

مقایسه اثرات درمانی تیبولون و هورمون درمانی کلاسیک بر شاخص و ارزش بلوغ سلول‌های واژن در زنان یائسه

راضیه معصومی^۱ (M.Sc)، سعیده ضیایی^{۱*} (M.D)، سقراط فقیه‌زاده^۲ (Ph.D)

۱- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه مامایی بهداشت باروری

۲- دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه آمار زیستی

چکیده

سابقه و هدف: واژینیت آتروفیک یکی از مشکلات شایع دوران یائسگی است که توسط روش‌های هورمون درمانی بهبود می‌یابد. هدف از پژوهش حاضر مقایسه شاخص و ارزش بلوغ سلول‌های واژن در طی مصرف تیبولون و هورمون درمانی جای‌گزینی بود.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی بر روی ۱۵۰ زن یائسه و در سه گروه درمانی انجام گرفت. هر گروه به مدت ۶ ماه یکی از سه رژیم درمانی تیبولون، هورمون درمانی جای‌گزینی و مکمل کلسیم را دریافت نمودند. شاخص و ارزش بلوغ سلول‌های واژن قبل و بعد از درمان و با استفاده از تست پاپ اسمیر مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: آزمون ویلکاکسون نشان‌دهنده اختلاف معناداری بین درصد سلول‌های قاعده‌ای، سطحی و ارزش بلوغ سلول‌های واژن پس از درمان نسبت به قبل از آن در دو گروه تیبولون و هورمون درمانی جای‌گزینی بود ($P=0/001$)، ولی درصد سلول‌های بینابینی اختلاف معناداری نداشت. آزمون من‌ویتنی نشان داد درصد سلول‌های قاعده‌ای در گروه هورمون درمانی جای‌گزینی نسبت به تیبولون ($P=0/002$) و کلسیم ($P=0/001$) کمتر بود. همچنین، این شاخص در گروه هورمون تیبولون نسبت به کلسیم ($P=0/001$) کمتر بود. درصد سلول‌های بینابینی در گروه هورمون درمانی نسبت به تیبولون ($P=0/003$) و کلسیم ($P=0/001$) بیشتر بود. درصد سلول‌های سطحی و ارزش بلوغ سلول‌های واژن در گروه هورمون درمانی جای‌گزینی بیش از کلسیم ($P=0/001$) بود، ولی نسبت به تیبولون افزایش معناداری مشاهده نشد. در گروه تیبولون نسبت به کلسیم درصد سلول‌های قاعده‌ای ($P=0/001$) کاهش بیش‌تر اما در درصد سلول‌های بینابینی افزایش معناداری مشاهده نشد. درصد سلول‌های سطحی و ارزش بلوغ سلول‌های واژن توسط تیبولون بیش‌تر از کلسیم ($P=0/001$) افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: تیبولون همانند هورمون درمانی کلاسیک منجر به بهبود شاخص و ارزش بلوغ سلول‌های واژن می‌گردد. با توجه به خطرات احتمالی و عوارض جانبی مصرف هورمون درمانی کلاسیک، تامل و حسن دقت در انتخاب روش درمانی مناسب جهت بهبود علائم یائسگی از جمله آتروفی دستگاه تناسلی از سوی تیم پزشکی و ارائه دهندگان خدمات سلامت پیشنهاد می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: یائسگی، هورمون درمانی جای‌گزینی، تیبولون، واژینیت آتروفیک

مقدمه

زنان یائسه، حجم مایع لغزنده‌کننده و قابلیت ارتجاع واژن کاهش یافته و شاخص بلوغ سلول‌های دهانه رحمی دست‌خوش تغییراتی می‌گردد که در طی آن میزان سلول‌های قاعده‌ای افزایش و سلول‌های سطحی کاهش می‌یابد [۱-۳].

واژینیت آتروفیک یکی از مشکلات نسبتاً شایع زنان در سنین یائسگی می‌باشد که در اثر افت هورمون‌های استروئیدی رخ می‌دهد. به دنبال بروز آتروفی دستگاه تناسلی تحتانی در

