

## مقایسه الگوهای خونریزی رحمی در خانم‌های یائسه تحت هورمون درمانی جایگزین ترکیبی مداوم و دوره‌ای

دکتر طیبه جاهد بزرگان\* دکتر صدیقه حسن‌زاده\*\*

### Evaluation of bleeding patterns in postmenopausal women under continuous or sequential hormone therapy

T Jahedbozorgan S Hasanzadeh

دریافت: ۸۵/۶/۸ پذیرش: ۸۶/۵/۲۹

#### \*Abstract

**Background:** The improved uterine bleeding profile in postmenopausal women receiving hormone therapy likely enhance compliance with hormone replacement therapy.

**Objective:** To compare the bleeding patterns in post menopausal women receiving continuous or sequential hormone therapy.

**Methods:** This quasi-experimental clinical trail was performed on 44 healthy postmenopausal women < 65 years old with intact uterus who were presented for gynecologic examination at Bouali hospital in Tehran (Iran) during 2001-2002. The patients were divided into two groups marked as group I including postmenopausal women on oral replacement with estrogen conjugate 0.625 mg and medroxyprogesterone 2.5 mg daily, in a continuous combined fashion, and group II composed of post menopausal women on oral replacement with estrogen conjugate 0.625 mg daily and medroxyprogesterone 5 mg during the last 14 days of each month. The patients were followed up for one year. The data on bleeding patterns and their relationship with duration of menopause and body mass index were analyzed statistically using  $\chi^2$  and Fisher exact tests.

**Findings:** The mean menopause age was  $53 \pm 4.7$  and  $45.2 \pm 2.2$  years in group I and II, respectively. There was a significant difference between two groups, statistically ( $p < 0.001$ ). The mean menopause duration was  $3.8 \pm 2.8$  years in group I and  $1.1 \pm 0.8$  in group II with a statistically significant difference between two groups ( $p = 0.01$ ). The difference in body mass index between two groups was insignificant, statistically. All women in group I (22/100%) were found to have amenorrhea after one year. Among the patients in group II, one (14.3 %) suffered spotting, 5 (71.4%) with regular bleeding and 1 (14.3%) with amenorrhea following the same time period. The difference in bleeding patterns between two groups was shown to be statistically significant ( $p = 0.000$ ).

**Conclusion:** While unexpected vaginal bleeding in women using continuous combined HRT decreased after 1 year, the degree of bleeding among those using cyclic HRT remained unchanged.

**Keywords:** Hormone Replacement Therapy, Uterine Hemorrhage, Menopause, Women

#### \*چکیده

**زمینه:** خونریزی رحمی در مصرف کنندگان هورمون درمانی جایگزین (HRT) از علل عمده قطع درمان است و کاهش این عارضه موجب پذیرش بیشتر هورمون خواهد شد.

**هدف:** مطالعه به منظور مقایسه الگوهای خونریزی رحمی در هورمون درمانی به روش ترکیبی مداوم و روش دوره‌ای انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این کارآزمایی بالینی نیمه تجربی بر روی ۴۴ خانم یائسه بدون بیماری زمینه‌ای کم‌تر از ۶۵ سال مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان بوعلی تهران در سال ۸۱-۱۳۸۰ انجام شد. بیماران بر اساس تمایل خود در دو گروه HRT قرار گرفتند و یک سال پی‌گیری شدند. یک گروه به روش ترکیبی مداوم روزانه ۰/۶۲۵ میلی‌گرم استروژن کونژوگه و ۲/۵ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات خوراکی دریافت کردند. گروه دوم به روش ترکیبی دوره‌ای روزانه ۰/۶۲۵ میلی‌گرم استروژن کونژوگه و در ۱۴ روز آخر ماه ۵ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات خوراکی دریافت کردند. ارتباط خونریزی با مدت یائسگی و میانگین نمایه توده بدنی بررسی و داده‌ها با آزمون‌های آماری مجذور کای و دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** میانگین سن یائسگی در گروه مداوم  $53 \pm 4.7$  و در گروه دوره‌ای  $45.2 \pm 2.2$  سال و اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0.001$ ). میانگین طول مدت یائسگی در گروه مداوم  $3.8 \pm 2.8$  و در گروه دوره‌ای  $1.1 \pm 0.8$  سال و اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0.01$ ). میانگین نمایه توده بدنی در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نداشت. در پایان یک سال از ۲۲ نفر باقی‌مانده، در گروه HRT مداوم هیچ خونریزی و لکه بینی نداشتند و از ۷ نفر باقی‌مانده در گروه HRT دوره‌ای ۱ نفر لکه‌بینی، ۵ نفر خونریزی و ۱ نفر آمنوره داشتند. اختلاف میزان بروز خونریزی بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p = 0.000$ ).

