

Comparative effects of the conventional hormone replacement therapy and tibolone on sexual performance in postmenopausal women

Moghassemi S(MSc)¹, Ziaei S(MD)^{2*}, Haidari Z(MSc)³

1- Department of Nursing and Midwifery, Gorgan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

2- Department of Midwifery, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3- Islamic Azad University of Najaf Abad, Najaf Abad, Iran

Received 23 Nov 2009 Accepted 12 May 2010

Abstract

Background: Sex life is one of the most important aspects of quality of life which is affected by a multitude of factors which can disrupt it. This study compares the effects of two different hormonal therapeutic regimens on sexual performance of postmenopausal women.

Materials and Methods: In this randomized clinical trial, a total of 111 healthy postmenopausal women with no absolute contraindication for hormone replacement therapy (HRT) were divided into two groups that received GI-Tibolone 2.5mg/day (N=57) and GII-continuous conjugated estrogen (CE) 0.625mg/day plus medroxyprogesterone acetate (MPA) 2.5mg/day (N=54) for six months. At baseline and after 6 months of treatment, blood samples were collected for determining sexual hormones level. Sexual function was assessed by Female Sexual Function Index (FSFI). Data were analyzed using Spss 16.

Results: Of all the participants, 45 women in the tibolone group and 32 women in HRT completed the study. Compared with the baseline values, the tibolone group significantly improved on all the six FSFI domains; however, in the HRT group, just two of the six domains, lubrication and pain, got improved. The increase in mean total score and the score of each domain of FSFI except for satisfaction domain in the tibolone group was significantly greater than the HRT group ($p<0.05$). In the tibolone group, testosterone ($p=0.003$), FTI ($p=0.002$), and FEI ($p=0.021$) increased in comparison to the baseline, whereas SHBG decreased ($p<0.001$). In GII group, SHBG ($p=0.001$) significantly increased and tibolone was tolerated better than HRT.

Conclusion: In post menopausal women, tibolone is more effective than HRT in improving sexual function scores, especially the desire, arousal, and orgasm domains. Its side effects are also much more acceptable.

Keywords: Hormone replacement therapy, Menopause, Sex, SHBG, Testosterone, Tibolone

*Corresponding author:

Address: Department of Midwifery, Faculty of Medicine, Tarbiat Modares University, Al-Ahmad Highway, Tehran, Iran

Email: ziaei_sa@modares.ac.ir

تأثیرات هورمون درمانی مرسوم و تیبولون بر عملکرد جنسی زنان یائسه

صدیقه مقسمی¹، دکتر سعیده ضیائی²، زینب حیدری³

- 1- کارشناس ارشد مامایی، گروه مامایی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، گرگان، ایران
 2- استاد، متخصص زنان و زایمان، گروه مامایی، دانشگاه تربیت مدرس تهران، تهران، ایران
 3- مربی، کارشناس ارشد مامایی، گروه مامایی، دانشگاه آزاد واحد نجف آباد، نجف آباد، ایران