ترکیب اختصاصی بافتی است که از نظر ساختاری با پروژستین‌های ۱۹- نورتستوسترون مرتبط است. عمل‌کرد این ترکیب در بدن به متابولیت‌های آن بستگی دارد. به علت اثر انتخابی این دارو بر بافت‌های حساس به هورمون، تاثیرات مطلوبی در بهبود علائم یائسگی، بدون تحریک بافت سینه و اندومتر رحم دیده می‌شود. تیبولون در انسان و سایر پرمات‌ها به سه ترکیب با فعالیت بیولوژیکی متابولیزه می‌شود. این سه متابولیت شامل ۳ آلفا-هیدروکسی و ۳ بتا-هیدروکسی با خاصیت آگونیستی استروژن و کتوایزومر ۴-Δ با اثرات پروژسترونی و آندروژنی می‌باشد. متابولیسم تیبولون عمدتاً در کبد و روده رخ می‌دهد. متابولیسم ترکیب اصلی، سریع و بسیار نزدیک به میزان کامل است و عمدتاً سبب پیدایش متابولیت‌های ۳ آلفا-هیدروکسی و ۳ بتا-هیدروکسی در گردش خون می‌شود که میزان متابولیت اول سه برابر بیش‌تر از متابولیت دوم می‌باشد. ایزومر ۴-Δ، ۲ ساعت پس از مصرف دارو به حداکثر میزان خود می‌رسد و پس از آن، به تدریج کاهش یافته و تنها در حد قابل شناسایی خواهد بود این در حالی است که نیمه عمر متابولیت‌های ۳ آلفا-هیدروکسی و ۳ بتا-هیدروکسی در گردش خون تقریباً ۸-۷ ساعت است [۱۰]. این دارو با دوز ۱/۵ و ۲/۵ میلی‌گرمی موجود می‌باشد. مصرف تیبولون با دوز ۲/۵ میلی‌گرم در روز به علت تاثیرات استروژنی در بهبود واژینیت آتروفیک و دیس پارونی موثرتر بوده است. هم‌چنین مطالعات نشان می‌دهند که این دارو در بهبود شاخص بلوغ سلول‌های دهانه رحمی نیز موثر است [۱۹-۱۲]. از آنجایی‌که بهبود علائم یائسگی انگیزه اصلی برای استفاده از روش‌های هورمون درمانی پس از یائسگی می‌باشد، از این رو تیبولون باید در این دسته دارویی به‌گونه‌ای عمل کند که گزینه قابل انتخابی از سوی پزشکان و بیماران باشد. پژوهش‌ها نشان‌دهنده کارایی این دارو برای درمان گرگرفتگی و خشکی واژن به اندازه رژیم‌های استاندارد هورمون درمانی می‌باشد اما مزیت قابل توجه این ترکیب در مقایسه با درمان‌های استروژن یا استروژن-پروژستین، اثرات مثبت متابولیت‌های حاصل از

امروزه نقش استروژن در بهبود آتروفی دستگاه تناسلی تحتانی بر کسی پوشیده نیست. مطالعات موجود نشان می‌دهند استروژن درمانی هم به صورت موضعی و هم به شکل سیستمیک منجر به افزایش میزان کلاژن و ضخامت بافتی می‌شود. مکانیسم شناخته شده برای این اثر درمانی، افزایش میزان موکو پلی ساکاریدها، اسید هیالورونیک و حفظ خاصیت عمل‌کردی غشای سلول‌های اپیتلیالی واژن می‌باشد [۵،۴]. به اعتقاد Palacios و همکاران، کلیه روش‌های استروژن درمانی اعم از سیستمیک و موضعی تاثیر یکسانی در درمان آتروفی واژن دارند [۶]. Cotreau و همکاران در طی بررسی روند مولکولی و بروز ژنی ۱۷- بتا استرادیول در سلول‌های اپیتلیالی واژن دریافتند که به دنبال مصرف برچسب‌های پوستی حاوی ۰/۰۵ میلی‌گرم استرادیول میزان شاخص بلوغ سلول‌های واژن افزایش و سطح PH واژن کاهش می‌یابد. از سوی دیگر سطح هورمون تحریک‌کننده رشد فولیکولی و استرادیول نیز در طی استفاده از استرادیول نسبت به قبل از درمان افزایش معناداری داشت. علاوه بر نتایج فوق، بروز ژنی استرادیول نیز در سلول‌های مذکور مورد بررسی قرار گرفت. مقایسه نتایج حاصل از بررسی‌های سیتولوژی قبل و بعد از درمان بیانگر افزایش میزان ظهور ژنی استرادیول در این منطقه بود [۷]. علی‌رغم این‌که هورمون درمانی جای‌گزین ممکن است کیفیت زندگی زنان را بهبود بخشد و منجر به کاهش علائم و عوارض ناشی از یائسگی در زن شود اما انتشار نتایج پژوهش‌های پیش‌گامان سلامت زنان و مطالعه میلیونی زنان منجر به تغییر نگرش درباره استفاده از هورمون درمانی شده است. این واقعیت که هورمون‌های موجود ممکن است منجر به بروز مشکلات بهداشتی مانند خون‌ریزی‌های نامنظم و ترومبوآمبولی شود، غیر قابل انکار است. از این رو شایع بودن عوارض جانبی که علت اصلی قطع هورمون درمانی جای‌گزینی است موجب توجه محققان به ترکیبات درمانی دیگر مانند تیبولون و فیتواستروژن‌ها یا تنظیم‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن شده است که اثرات درمانی این ترکیبات نیازمند ارزیابی‌های بیش‌تر می‌باشد [۸-۱۱]. تیبولون یک

(کاربامازین، فنی توئین، فنوباریتال و پریمیدون)، باربیتورات‌ها (آموباریتال)، وارفارین، هپارین، آسپرین، داروهای خوراکی کاهنده قند خون، داروهای روان درمانی، شیمی درمانی، مولتی‌ویتامین روزانه، سابقه هر گونه بدخیمی یا پیش بدخیمی در معاینه فیزیکی و ژئیکولوژیکی، 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.