**نتیجه‌گیری:** خونریزی‌های رحمی ناخواسته بعد از حداقل یک سال مصرف هورمون درمانی ترکیبی مداوم کاهش پیدا می‌کند، ولی با درمان به روش ترکیبی کاهش چندانی ندارد.

**کلیدواژه‌ها:** هورمون درمانی جایگزین، خونریزی رحمی، یائسگی، زنان

\* استادیار زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
\*\* دستیار زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
آدرس مکاتبه: تهران، میدان شوش، خیابان فداییان اسلام، بیمارستان مهدیه

**\* مقدمه:**

یائسگی مرحله‌ای از حیات زنان است که به دلیل از بین رفتن عملکرد تخمدان و قطع قاعدگی رخ می‌دهد. در حال حاضر انتظار می‌رود که زنان حدود  $\frac{1}{3}$  عمر خود را بعد از یائسگی بگذرانند. با افزایش امید به زندگی تأثیر منفی کمبود طولانی مدت استروژن با اهمیت‌تر می‌شود و بسیاری از زنان به دنبال محرومیت از استروژن دچار علائمی از قبیل گرگرفتگی، خشکی واژن، مشکل ادراری و عفونت دستگاه ژنیتال تحتانی و ادراری ناشی از آتروفی دستگاه ادراری-تناسلی، تغییرات سایکو فیزیولوژیک، پوکی استخوان و بیماری قلبی-عروقی می‌شوند.<sup>(۱)</sup>

هورمون درمانی جایگزین (Hormone Replacement Therapy) برای هر زن مبتلا به نشانه‌های کمبود استروژن قابل استفاده است. مصرف طولانی مدت HRT توسط WHI (Women's Health Initiative) رد نشده است، زیرا علاوه بر بهبود گرگرفتگی، حداکثر اثر پیشگیری از شکستگی استخوان ناشی از پوکی استخوان، کاهش سرطان کولورکتال، حفظ شادابی و قابلیت ارتجاعی پوست با مصرف HRT مشاهده شده است.<sup>(۲)</sup> مصرف HRT به دو روش وجود دارد: یکی، روش مداوم که استروژن و پروژسترون به طور مداوم و بدون قطع داده می‌شود. دوم، روش دوره‌ای که استروژن مداوم، ولی پروژسترون به طور دوره‌ای برای ۱۴ روز در ماه داده می‌شود.

نگران‌کننده‌ترین مشکل متعاقب درمان با روش مداوم، خونریزی‌های حین مصرف هورمون است. انتظار می‌رود حدود ۸۰ درصد این افراد پس از یک سال خونریزی نداشته باشند. در روش دوم خونریزی رحمی به طور دوره‌ای پس از قطع پروژسترون رخ می‌دهد. هر گونه خونریزی پس از یک سال در روش مداوم و حین مصرف پروژسترون در روش دوره‌ای غیر طبیعی تلقی می‌شود و به انجام بیوپسی نیاز دارد.<sup>(۳)</sup>

در این تحقیق بر آن شدیم تا الگوهای خونریزی رحمی در دو روش مداوم و دوره‌ای را مقایسه کرده و ارتباط آن را با سن، طول مدت یائسگی و نمایه توده بدنی بیماران تعیین نماییم.