تاریخ دریافت 88/9/2، تاریخ پذیرش 89/2/22

چکیده

زمینه و هدف: فعالیت جنسی یکی از جنبه های بسیار مهم کیفیت زندگی است که عوامل متعددی بر آن موثر بوده و باعث اختلال آن می‌شوند. هدف این مطالعه مقایسه تاثیر دو رژیم متفاوت هورمون درمانی بر عملکرد جنسی زنان یائسه است.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی است. 111 زن یائسه سالم که کنترااندیکاسیون قطعی هورمون درمانی نداشتند به دو گروه تقسیم شدند گروه یک روزانه 2/5 میلی‌گرم تیبولون (57 نفر) و گروه دو روزانه 0/625 میلی‌گرم استروژن کونژوگه همراه با 2/5 میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات (54 نفر) به مدت شش ماه دریافت کردند. در شروع و شش ماه پس از درمان، نمونه خون به منظور تعیین سطح هورمون‌های جنسی گرفته شد و عملکرد جنسی با استفاده از شاخص عملکرد جنسی زنان (FSFI) بررسی شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه 16 تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: 45 زن در گروه تیبولون و 32 زن در گروه هورمون درمانی تا انتهای مطالعه مورد پیگیری قرار گرفتند. در مقایسه با شروع درمان، گروه تیبولون در همه شش حیطة FSFI بهبود یافت در حالی که در گروه هورمون درمانی از شش حیطة تنها دو حیطة لغزندگی و درد بهتر شد ($p < 0/05$). افزایش میانگین نمره کل و نمره هر یک از حیطة‌های FSFI به جز حیطة رضایتمندی در گروه تیبولون نسبت به گروه هورمون درمانی به طور معنی‌دار بیشتر بود ($p < 0/05$). در گروه تیبولون، سطح سرمی تستوسترون ($p = 0/003$)، ایندکس تستوسترون آزاد ($p = 0/002$) و ایندکس استرادیول آزاد ($p = 0/021$) نسبت به قبل از درمان افزایش و سطح سرمی SHBG کاهش یافت ($p < 0/001$). در گروه دو، نسبت به قبل از درمان SHBG به طور معنی‌دار افزایش یافت ($p = 0/001$) و رژیم درمانی تیبولون بهتر از هورمون درمانی تحمل شد.

نتیجه‌گیری: تیبولون در بهبود نمرات عملکرد جنسی زنان یائسه به خصوص میل، تهییج و ارگاسم، موثرتر از هورمون درمانی مرسوم است ضمن آن که عوارض جانبی آن قابل قبول‌تر است.

واژگان کلیدی: عملکرد جنسی، تیبولون، یائسگی، هورمون درمانی جایگزین، تستوسترون، اس اچ بی جی

*نویسنده مسئول: تهران، تقاطع بزرگراه جلال آل احمد و کوی نصر، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه مامایی

Email: ziaei_sa@modares.ac.ir

مقدمه

تعریف سازمان جهانی بهداشت از یائسگی توقف دائمی قانندگی به علت از دست دادن فعالیت فولیکول‌های تخمدانی است، این توصیف با 12 ماه قطع قاعدگی که ناشی از حاملگی یا شیردهی نباشد، دقیق‌تر می‌شود (1). متوسط سن شروع یائسگی سال‌های 48-55 سالگی زندگی است که از نظر فیزیولوژیک با کاهش ترشح استروژن ناشی از فقدان عملکرد فولیکولی مرتبط (2) و با علائم زیادی همراه است؛ مثل افسردگی، تحریک پذیری، خستگی، بی‌خوابی، کاهش عملکرد شناختی، خشکی واژن و پوست، بی‌اختیاری ادراری، عفونت‌های دستگاه ادراری و آرتری (3-4) که کیفیت زندگی و جنبه‌های مهم آن از جمله عملکرد جنسی را تحت تأثیر قرار می‌دهند (4).

فعالیت جنسی یکی از جنبه‌های بسیار مهم کیفیت زندگی است که عوامل متعددی در آن موثر بوده و باعث اختلال آن می‌شوند. اختلال عملکرد جنسی مونث (Female Sexual Dysfunction - FSD) که به صورت اختلال در میل جنسی، برانگیختگی یا ارگاسم تعریف می‌شود منجر به درماندگی فرد شده و بر کیفیت زندگی و روابط بین فردی تأثیر گذار است (5). مشکلات و شکایات جنسی در کل دوران باروری شایع است اما احتمال اختلال عملکرد جنسی در زنان یائسه خیلی بیشتر است (6)، به طوری که شیوع آن در ایالات متحده حدود 23-63 درصد با بیشترین شیوع در گروه سنی زنان بعد از یائسگی است (7، 8). اگرچه افزایش سن، عامل تعیین کننده‌ای در کاهش عملکرد جنسی زنان است، اما تغییرات هورمونی نیز مداخله‌گرهای مهم اختلال عملکرد جنسی در زنان محسوب می‌شوند (9).