در ابتدا سابقه، نتایج آزمایشگاهی بیوشیمی خون و سونوگرافی رحم و ضامم جهت انتخاب نمونه‌های تحت پژوهش مورد بررسی قرار گرفت و پس از انتخاب افراد واجد شرایط، پژوهشگر هدف و نحوه انجام مطالعه را برای افراد شرکت‌کننده در پژوهش تشریح نمود. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی، نمونه‌های تحت پژوهش با استفاده از جدول اعداد تصادفی و بر اساس کلینیک‌های انتخابی جهت انجام نمونه‌گیری، در سه گروه ۵۰ نفری و به مدت ۶ ماه تحت درمان با یکی از سه رژیم درمانی ۲/۵ میلی‌گرم تیبولون به همراه مکمل کلسیم روزانه (گروه اول)، ۰/۶۲۵ میلی‌گرم استروژن کونژوگه و ۲/۵ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات به همراه مکمل کلسیم روزانه (گروه دوم) و ۵۰۰ میلی‌گرم کلسیم-دی روزانه (گروه سوم) قرار گرفتند. لازم به ذکر است که از گروه مکمل کلسیم به عنوان گروه شاهد در این مطالعه استفاده گردید. در این پژوهش از تیبوفم (Tibofem) ساخت شرکت سیپلا (Cipla) هند به شماره سریال Goa 403722 استفاده شد.

ابزار گردآوری اطلاعات در این مطالعه پرسش‌نامه اطلاعات دموگرافیک و تست پاپ اسمیر با هدف تعیین شاخص و ارزش بلوغ سلول‌های واژن بود که برای کلیه واحدهای مورد بررسی قبل و بعد از پایان دوره درمان انجام شد. جهت افزایش دقت نتایج حاصل از بررسی پاپ اسمیر گرفته شده و نیز کاهش هزینه‌های آزمایشگاهی، پژوهشگر از طریق تماس تلفنی با کلیه واحدهای تحت بررسی، شرایط انجام نمونه‌گیری شامل عدم استفاده از کرم‌های واژینال

تیبولون بر افزایش میل و کارایی جنسی و ارگاسم می‌باشد. همچنین تیبولون بر رشد اندومتر اثر تحریکی نداشته و میزان خونریزی ناشی از مصرف این ترکیب در مقایسه با رژیم ترکیبی مداوم استروژن-پروژستین قابل مقایسه می‌باشد. اثرات حفاظتی ناشی از متابولیت‌های تیبولون بر بافت پستان و استخوان نیز گواه دیگری بر برتری این دارو نسبت به رژیم هورمون درمانی ترکیبی می‌باشد [۱۰]. با توجه به اثرات درمانی مفید تیبولون در بهبود علائم ناشی از یائسگی و قابل مقایسه بودن عوارض جانبی گزارش شده ناشی از مصرف این دارو نسبت به هورمون درمانی جای‌گزینی، پژوهش‌گران این مطالعه بر آن شدند تا به بررسی اثرات درمانی این دو نوع دارو بر روی شاخص و ارزش بلوغ سلول‌های دهانه رحمی در زنان یائسه ایرانی بپردازند.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه نیمه تجربی و از نوع کارآزمایی بالینی بود که بر روی ۱۵۰ زنان یائسه مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های زنان شهید حیدری، ابوریحان، بیمارستان فجر و بوعلی و نیز یک مرکز خصوصی در شهر تهران انجام گرفت. 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 درصدی حجم نمونه برای هر گروه، ۵۰ نفر تخمین زده شد. از این‌رو، جامعه پژوهشی این مطالعه را ۱۵۰ زن یائسه که حداقل یک سال از آخرین قاعدگی آن‌ها گذشته و یا استرون خون آن‌ها در محدوده ۳۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود، تشکیل دادند.

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، یوکی استخوان، بیماری‌های التهابی حاد و مزمن، بیماری‌های ترومبوآمبولیک یا عروق مغزی بود. درمان جای‌گزین هورمونی طی سه ماه اخیر، درمان با داروهای نظیر ریفامپسین‌ها (ریفابوتین، ریفامپسین)، داروهای ضدصرع

سه گروه بودند. جهت بررسی همسان بودن سن، سن منارک و سن یائسگی و شاخص توده بدنی از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید که نتایج نشان داد سه گروه از نظر سن ($P=0/18$)، سن منارک ($P=0/11$)، سن یائسگی ($P=0/53$)، تعداد سال‌های باروری ($P=0/13$) و شاخص توده بدنی ($P=0/34$) با یکدیگر اختلاف معناداری نداشتند. (جدول ۱) سطح تحصیلات ($P=0/41$)، وضعیت شغلی ($P=0/58$) و وضعیت اقتصادی-اجتماعی ($P=0/69$) نیز از طریق آزمون آماری فیشر مقایسه شد و نتایج تفاوت آماری معناداری نشان ندادند. تعداد بارداری نیز که توسط آزمون آماری کای دو مورد بررسی قرار گرفت در سه گروه اختلاف معناداری نداشت ($P=0/64$).