**\* مواد و روش‌ها:**

این کارآزمایی بالینی نیمه تجربی طی سال‌های ۸۱-۱۳۸۰ در درمانگاه زنان بیمارستان بوعلی شهر تهران انجام شد. افراد واجد شرایط شامل زنان متأهل و سالم یائسه (حداقل یک سال از تاریخ آخرین قاعدگی آنها گذشته یا FSH بالاتر از ۴۰ واحد بین‌المللی در لیتر داشتند)، بدون سابقه هیستریکتومی و کم‌تر از ۶۵ سال بود که به طور سرشماری یک سال وارد مطالعه شدند. زنانی که بیماری‌های غدد، هیپرلیپیدمی، بیماری‌های قلبی، دیابت، پرفشاری خون کنترل نشده، بیماری‌های کبدی، کیسه صفرا، سابقه ترومبوآمبولی یا هرگونه بدخیمی، سابقه قبلی مصرف استروژن و پروژسترون یا هر یافته غیر طبیعی در آزمایش‌های درخواستی داشتند، از مطالعه خارج می‌شدند. برای تمام زنان واجد شرایط پس از گرفتن شرح حال، معاینه فیزیکی شامل گرفتن فشار خون، قد، وزن، معاینه پستان و معاینه زنان انجام شد. پاپ‌اسمیر، آزمایش‌های کبدی، ارزیابی چربی، کلسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز، ماموگرافی از پستان‌ها، سونوگرافی از طریق واژن جهت بررسی ضخامت آندومتر و ارزیابی آدنکس انجام شد. در صورت طبیعی بودن آزمایش‌ها و ضخامت آندومتر کم‌تر از ۵ میلی‌متر در سونوگرافی واژینال، افراد وارد مطالعه می‌شدند. روش مطالعه برای بیماران تشریح شده و مزایا و خطرهای احتمالی برای آنها توضیح داده می‌شد. پس از کسب رضایت از بیماران پرسش‌نامه اطلاعاتی تکمیل شد و بیماران (۴۴ نفر) بر اساس تمایل در یکی از دو گروه هورمون درمانی ترکیبی مداوم یا دوره‌ای قرار گرفتند. بیماران به مدت یک سال از نظر الگوی خونریزی رحمی پی‌گیری شدند. در گروه هورمون درمانی ترکیبی مداوم به بیماران روزانه ۰/۶۲۵ میلی‌گرم استروژن کرنژوکه همراه با ۲/۵ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون خوراکی داده شد. در گروه هورمون درمانی ترکیبی دوره‌ای به بیماران روزانه ۰/۶۲۵ میلی‌گرم استروژن کونژوکه همراه با ۵ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون در ۱۴ روز آخر هر ماه تجویز شد. از بیماران

### \* بحث و نتیجه گیری:

در این مطالعه در روش ترکیبی مداوم در پایان ۶ ماه اول، ۶۵/۲ درصد و در پایان ۶ ماهه دوم ۱۰۰ درصد آمنوره شدند. در حالی که در گروه ترکیبی دوره‌ای، در پایان ۶ ماه اول، ۸۵/۷ درصد خون‌ریزی دوره‌ای و ۱۴/۳ درصد لکه بینی داشتند و در پایان ۶ ماه دوم ۷۱/۴ درصد خون‌ریزی دوره‌ای، ۱۴/۳ درصد لکه‌بینی داشتند و ۱۴/۳ درصد آمنوره شدند.