امروزه درمان علائم کلیماکتریک به دو دسته درمان‌های طبی و طب مکمل تقسیم می‌شود که از رایج‌ترین درمان‌های طبی هورمون درمانی با استروژن به تنهایی یا ترکیب استروژن و پروژسترون است. اگرچه مشخص شده است که هورمون درمانی با کاهش قابل توجه نشانه‌های یائسگی باعث بهبود سلامت کلی و کیفیت زندگی زنان در این دوران می‌شود (9، 10) اما این حقیقت که هورمون‌های

موجود ممکن است موجب مشکلاتی در سلامتی مانند سرطان سینه، ترومبوآمبولی و بیماری عروق کرونر قلب و سکنه شود موجب توجه به عوامل متفاوت شده است (11). یکی از این عوامل تیبولون است که استروئیدی صنعتی با تأثیرات مشابه هورمون‌های تخمدانی است. تیبولون از نظر ساختمانی، به پروژستین‌های 19- نور تستوسترون مرتبط است که از نظر بالینی در عوامل خوراکی پیش‌گیری از حاملگی مصرف می‌شوند. تیبولون آثار استروژنی مفیدی بر گرگرفتگی و خشکی واژن دارد. کارایی تجویز تیبولون به صورت دوز روزانه 2/5 میلی‌گرم برای درمان گرگرفتگی، به اندازه رژیم‌های استاندارد هورمون درمانی بعد از یائسگی است (3). مطالعات اندکی درباره اثرات هورمون درمانی و از جمله تیبولون بر عملکرد جنسی زنان انجام شده است (12). با توجه به افزایش امید به زندگی و جمعیت روبه رشد سالخوردگان، مسایل جسمی و روانی مرتبط با یائسگی از دیدگاه بهداشت عمومی اهمیت زیادی داشته و نیاز به یک راه حل مناسب، اثر بخش و بی‌ضرر برای پیش‌گیری و درمان این عوارض احساس می‌شود.

هدف از این مطالعه بررسی مقایسه‌ای تأثیر تیبولون و هورمون درمانی با استروژن کونژوگه و پروژسترون بر عملکرد جنسی زنان یائسه سالم ایرانی و تغییرات ایجاد شده در سطح هورمون‌های جنسی و گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی (Sex Hormone Binding Globulin - SHBG) پس از شش ماه درمان می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه کارآزمایی بالینی است که طی سال‌های 1385 - 1387 در درمانگاه‌های زنان بیمارستان‌های فجر و بوعلی سینا، پلی‌کلینیک‌های شهید حیدری و ابوریحان و یک مرکز خصوصی در شهر تهران انجام شد.

در این مطالعه با استفاده از فرم انتخاب نمونه افراد واجد شرایط انتخاب شدند. که این شرایط شامل، وقوع یائسگی بعد از 40 سال، داشتن همسر یا شریک جنسی، نداشتن هر گونه سابقه بیماری کبدی فعال، بیماری کلیوی،

به طور تصادفی به دو گروه تیبولون (57 نفر) و هورمون درمانی (54 نفر) تقسیم شدند، افراد گروه تیبولون، تیبولون Tibofem ساخت شرکت دارویی سیپلا Cipla هند به شماره سریال 403722 Goa (15) با دوز 2/5 میلی گرم در روز و افراد گروه هورمون درمانی، 0/625 میلی گرم استروژن کونژوگه و 2/5 میلی گرم مدروکسی پروژسترون استات روزانه دریافت کردند. به هر دو گروه روزانه کلسیم - د (500 میلی گرم + 200 واحد) داده شد. بیماران به مدت شش ماه پی گیری شدند. پس از پایان مطالعه مجدداً پرسش نامه عملکرد جنسی تکمیل و هورمون های مورد بررسی اندازه گیری شد همچنین پرسش نامه محقق ساخته به منظور بررسی عوارض جانبی، تکمیل گردید.

اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمون های کای دو، فیشر آزمون تی - زوجی، من ویتنی و تی - مستقل توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه 16 تجزیه و تحلیل شد. سطح معنی داری نیز کمتر از 0/05 در نظر گرفته شد.