نتایج حاصل از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف نشان‌دهنده عدم تبعیت داده‌ها از الگوی توزیع نرمال بود از این‌رو تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های ناپارامتریک انجام شد. نتایج حاصل از آزمون ویلکاکسون در گروه درمانی تیبولون نشان داد بین درصد سلول‌های قاعده‌ای و سطحی و نیز ارزش بلوغ سلول‌های واژن پس از درمان نسبت به قبل از آن اختلاف آماری معناداری وجود دارد ($P=0/001$) این در حالی بود که سلول‌های بینابینی پس از درمان افزایش معناداری نداشتند. ($P=0/93$) در گروه هورمون درمانی جای‌گزینی نیز نتایج مشابهی گزارش گردید. آزمون آماری ویلکاکسون در این گروه نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین درصد سلول‌های قاعده‌ای، سطحی و ارزش بلوغ سلول‌های واژن بود ($P=0/001$) و درصد سلول‌های بینابینی در قبل و بعد از درمان اختلاف معناداری نداشت. ($P=0/09$) یافته‌های حاصل از آزمون فوق در گروه سوم یعنی مصرف‌کنندگان مکمل کلسیم نشان‌دهنده هیچ‌گونه اختلاف آماری میان درصد سلول‌های قاعده‌ای ($P=0/66$)، بینابینی ($P=0/60$)، سطحی ($P=0/07$) و ارزش بلوغ سلول‌های واژن ($P=0/46$) در قبل و پس از درمان بود. جهت تعیین اثربخشی روش‌های درمانی مقایسه آماری میان یافته‌های حاصل از هر سه گروه نیز انجام گرفت. نتایج حاصل از آزمون آماری

موضوعی طی ۴۸ ساعت و عدم مقاربت طی ۲۴ ساعت قبل از انجام نمونه‌گیری، را یادآوری می‌نمود. نمونه سیتولوژی لازم نیز با برداشتن لایه نازکی از سلول‌های اندوسرویکس به وسیله سیتوبراش و سلول‌های اگزوسرویکس و بخش تحتانی دیواره واژن به وسیله اسپاچولا آماده می‌شد. نمونه سلولی بر روی لام آزمایشگاهی قرار می‌گرفت و سریعاً با اتیل الکل ۹۵ درصد فیکس شده و به آزمایشگاه پاتولوژی مربوطه ارسال می‌گردید. در این پژوهش منظور از شاخص بلوغ سلول‌های واژن نسبت بین درصد سلول‌های قاعده‌ای، بینابینی و سطحی دهانه رحمی است که از طریق گرفتن پاپ اسمیر قابل ارزیابی بود. هم‌چنین ارزش بلوغ سلول‌های واژن نیز عددی است بین صفر تا صد است که نشان‌دهنده وضعیت هورمونی فرد می‌باشد و از طریق فرمول زیر محاسبه گردید [۲۰، ۲۱].

$$\text{Maturation Value} = 0 \times \% \text{Parabasal cells} + 0.5 \times \% \text{Intermediate cells} + 1 \times \% \text{Superficial cells}$$

داده‌های حاصل از گزارش همکاران پاتولوژیست از طریق نرم‌افزار SPSS-16 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و نتایج قبل و بعد از درمان و نیز بین سه گروه مقایسه و تحلیل گردید.

نتایج

یافته‌های حاصل از داده‌های گردآوری شده در این پژوهش نشان داد میانگین سن، سن منارک و سن یائسگی واحدهای مورد مطالعه در گروه تیبولون به ترتیب $51/5 \pm 3/1$ ، $49 \pm 2/9$ و $12/6 \pm 2/8$ سال، در گروه هورمون درمانی جای‌گزینی $51/1 \pm 4/1$ ، $51/3 \pm 1/5$ ، $48/5 \pm 2/9$ سال و در گروه مکمل کلسیم $52/4 \pm 4/18$ ، $48/58 \pm 3/74$ ، $13/5 \pm 1/46$ بود. هم‌چنین میانگین تعداد سال‌های باروری و شاخص توده بدنی در گروه تیبولون $36/4 \pm 3/9$ سال و $28/3 \pm 3/3$ ، در گروه هورمون درمانی جای‌گزینی $35/2 \pm 3/4$ و $29/2 \pm 3/4$ و در گروه مکمل کلسیم $35/08 \pm 3/78$ و $28/70 \pm 3/74$ بود. سطح تحصیلات ابتدایی، خانه‌داری، وضعیت اقتصادی-اجتماعی متوسط و سابقه سه بارداری نیز متغیرهایی با بیش‌ترین فراوانی در هر

هورمون درمانی جای‌گزینی و مکمل کلسیم ($P=0/001$) بود اما درصد سلول‌های مذکور در بین دو گروه درمانی تیبولون و مکمل کلسیم اختلاف معناداری نداشت. ($P=0/32$) درصد سلول‌های سطحی نیز به عنوان متغیر سوم در شاخص سلول‌های واژن مورد مقایسه قرار گرفت و نتایج حاصل از آزمون آماری من‌ویتنی نشان داد بین دو گروه تیبولون و مکمل کلسیم و نیز هورمون درمانی جای‌گزینی و مکمل کلسیم اختلاف افزایشی معناداری ($P=0/001$) وجود داشت اما دو روش درمانی هورمون درمانی جای‌گزینی و تیبولون در این فاکتور اختلاف معناداری نداشتند ($P=0/11$). آزمون من‌ویتنی بر روی متغیر ارزش بلوغ سلول‌های واژن نیز مورد استفاده قرار گرفت. یافته‌های این آزمون نشان داد ارزش بلوغ سلول‌های واژن در گروه درمانی تیبولون بیش از هورمون درمانی جای‌گزینی و مکمل کلسیم ($P=0/001$) و در گروه هورمون درمانی جای‌گزینی نیز بیش‌تر از مکمل کلسیم ($P=0/001$) افزایش یافته بود.