این یافته نشان می‌دهد که تداوم درمان و گذشت زمان، بسیاری از موارد خون‌ریزی‌های حین مصرف دارو در روش ترکیبی مداوم را حل می‌نماید و فرد را به سمت آمنوره پیش می‌برد. در روش ترکیبی دوره‌ای، افراد سیکل‌های با کنترل خوب را تجربه می‌کنند. در مطالعه آرچر و همکاران نیز روش ترکیبی مداوم به دلیل ایجاد آمنوره و کاهش بروز خون‌ریزی‌های غیر مترقبه، روش قابل پذیرش از طرف بیماران بود. حدود ۶۱ درصد از خانم‌هایی که این روش را انتخاب نمودند، بعد از یک سال هیچ‌گونه خون‌ریزی نداشتند، در حالی که در روش ترکیبی دوره‌ای خون‌ریزی‌های منظم ماهیانه خواهند داشت. در یک مطالعه دیگر ۸۹ درصد زنان بعد از یک سال مصرف روش ترکیبی مداوم، آمنوره شدند.<sup>(۴)</sup> اتینگر و همکاران دریافتند که خون‌ریزی‌های غیر مترقبه در خانم‌های یائسه دریافت کننده HRT در دو سال اول درمان ترکیبی مداوم به طور واضح کاهش می‌یابد و اکثر خانم‌ها آمنوره می‌شوند.<sup>(۵)</sup>

در این مطالعه  $\frac{2}{3}$  خانم‌هایی که میانگین طول مدت یائسگی آنها ۳/۸ سال بود، در سنین بالای ۵۰ سال قرار داشتند و تمایل به خون‌ریزی ماهیانه نداشتند. لذا روش ترکیبی مداوم را انتخاب کردند، در حالی که خانم‌هایی که میانگین طول مدت یائسگی آنها ۱/۱ سال بود و در حوالی سنین ۴۵ سالگی یائسه شده بودند، تمایل به تداوم خون‌ریزی ماهیانه و انتخاب دارو به روش ترکیبی دوره‌ای داشتند. این موضوع تا اندازه‌ای می‌تواند مربوط به مسایل اعتقادی و فرهنگی جامعه ما

خواسته شد تا هر نوع لکه بینی، خون‌ریزی واژینال یا عدم خون‌ریزی حین مصرف داروها را یادداشت نمایند. بیماران تا پایان سه ماهه اول به صورت ماهیانه در درمانگاه معاینه می‌شدند. پس از آن از طریق تماس تلفنی یا مراجعه به درمانگاه، ماهیانه تا یک سال از وضعیت آنها اطلاع حاصل می‌شد. در ۳۳ بیمار گروه ترکیبی مداوم، ۱۱ نفر درمان را تا پایان یک سال ادامه ندادند و در نهایت ۲۲ نفر پی‌گیری شدند. در گروه ترکیبی دوره‌ای نیز ۴ نفر درمان را تا پایان یک سال ادامه ندادند و در مجموع ۷ نفر پی‌گیری شدند.

داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری تی و مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

### \* یافته‌ها:

میانگین سنی در گروه هورمون درمانی ترکیبی مداوم،  $53/4 \pm 4/6$  سال و در گروه هورمون درمانی ترکیبی دوره‌ای،  $45/3 \pm 2/3$  سال و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/001$ ).

میانگین طول مدت یائسگی در گروه ترکیبی مداوم  $3/8 \pm 2/8$  سال و در گروه ترکیبی دوره‌ای  $1/1 \pm 0/8$  سال و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/001$ ).

میانگین نمایه توده بدنی در گروه ترکیبی مداوم  $29/6 \pm 4/5$  و در گروه ترکیبی دوره‌ای  $28/8 \pm 6/5$  بود که تفاوت میان گروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود.