عملکرد جنسی با استفاده از پرسش نامه 19 موردی FSFI روزن و همکاران اندازه گیری شد که پایایی و روایی نسخه فارسی آن توسط محمدی و همکاران تایید شده است (16). این پرسش نامه، شش بعد از عملکرد جنسی را طی 4 هفته اخیر می سنجد که شامل میل، برانگیختگی، لغزندگی، ارگاسم، رضایتمندی و درد حین مقاربت می باشد. طبقه بندی حیطه ها در پرسش نامه اجازه بررسی عملکرد جنسی طبق DSM-IV را می دهد (17).

پرسش نامه عوارض جانبی و رضایت از درمان یک پرسش نامه 23 سوالی محقق ساخته است که با توجه به پژوهش های مشابه و عوارض نامطلوب گزارش شده در مطالعات قبلی و نیز راهنمای مصرف تیبولون که توسط شرکت سازنده دارو منتشر شده (3، 11، 15، 18-23) تهیه شد. همچنین از افراد خواسته شد تا در صورت وجود عوارضی غیر از موارد گفته شده، آن را بیان کنند. دو سوال درباره رضایتمندی و تمایل به ادامه مصرف درمان نیز از افراد پرسیده شد (24).

قلبی، تیروئید، دیابت، بیماری های التهابی (عفونی و غیر عفونی)، بیماری های ترومبوآمبولیک یا عروق مغزی، بیماری های روانی، هیپرلیپیدمی، نداشتن سابقه شیمی درمانی و یا پرتو درمانی لگن یا کل بدن، عدم درمان جایگزین هورمونی طی شش ماه اخیر، عدم استفاده از ویتامین E، فلوکستین، سوی منوپوز، پروپرانولول، داروهای اعصاب و روان و دیگر داروهای گیاهی یا شیمیایی مؤثر بر علائم یائسگی، عدم استعمال دخانیات و مشروبات الکلی یا مواد مخدر بوده است. سپس اطلاعات لازم در زمینه یائسگی و علائم و عوارض آن، روش های مقابله و پیش گیری از این عوارض، تغذیه صحیح دوران یائسگی، ورزش و پیاده روی در اختیار آنها قرار می گرفت. پس از اخذ رضایت نامه از افراد برای شرکت در مطالعه، بررسی اولیه که شامل شرح حال پزشکی، معاینه فیزیکی و زنانه (به منظور رد بیماری های عمومی و سیستمیک، عفونت ها و مشکلات جدی دستگاه تناسلی)، اندازه گیری فشارخون، قد و وزن بود صورت می گرفت. پس از آن آزمایش پاپ اسمیر انجام و آزمایش های اندازه گیری آنزیم های کبدی، اوره، کراتینین، قندخون و شمارش کامل خون، سونوگرافی رحم و ضمایم انجام شد. سپس در صورت مناسب بودن جواب آزمایش ها و پاپ اسمیر، فرم پرسش نامه شامل سوالات مربوط به مشخصات عمومی افراد مورد مطالعه و سوالات بررسی عملکرد جنسی زنان یائسه (Female Sexual Function Index -FSFI) از طریق مصاحبه تکمیل گردید.

بر اساس مطالعات مشابه (13، 14) برای تعیین حجم نمونه از فرمول زیر با سطح اطمینان 95 درصد و توان آزمون 90 درصد استفاده شد و با محاسبه 20 درصد ریزش، 50 نفر برای هر گروه در نظر گرفته شد.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (s_1^2 + s_2^2)}{\delta^2}$$

پس از بررسی شرایط 111 نفر از زنان متاهل یائسه و سالم 60 - 45 ساله که حداقل 12 ماه آموره بودند یا با استرادیول سرمی کمتر از 35 پیکوگرم در دسی لیتر حداقل 6 ماه از آخرین قاعدگی آنها گذشته بود، انتخاب و