کروسکال والیس نشان داد دو فاکتور شاخص و ارزش بلوغ سلول‌های واژن قبل از درمان در بین سه گروه با یک‌دیگر اختلاف معناداری نداشتند ($P>0/05$) اما همین آزمون بر روی داده‌های پس از درمان سه گروه نیز انجام شد و نتایج نشان داد درصد سلول‌های قاعده‌ای، بینایی، سطحی و نیز ارزش بلوغ سلول‌های واژن پس از درمان در بین سه گروه با یک‌دیگر اختلاف معناداری داشتند. ($P<0/05$) جهت تعیین اختلاف میان گروه‌ها از آزمون آماری من‌ویتنی استفاده گردید و گروه‌های درمانی به صورت دو به دو مورد مقایسه قرار گرفتند. نتایج حاصل از این آزمون نشان داد درصد سلول‌های قاعده‌ای در گروه هورمون درمانی جای‌گزینی در مقایسه با گروه تیبولون ($P=0/01$) و مکمل کلسیم کاهش بیش‌تری داشت. ($P=0/001$) همچنین این اختلاف کاهشی معنادار در میان دو گروه تیبولون و مکمل کلسیم نیز رویت گردید. ($P=0/001$) روند مقایسه فوق برای سلول‌های بینایی نیز استفاده گردید و نتایج نشان‌دهنده اختلاف افزایشی معنادار بین دو گروه درمانی هورمون درمانی جای‌گزینی و تیبولون و نیز

جدول ۱. مقایسه متغیرهای زمینه‌ای در سه گروه مورد مطالعه (میانگین و انحراف معیار)

شاخص توده بدنی		سن باروری		سن یائسگی		سن منارک		سن		متغیر	گروه
۲۸/۳	۳/۳	۳۶/۴	۳/۹	۴۹	۲/۹	۱۲/۶	۲/۸	۵۱/۵	۳/۱	Tibolone	
۲۹/۲	۳/۴	۳۵/۲	۳/۴	۴۸/۵	۲/۹	۱۳/۳	۱/۵	۵۱/۱	۴/۱	Hormone Replacement Therapy	
۲۸/۷۰	۳/۷۴	۳۵/۰۸	۳/۷۸	۴۸/۵۸	۳/۷۴	۱۳/۵۰	۱/۴۶	۵۲/۴۰	۴/۱۸	Ca/D Supplement	
۰/۳۴		۰/۱۳		۰/۵۳		۰/۱۱		۰/۱۸		P-value	

جدول ۲. درصد شاخص و ارزش بلوغ سلول‌های واژن قبل از درمان در سه گروه مورد مطالعه (میانگین و انحراف معیار)

ارزش بلوغ سلولی		سلول‌های سطحی		سلول‌های بینایی		سلول‌های قاعده‌ای		متغیر	گروه
۲۳/۶۵	۱/۸۲	۸/۲۶	۹/۵۶	۲۴/۸۸	۱۸/۹۱	۵۷/۷۹	۲۸/۹۰	Tibolone	
۳۰/۵۷	۱/۵۷	۱۱	۱۱/۱۰	۳۹/۱۴	۱۸/۲۹	۴۹/۸۵	۲۳/۲۴	Hormone Replacement Therapy	
۲۶/۸۸	۱/۹۱	۱۱/۹۷	۱۶/۰۹	۲۹/۸۱	۱۷/۸۳	۵۵	۲۸/۸۲	Ca/D Supplement	
۰/۲۷		۰/۵۴		۰/۰۸		۰/۳۸		P-value	

جدول ۳. درصد شاخص و ارزش بلوغ سلول‌های واژن بعد از درمان در سه گروه مورد مداخله (میانگین و انحراف معیار)

ارزش بلوغ سلولی		سلول‌های سطحی		سلول‌های بینابینی		سلول‌های قاعده‌ای		متغیر	گروه
۵۲/۷۲	۱/۹۹	۳۴/۹۵	۲۳/۴۸	۳۵/۵۳	۲۳/۴۸	۲۴/۸۸	۱۸/۹۱		Tibolone
۵۰/۲۵	۲/۲۲	۲۷/۹۱	۱۹/۳۴	۴۴/۶۷	۱۹/۳۴	۱۳/۵۹	۱۳/۶۷		Hormone Replacement Therapy
۲۸/۸۶	۱/۸۹	۱۴/۲۷	۱۷/۴۸	۲۹/۱۶	۱۷/۴۸	۵۵/۷۲	۲۴/۴۶		Ca/D Supplement
۰/۰۰۱		۰/۰۰۱		۰/۰۰۶		۰/۰۰۱			P-value