از ۲۲ نفر در گروه ترکیبی مداوم در پایان ۶ ماه اول ۶ نفر لکه بینی، ۱ نفر خون‌ریزی و ۱۵ نفر  $68/2$  درصد) عدم خون‌ریزی داشتند. در پایان یک سال هیچ‌کسی خون‌ریزی و لکه بینی نداشت. از ۷ نفر در گروه ترکیبی دوره‌ای در پایان ۶ ماه اول ۱ نفر لکه بینی و ۶ نفر خون‌ریزی داشتند و در پایان یک سال ۱ نفر لکه بینی و ۵ نفر خون‌ریزی داشتند فقط ۱ نفر هیچ‌گونه خون‌ریزی و لکه بینی نداشت. میزان بروز خون‌ریزی بین گروه‌ها از نظر آماری اختلاف معنی‌دار داشت ( $p = 0/000$ ).

2. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 755
3. Archer DF, Pickar JH, Bottiglionni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxy progesterone Acetate. *Obstet Gynecol* 1994 May; 8 (5 pt 1) : 686-92
4. Archer DF, Pickar JH. Hormone replacement therapy: effect of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding. *Obstet Gynecol* 2000 Dec; 96 (6): 899-905
5. Ettinger B, Li DK, Klein R. Unexpected vaginal bleeding and associated gynecologic care in postmenopausal women using hormone replacement therapy: Comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Fertil Steril* 1998 May; 69(5): 865-9
6. Shau WY, Hsieh CC, Hsieh TT, et al. Factors associated with endometrial bleeding in continuous hormone replacement therapy. *Menopause* 2002 May-June; 9(3): 188-94
7. Buyak E, Gurler A, Erenus M. Relationship between circulating estradiol levels, body mass index, and break through bleeding in post menopausal therapy. *Menopause* 1998; 5(1): 24-7
8. Doren M, Schneider HP. Long term compliance of continuous combined estrogen and progesterone replacement in postmenopausal women. *Maturitas* 1996 Oct, 25(2): 99-105

باشد. مطالعه انجام شده در ویرجینای شرقی نشان داد خانم‌هایی که طول مدت یائسگی آنها ۳ سال یا کمتر بود، ۷۲/۴ درصد بعد از سه ماه درمان در روش ترکیبی مداوم با مدروکسی پروژسترون ۵ میلی‌گرم و ۵۹ درصد در درمان با مدروکسی پروژسترون ۲/۵ میلی‌گرم آمنوره شدند.<sup>(۵)</sup> در مطالعه دیگری در دانشگاه ملی تایوان خانم‌هایی که طول مدت یائسگی آنها تا زمان شروع درمان ۲۴ ماه یا کمتر بود در عرض ۶ ماه اول درمان در خطر بیش‌تر خون‌ریزی‌های رحمی قرار داشتند.<sup>(۶)</sup>

در این مطالعه ارتباط نمایه توده بدنی و الگوی خون‌ریزی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. مطالعه‌ای در ترکیه بر روی ارتباط بین سطوح استرادیول سرم، نمایه توده بدنی و خون‌ریزی حین مصرف هورمون در خانم‌های یائسه تحت هورمون درمانی با روش مداوم ترکیبی نشان داد که افزایش نمایه توده بدنی ممکن است در ایجاد این نوع خون‌ریزی نقش داشته باشد، اما این ارتباط معنی‌دار نبود.<sup>(۷)</sup> همچنین در مطالعه‌ای در آلمان پذیرش طولانی مدت HRT ترکیبی مداوم در خانم‌های یائسه بررسی شد و نشان داد که احتمال تداوم آمنوره با HRT با افزایش طول مدت یائسگی یا وزن بدن ارتباطی ندارد.<sup>(۸)</sup>

بنابراین خانم‌ها می‌توانند با انتخاب روش HRT ترکیبی مداوم مطمئن باشند تا پایان یک سال از شروع درمان آمنوره خواهند شد و کسانی که خواهان تداوم خون‌ریزی‌های منظم ماهیانه هستند می‌توانند روش ترکیبی دوره‌ای را انتخاب کنند.

#### \* مراجع:

1. Berek J. Novak's Cynenology. 13<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 1109