون درمانی که تاکنون عرضه شده‌اند عبارتند از: ۱- هورمون درمانی با استروژن تنها و بی‌رقیب. ۲- هورمون درمانی دوره‌ای با استروژن و پروژسترون که پروژسترون دوره‌ای تجویز می‌شود. ۳- هورمون درمانی پیوسته با هر دو دارو که پروژسترون ممتد و هر روز مصرف می‌شود. زنانی که هیستریکتومی شده‌اند بدون ترس از ابتلا به بدخیمی آندومتر می‌توانند استروژن را به تنهایی مصرف کنند. با این وجود در موارد زیر بهتر است که به این گروه از زنان نیز ترکیبی از استروژن و پروژسترون داده شود.

- در زنانیکه مقدار تری‌گلیسرید پلاسماهای آنان بالاتر از اندازه طبیعی است. زیرا مصرف استروژن سطح تری‌گلیسرید را افزایش می‌دهد ولی با افزودن پروژستین به برنامه درمان، از این تأثیر جلوگیری می‌شود. در کل چنانچه مقدار تری‌گلیسرید پلاسماهای زنان یائسه بیش از ۵۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر شد، باید به برنامه هورمون درمانی، پروژسترون افزود.
- در زنانی که بسیار مستعد ابتلا به پوکی استخوان هستند. زیرا پروژسترون در ترکیب با استروژن بیش از استروژن تنها جلوی کاهش توده استخوان را می‌گیرد و به عبارت دیگر استروژن و پروژسترون در این مورد کارکرد هم‌افزایی دارند.
- در زنانی که پیشینه آندومتریوز داشته‌اند.
- در زنانی که پیشینه توده‌های تخمدان از نوع آندومتر یوئید دارند.
- در زنانی که پیشینه آدنوکارسینوم آندومتر داشته‌اند.

در هورمون درمانی دوره‌ای روزه ۶۲۵/۰ میلی‌گرم، استروژن کونژوگه خوراکی یا معادل آن از استروژن‌های دیگر پیوسته و بمدت ۳۰ روز تجویز می‌شود و سپس در ۱۲ تا ۱۴ روز آخر هر ماه روزه ۴ ده میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات اضافه می‌شود. در این روش درمانی ۸۰ تا ۹۰٪ زنان پس از مصرف و قطع پروژسترون دچار خونروی از مهبل می‌شوند که زمان و نوع آن را می‌توان پیش‌بینی کرد.

پیامدهای ناخواسته و پردردسروش دوره‌ای. ۸۰ تا ۹۰٪ زنان تحت درمان با روش دوره‌ای دچار خونروی دوره‌ای از مهبل می‌شوند که ۷۵٪ آنان این عارضه را دردسز آفرین و آزاردهنده می‌دانند.

هورمون درمانی پیوسته

در این روش استروژن و پروژسترون بصورت پیوسته و بدون روزهای بدون دارو تجویز می‌شود. مقدار پروژسترون تجویز شده در روش پیوسته کمتر از روش دوره‌ای است و بهمین دلیل پیامدهای ناخواسته ناشی از پروژسترون در این روش کمتر می‌باشد. دیگر اینکه با استفاده از روش پیوسته نشانه‌ها و شکایاتی مانند نشانگان پیش از قاعدگی بروز نمی‌کنند.

یکی از پیامدهای آزار دهنده هورمون درمانی پیوسته وقوع خونروی ناگهانی و نابهنگام است. در شش ماهه نخست درمان ۴۰ تا ۶۰٪ بیماران دچار این عارضه می‌شوند. اما پس از گذشت یکسال از آغاز درمان، این میزان به ۲۰٪ کاهش یابد. با آنکه درصد چشم‌گیر و قابل توجهی از زنانی که با این روش درمان می‌شوند، هرگز دچار خونروی و قاعدگی نمی‌شوند ولی شمار آنانی هم که دچار این عارضه می‌شوند نسبتاً زیاد و قابل توجه است. این موضوع یکی از دشواریها و تنگناهای این روش است. با بکارگیری روش پیوسته، آندومتر معمولاً نازک می‌شود و می‌میرد و در نمونه برداری، بافت ناچیزی از آن بدست می‌آید. چنانچه تا ۶ ماه پس از آغاز درمان خونروی ادامه یافت انجام واژینال سونوگرافی و D&C ضروری و الزامی است، زیرا بسیاری از این بیماران درون زهدان خود پولپ و فیبروئید دارند. هم‌اکنون هیچ دارویی جایگزین که بتواند خونروی ناگهانی و نابهنگام را به گونه‌ای مؤثر بند آورد وجود ندارد. این نوع خونروی وابستگی چندانی به مقدار پروژستین مصرف شده ندارد و مقدار و شدت آن چه با تجویز مصرف ۵ میلی‌گرم و چه با مصرف ۲/۵ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات در روز تفاوت چندانی نمی‌یابد.