دو روش هورمون درمانی و تیبولون اختلافی وجود نداشته اما بین این دو گروه هورمونی و روش غیر هورمونی مکمل کلسیم اختلاف آماری وجود داشت که این اختلاف بیانگر اثرات درمانی بیش‌تر در دو گروه هورمون درمانی کلاسیک و تیبولون در مقایسه با مکمل کلسیم بوده است. Gupta و همکاران در همین راستا مطالعه‌ای با هدف بررسی تغییرات سیتولوژی و مورفولوژی نمونه‌های سرویکوواژینال زنان یائسه تحت درمان با هورمون درمانی جای‌گزینی انجام دادند. در این پژوهش، گروه اول به مدت ۲۴ ماه تحت درمان با هورمون درمانی جای‌گزینی، گروه دوم به مدت ۴۴ ماه تحت درمان با استروژن و گروه سوم به‌عنوان گروه شاهد هیچ درمانی دریافت نکردند. نتایج حاصل از درمان نشان‌دهنده افزایش درصد سلول‌های سطحی و بینابینی و کاهش درصد سلول‌های قاعده‌ای دو گروه اول در مقایسه با گروه سوم بود. همچنین ارزش بلوغ سلولی نیز در دو گروه مصرف‌کننده هورمون در مقایسه با گروه سوم اختلاف معناداری داشت و در گروه دوم نیز نسبت به گروه اول افزایش معناداری گزارش شد [۲۰]. نتایج درمانی حاصل از گروه هورمون درمانی و مکمل کلسیم در پژوهش ما نیز مشابه نتایج فوق می‌باشد. Manonai و همکاران نیز مطالعه‌ای با هدف بررسی سلامت واژن در زنان یائسه انجام دادند؛ در این پژوهش میزان رطوبت، حجم مایع، خاصیت ارتجاعی، pH، شاخص بلوغ و ضریب بلوغ سلول‌های واژن قبل و پس از ۶ ماه درمان با قرص‌های استرادیول والرات و لوونورژسترول مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این پژوهش نیز بیانگر اختلاف معنادار آماری پس از درمان بود [۲۱]. نتایج حاصل از مطالعه Utian و

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های حاصل از این پژوهش نشان داد روش هورمون درمانی کلاسیک بیش‌تر از تیبولون در کاهش درصد سلول‌های قاعده‌ای در شاخص بلوغ سلول‌های واژن موثر بوده است. این در حالی است که هر دو روش درمانی تیبولون و هورمون درمانی کلاسیک در مقایسه با مکمل کلسیم منجر به کاهش بیش‌تر درصد سلول‌های قاعده‌ای شده‌اند. سلول‌های قاعده‌ای سلول‌هایی هستند که به دنبال تشدید روند آتروفی واژن و دستگاه تناسلی تحتانی افزایش یافته و با مصرف انواع روش‌های استروئید درمانی کاهش پیدا می‌کنند. بنابراین می‌توان گفت کاهش این نوع سلول‌ها نوعی پاسخ درمانی است که این پاسخ در روش هورمون درمانی کلاسیک در مقایسه با تیبولون بیش‌تر رویت گردید. از آنجایی که مکمل کلسیم یک روش درمانی غیر هورمونی است بنابراین انتظار می‌رفت که تغییرات سلولی در این روش نسبت به دو روش هورمونی دیگر کم‌تر باشد که نتایج این مطالعه نیز موید همین مطلب است. در ادامه تفسیر روند پاسخ‌دهی به درمان درصد سلول‌های بینابینی، سطحی و نیز ارزش بلوغ سلول‌های واژن باید افزایش پیدا کنند که در این بررسی درصد سلول‌های بینابینی در گروه هورمون درمانی جای‌گزینی بیش‌تر از تیبولون و مکمل کلسیم گزارش گردید و در گروه تیبولون نیز این متغیر بیش از مکمل کلسیم مشاهده شد. درصد سلول‌های سطحی در گروه درمانی تیبولون در مقایسه با هورمون درمانی جای‌گزینی و مکمل کلسیم و نیز در گروه هورمون درمانی جای‌گزینی نسبت به مکمل کلسیم بیش‌تر مشاهده گردید. مقایسه فاکتور ارزش بلوغ سلول‌های واژن نیز نشان داد بین

ناشی از مصرف تیبولون از هورمون درمانی جای‌گزینی بیش‌تر بود اما میزان هزینه- اثربخشی و شاخص ارزیابی کیفیت سال‌های عمر (Quality Assessment Life Years) برای تیبولون بیش‌تر از هورمون درمانی جای‌گزینی برآورد شد. از این‌رو این محققین پیشنهاد کردند تیبولون به‌علت هزینه- اثربخش‌تر بودن و نیز افزایش بیش‌تر شاخص ارزیابی کیفیت سال‌های عمر در مقایسه با هورمون درمانی جای‌گزینی، گزینه انتخابی مناسبی برای جای‌گزینی رژیم هورمون درمانی می‌باشد. [۲۸].

ارائه گزارش سیتولوژی پاپ اسمیر از سوی آزمایشگاه‌های پاتولوژی هر یک از مراکز نمونه‌گیری یکی از محدودیت‌های این پژوهش می‌باشد و این محدودیت منجر به ایجاد تفاوت بین مشاهده‌گرها در ارائه گزارش نهایی پاپ اسمیر گردید که خود یکی از عوامل احتمالی عدم تبعیت داده‌های جمع‌آوری شده از الگوی توزیع نرمال می‌باشد. هم‌چنین به‌علت محدودیت زمانی برای پژوهش‌گران، این کارآزمایی بالینی در طی ۶ ماه انجام گرفت که حداقل زمان لازم برای ظهور اثرات درمانی رژیم‌های درمانی استفاده شده می‌باشد. از این‌رو پیشنهاد می‌گردد مطالعات آتی با در نظر گرفتن زمان بیش‌تری برای مداخله انجام گیرد.