و 82/5 درصد در گروه تیبولون خانه‌دار بودند، که از این نظر نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. در گروه هورمون درمانی 9 نفر از مطالعه خارج شدند که علل آن ترس از عوارض جانبی (6 نفر) و توصیه پزشک دیگر (1 نفر) و قطع پیگیری (2 نفر) بود و همچنین 7 نفر به علت خونریزی نامنظم رحمی، 2 نفر به علت حساسیت و درد سینه، 2 نفر به علت سر درد و سرگیجه، 1 نفر به علت مشکلات گوارشی و 1 نفر به علت درد عضلانی دوره درمان شش ماهه را کامل نکردند. در گروه تیبولون 6 نفر، (4 نفر به دلیل ترس از عوارض جانبی و 2 نفر به دلیل قطع پیگیری) از مطالعه خارج شدند و 2 نفر به علت خونریزی نامنظم رحمی، 2 نفر به علت سردرد و 2 نفر به علت افزایش وزن دوره شش ماهه درمان را به پایان نرساندند.

جدول 1 نشان دهنده میانگین و انحراف معیار نمرات در شش حیطه بررسی شده، قبل و بعد از درمان شش ماهه است. نتایج بیانگر آن است که به جز حیطه رضایتمندی ($p>0/05$)، در بقیه حیطه‌ها بین دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری وجود دارد. هورمون درمانی فقط لغزندگی و درد و تیبولون همه شش حیطه عملکرد جنسی را بهبود بخشید ($p<0/05$). تاثیر تیبولون در همه حیطه‌ها بجز رضایتمندی بهتر از هورمون درمانی بود ($p<0/05$)، اگرچه در مقایسه با شروع درمان، نمره کل عملکرد جنسی در گروه تیبولون نسبت به گروه هورمون درمانی مرسوم افزایش بیشتری داشت اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p>0/05$).

اندازه‌گیری هورمون‌ها و محاسبه شاخص استرادیول و تستوسترون آزاد، نمونه سرمی ناشتای بیماران در دمای 20- درجه منجمد و طی یک ماه بعد از نمونه‌گیری سطح سرمی هورمون‌های مورد نظر اندازه‌گیری شد. هورمون استرادیول برحسب پیکوگرم در دسی لیتر و هورمون تستوسترون بر حسب نانوگرم در دسی لیتر (با استفاده از کیت DRG ساخت آلمان) و گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی بر حسب نانومول در لیتر (با استفاده از کیت IBL ساخت آلمان)، به روش الیزا اندازه‌گیری شد. شاخص آندروژن (تستوسترون) آزاد و نیز استرادیول آزاد با تقسیم میزان تام هریک از دو هورمون بر غلظت گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی بر حسب نانومول در لیتر و ضرب کردن عدد حاصل در 100 به دست آمد (3). داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 16 تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در شروع مطالعه 57 نفر با میانگین سنی $51/63 \pm 3/01$ و $2/53 \pm 1/93$ سال آموره در گروه تیبولون و 54 نفر با میانگین سنی $51/17 \pm 3/88$ و $2/57 \pm 2/63$ سال آموره در گروه هورمون درمانی قرار گرفتند. میانگین سن منارک در گروه تیبولون $13/25 \pm 1/65$ و در گروه هورمون درمانی $13/26 \pm 1/36$ بود. 35/2 درصد افراد در گروه هورمون درمانی و 28 درصد در گروه تیبولون تحصیلات دیپلم و بالاتر داشتند، 79/6 درصد در گروه هورمون درمانی

جدول 1. مقایسه میانگین نمرات (انحراف معیار) ایندکس بررسی عملکرد جنسی زنان در دو گروه تیبولون و هورمون درمانی قبل و بعد از درمان