سئوالات مربوط به مبحث یائسگی

- ۱- خانمی ۵۰ ساله بعلت پلی منوره از شش ماه قبل تاکنون مراجعه نموده است. در سابقه خود بجز عمل D&C که در سه ماه قبل انجام داده که طبیعی بوده است، هیچگونه بیماری را متذکر نیست. در سابقه فامیلی خود استنوپروز در مادر و خواهر و خاله خود را متذکر است. روش جلوگیری از حاملگی در این خانم کاندوم است. کدامیک از روشهای درمانی زیر را (برای هورمون درمانی) انتخاب می کنید.
- الف) استروژن
ب) پروژسترون
ج) قرصهای جلوگیری از حاملگی LD
د) هیسترکتومی
- ۲- خانمی ۴۸ ساله ده روز قبل بعلت گرگرفتگی مراجعه نموده است که برای بیمار استروژن تجویز شده است. مجدداً بعلت عدم بهبود گرگرفتگی مراجعه نموده است اقدام درمانی شما چیست؟
- الف) افزودن میزان استروژن
ب) جایگزین نمودن داروی دیگر
ج) انجام آزمایشهای پاراکلینیکی برای تشخیص و درمان
د) اطمینان دادن به بیمار و گفتن اینکه برای بهبود علائم، نیاز به وقت بیشتری است.
- ۳- خانمی بعلت دردهای استخوانی ناشی از استنوپروز در ۵۶ سالگی مراجعه نموده است. بیمار حدود ۹ سال است که یائسه شده است. در سابقه خود بجز عمل هیسترکتومی بعلت فیبروم رحم در ۸ سال قبل نکته مثبت دیگری ندارد. اقدام درمانی شما چیست؟
- الف) تجویز استروژن به میزان ۰/۶۲۵ میلیگرم
ب) تجویز استروژن + پروژسترون
ج) تجویز هورمون به این بیمار فایده ای ندارد چون بیش از ۵ سال است که از یائسگی او گذشته است
د) تجویز کلسیم و ویتامین D3 و توصیه به ورزش
- ۴- خانمی ۶۵ ساله بعلت سوزش ادرار، تکرر و فوریت در ادرار مراجعه نموده است. بارها تحت درمان با آنتی بیوتیکهای متفاوت بوده است ولی بهبود نیافته است. پیشنهاد درمانی شما چیست؟
- الف) توصیه به سیستمسکوپی فوری
ب) تجویز آنتی بیوتیک مناسب دیگر
ج) دادن کرم واژینال حاوی استروژن
د) روان درمانی بیمار
- ۵- در کدامیک از موارد زیر هورمون درمانی را پیشنهاد می کنید؟
- الف) ابتلا به کانسر پستان
ب) ابتلا به کانسر آندومتر
ج) فشارخون بالا
د) بیماری فعال کبد
- ۶- خانمی ۵۳ ساله که دو سال قبل بعلت رحم میوماتوز و خونریزی شدید واژینال هیسترکتومی شده است. با شکایت گرگرفتگی شدید و FSH بالا مراجعه نموده است. در سابقه قبلی خود و سابقه فامیلی هیچگونه نکته مثبتی را متذکر نیست. کدامیک از اقدامات درمانی را توصیه می کنید.
- الف) تجویز استروژن + پروژسترون
ب) تجویز استروژن تنها
ج) تجویز پروژسترون تنها
د) تجویز آرامبخش
- ۷- خانمی ۵۱ ساله که شش ماه است که دیگر رگل نشده است، برای هورمون درمانی مراجعه نموده است. کدامیک از روشهای هورمون درمانی زیر را با توجه به اینکه سابقه بیماری خاصی را در خود و خانواده خود ذکر نمی کند توصیه می نمایید.
- الف) تجویز استروژن بطور دائم و پروژسترون بصورت دوره ای
ب) تجویز استروژن + پروژسترون بصورت ممتد
ج) تجویز استروژن تنها
د) تجویز استروژن بصورت دوره ای + تجویز پروژسترون بصورت دوره ای
- ۸- خانم یائسه ای با ترکیب دارویی استروژن و پروژسترون دوره ای درمان می شود. این خانم در هر ماه ۱۲ روز با پروژسترون درمان می شود. هم اکنون این خانم بعلت خونریزی از واژن مراجعه کرده است. ۴ روز است که مصرف ۱۲ روزه پروژسترون قطع شده است. چه اقدامی لازم است؟
- الف) بیمار کاندید Δ&X است.
ب) پاپ اسمیر از بیمار تهیه نموده و سلولهای آندومتر را ردیابی می کنیم.
ج) نیاز به اقدام خاصی ندارد.
د) سونوگرافی واژینال برای بررسی مخاط آندومتر لازم است.
- ۹- هورمون درمانی در کدام مورد منع مطلق است؟
- الف) فشار خون کنترل نشده
ب) پورفیری حاد متناوب
ج) سابقه فلبیت
د) اترواسکلروز عارضه دار