از آن‌جایی که تیبولون همانند هورمون درمانی کلاسیک منجر به بهبود شاخص و ارزش بلوغ سلول‌های واژن می‌گردد و با توجه به خطرات احتمالی و عوارض جانبی مصرف هورمون درمانی کلاسیک، تأمل و حسن دقت در انتخاب روش درمانی مناسب جهت بهبود علائم یائسگی از جمله آتروفی دستگاه تناسلی از سوی تیم پزشکی و ارائه‌دهندگان خدمات سلامت پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر، حاصل پایان‌نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد مامایی است که در شورای پژوهشی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به تصویب رسید (شماره مصوب م ۱۵۰/۷۵۱۴). بدین‌وسیله از ریاست محترم و کلیه

همکاران نیز که به مدت یک سال بر روی ۲۶۷۳ زن یائسه انجام شد، بیانگر افزایش میزان سلول‌های سطحی در گروه هورمون درمانی پس از درمان نسبت به قبل از آن بود. هم‌چنین این اختلاف معنادار بین گروه تحت درمان و گروه کنترل نیز گزارش شد [۲۲]. نتایج حاصل از مطالعه ما در بخش مقایسه یافته‌های هورمون درمانی کلاسیک و مکمل کلسیم به عنوان گروه شاهد موید نتایج حاصل از مطالعات فوق‌می‌باشد. در بررسی اثرات درمانی تیبولون نیز مطالعات بسیار انجام گرفته است از جمله مطالعه Nijland و همکاران که با هدف بررسی تاثیر تیبولون (۱/۲۵ میلی‌گرم) و رالوکسیفن بر روی کیفیت زندگی و عمل‌کرد جنسی زن یائسه انجام گرفته است. یافته‌های حاصل از این پژوهش تصادفی و دوسوکور نشان‌دهنده اثرات درمانی بیش‌تر تیبولون در مقایسه با رالوکسیفن در بهبود آتروفی واژن بود اما در زمینه عمل‌کرد جنسی واحدهای تحت پژوهش به جز در بخش لغزنده‌سازی واژن اختلاف معناداری در بین دو گروه درمانی مشاهده نشد [۲۳]. نتایج حاصل از مطالعه Mymer, Morris, Swanson و همکاران نیز نشان‌دهنده بهبود بیش‌تر علائم آتروفی در گروه درمانی تیبولون در مقایسه با گروه مصرف‌کننده دارونما بود [۲۴-۲۶]. که نتایج حاصل از مطالعه ما نیز در بخش مقایسه اثرات درمانی تیبولون و مکمل کلسیم تاییدی بر یافته‌های حاصل از مطالعات فوق می‌باشد.

یافته‌های حاصل از مطالعه Hammar و همکاران که با هدف بررسی مقایسه‌ای اثرات تیبولون و هورمون درمانی در بهبود علائم یائسگی در زنان یائسه انجام گرفت، بیانگر اثرات درمانی مشابه هر دو رژیم درمانی بر روی گرگرفتگی، تعریق، خشکی واژن، عمل‌کرد جنسی و الگوی خون‌ریزی بود اما میزان دفعات خون‌ریزی و لکه‌بینی در مصرف‌کنندگان تیبولون کم‌تر از هورمون درمانی بود [۲۷]. با توجه به نتایج مطالعات در راستای مقایسه اثرات درمانی تیبولون و هورمون درمانی جای‌گزینی، Diaby و همکاران از دیدگاه اقتصادی به استفاده از این دو رژیم درمانی در دوران یائسگی پرداختند. یافته‌های حاصل از این مطالعه سه ساله نشان داد اگرچه میزان هزینه

[13] Raobaikady B, Parsons MF, Reed MJ, Purohit A. Lack of aromatization of the 3-keto-4-ene metabolite of tibolone to an estrogenic derivative. *Steroids* 2006; 71: 639-646.

[14] Hackley B, Rousseau ME. CEU: Managing menopausal systems after the womens health initiative. *J Midwifery Womens Health* 2004; 49: 87-95.

[15] Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: Clinical recommendation and practical guidelines a report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51: 21-28.

[16] van der Vaart CH, Roovers JP, de Leeuw JR, Heintz AP. Association between urogenital systems and depression in community-dwelling women aged 20 to 70 years. *Urology* 2007; 69: 691-696.

[17] Brown JS, Bradley CS, Subak LL, Richter HE, Kraus SR, Brubaker L, et al. The sensitivity and specificity of simple test to distinguish between urge and stress urinary incontinence. *Ann Intern Med* 2006; 144: 715-723.

[18] Somunkiran A, Erel CT, Demirci F, Senturk ML. The effect of tibolone versus 17-B stradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause. *Maturitas* 2007; 56: 61-68.

[19] Timmer CJ, Verheul HA, Doorstam DP. Pharmacokinetics of tibolone in early and late postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 101-106.

[20] Gupta S, Kumar N, Singhal N, Manektala U, Jain S, Sodhani P. Cytochrome and morphological alterations in cervicovaginal smears of postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Diagn Cytopathol* 2006; 34: 676-681.

[21] Manonai J, chittacharoen A, Theppisai U. Effect of esteradiol valarate and levonorgestrel on vaginal health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115: 190-193.

[22] Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75: 1065-1079.

[23] Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Davis SR. Effects of tibolone and raloxifene on health-related quality of life and sexual function. *Maturitas* 2007; 58: 164-173.

[24] Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2006; 13: 917-925.

[25] Morris EP, Wilson PO, Robinson J, Rymer JM. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 954-959.

[26] Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson PO. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994; 18: 127-133.

[27] Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904-911.

[28] Diaby V, Perreault S, Lachaine J. Economic impact of tibolone compared with continuous-combined hormone replacement therapy in the management of climacteric symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 2007; 58: 138-149.

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. هم‌چنین پژوهش‌گران این مطالعه مراتب قدردانی خود را از همکاری شرکت اهران تجارت در تهیه داروی تیبوform اعلام می‌دارند.

منابع

[1] Hsieh CH, Su TH, Chang ST, Lin SH, Lee MC, Lee MY. Prevalence of and attitude toward urinary incontinence in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 100: 171-174.

[2] Bachmann G, Korner P. Bleeding patterns associated with oral contraceptive use review of literature. *Contraception* 2007; 76: 182-189.

[3] Abstracts of the 7th European congress on menopause: 3-7 June 2006. Istanbul Turkey. *Maturitas* 2006; 54: 1-122.

[4] Huang AJ, Brown JS, Kanaya AM, Creasman JM, Ragins AI, Van Den Eeden SK, Thom DH. Quality of life impact and treatment of urinary incontinence in ethnically diverse older women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2000-2006.

[5] Gülseren L, Kalafat D, Mandaci H, Gülseren S, Camli L. Effect of tibolone on the quality of life, anxiety-depression levels and cognitions in natural menopause. An observational follow-up study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 71-73.

[6] Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vázquez F. Low dose vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005; 50: 98-104.

[7] Cotreau MM, Chennathukuzhi VM, Harris HA, Han L, Dorner AJ, Apseloff G, et al. A study of 17 beta-estradiol regulated genes in the vagina of postmenopausal women with vaginal atrophy. *Maturitas* 2007; 58: 366-376.

[8] Handa VL, Garrett E, Hendrix S, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 27-32.

[9] Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary dysfunction. *Urology* 2003; 64: 45-51.

[10] Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology*. 7th, ed. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins. 2005; pp: 703-706.

[11] Meeuwse IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar H. The influence of tibolone quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41: 35-43.

[12] Reed MJ, Kloosterboer HJ. Tibolone selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR). *Maturitas* 2004; 48: 54-56.

Comparing the effects of tibolone and continuous hormone replacement therapy on the vaginal maturation index and value in menopausal women

Maasoumi Raziye (M.Sc)¹, Ziaei Saeideh (M.D)^{*1}, Faghihzadeh Soghrat (Ph.D)²

1 - Dept. of Midwifery and Reproductive Health, Medical Sciences Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2 - Dept. of Biostatistics, Medical Sciences Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

(Received: 20 Jul 2011 Accepted: 18 Feb 2012)

Introduction: Atrophic vaginitis is one of the most common complications in menopause. Different hormonal replacement therapy methods are available that can relieve this status. The objective of this research was comparing the therapeutic effects of tibolone and continuous hormone replacement therapy on the vaginal maturation index and vaginal maturation value.

Material & methods: 150 healthy women in postmenopausal period were randomly enrolled in this controlled clinical trial. Women were allocated in the three groups; tibolone, hormone replacement therapy and Ca+D tablet. Vaginal maturation index and vaginal maturation value were determined by Pap smear test before and six months after the treatments.

Results: Wilcoxon test revealed the percentage of parabasal cells, superficial cells and vaginal maturation value were different before and after the treatments in hormone replacement therapy and tibolone groups ($P=0.001$). Mann-Whitney test show that the percentage of parabasal cells was lower in hormone replacement therapy group in comparison within tibolone ($P=0.002$) and Ca+D groups ($P=0.001$). Also this variable was lower in the tibolone group in comparison within the Ca+D group ($P=0.001$). The percentage of intermediate cells was more in hormone replacement therapy group in comparison within the tibolone ($P=0.03$) and Ca+D groups ($P=0.001$), but there weren't significant difference between tibolone and Ca+D groups. In this regard, the percentage of superficial cells and maturation value were more in tibolone and hormone replacement therapy groups in comparison within Ca+D group ($P=0.001$), but these variable weren't different between hormone replacement therapy and tibolone groups.

Conclusion: Therapeutic effects of tibolone on vaginal maturation index and vaginal maturation value were similar to hormone replacement therapy. Due to side effects and possible risks of classical hormone therapy, more attention to these points is suggested to medical team and health care providers for the best choose treatment in menopausal women.

Keywords: Menopause, Hormone replacement therapy, Tibolone, Atrophic vaginitis

* Corresponding author: Fax: +98 21 82883811; Tel: +98 21 82883555
ziaei_sa@modares.ac.ir