p	P	تیبولون		p	هورمون درمانی کلاسیک		حیطه عملکرد
		میانگین (انحراف معیار)			میانگین (انحراف معیار)		
دو گروه بعد از درمان		قبل	بعد	قبل	بعد		
<0/001	<0/001	2/80(1/06)	3/66(0/74)	0/838	2/64(1/07)	2/68(0/86)	میل جنسی
0/001	0/001	3/11(1/134)	3/68(0/99)	0/337	2/81(1/31)	3/08(1/13)	برانگیختگی
0/002	<0/001	3/80(1/48)	4/58(1/26)	0/007	4/93(1/95)	3/60(1/60)	لغزندگی
0/001	<0/001	3/81(1/24)	4/40(1/15)	0/318	3/25(1/66)	3/60(1/30)	ارگاسم
0/139	0/031	4/31(0/97)	4/61(0/77)	0/417	4/28(0/96)	4/37(0/98)	رضایتمندی
<0/001	<0/001	3/68(1/44)	4/70(1/29)	0/025	5/21(1/82)	4/05(1/40)	درد
0/153	<0/001	21/52(5/72)	25/66(4/87)	0/221	23/11(7/61)	21/20(5/20)	نمره کل

62/99 درصدی گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی ($p < 0/001$) و کاهش 37/8 درصدی شاخص تستوسترون آزاد ($p < 0/05$) شد. سطح استرادیول کل اگر چه افزایش داشت اما این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود.

جدول 2 میانگین سطح سرمی و شاخص آزاد هورمون‌ها و نیز گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی را نشان می‌دهد. بعد از درمان، سطح سرمی هورمون‌ها (به جز تستوسترون کل) بین دو گروه تفاوت معنی دار داشت ($p < 0/05$). هورمون درمانی باعث افزایش

جدول 2. مقایسه میانگین نمرات (انحراف معیار) سطح هورمون‌های جنسی و SHBG در دو گروه تیبولون و هورمون درمانی قبل و بعد از درمان

سطح هورمون‌ها	میانگین (انحراف معیار)		میانگین (انحراف معیار)		p	p	P دو گروه بعد از درمان
	قبل	بعد	قبل	بعد			
استرادیول (میکروگرم در دسی لیتر)	21/94(13/03)	44/68(56/83)	20/7 (13/32)	21/15(13/01)	0/058	0/643	0/016
تستوسترون (نانوگرم در دسی لیتر)	0/9(0/23)	0/37 (0/25)	0/36 (0/17)	0/48(0/24)	0/368	0/002	0/061
SHBG (نانو مول در لیتر)	46/05(16/21)	75/06 (37/65)	38/27 (19/69)	21/90(12/88)	<0/001	0/001<	<0/001
اندکس تستوسترون آزاد	2/83(2/03)	1/76 (1/09)	4/79 (5/42)	9/15(6/25)	0/031	0/001	<0/001
اندکس استرادیول آزاد	0/18(0/11)	0/24 (0/30)	0/29 (0/35)	0/50(0/53)	0/432	0/006	0/021

جدول 3 نشان دهنده تعداد و درصد عوارض جانبی مشاهده شده و نیز رضایت از درمان پس از شش ماه درمان می‌باشد در گروه هورمون درمانی، خونریزی، لکه بینی و حساسیت سینه بیشتر و رضایت و تمایل به ادامه مصرف کمتر از گروه تیبولون بود ($p < 0/05$).

تیبولون با افزایش معنی دار تستوسترون کل، شاخص تستوسترون آزاد، شاخص استروژن آزاد و نیز کاهش 42/77 درصدی گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی همراه بود ($p < 0/05$). استرادیول کل نیز در گروه تیبولون تغییری نکرد ($p > 0/05$).

جدول 3. مقایسه فراوانی و درصد عوارض نامطلوب در دو گروه تیبولون و هورمون درمانی قبل و بعد از درمان

P	فراوانی و درصد عوارض نامطلوب در دو گروه درمانی				
	تیبولون		هورمون درمانی		
	دارد	ندارد	دارد	ندارد	
NS	7(14/3)	42(85/7)	6(13/3)	39(86/7)	ریزش مو
NS	2(4/1)	47(95/9)	0(0/0)	45(100)	هیپوسوتیسم
NS	5(10/2)	44(89/8)	6(13/3)	39(86/7)	ادم
NS	22(44/9)	27(55/1)	15(33/3)	30(66/7)	سردرد، سرگیجه
NS	16(32/7)	33(67/3)	9(20/5)	35(79/5)	افزایش وزن
0/019	8(16/3)	41(83/7)	17(37/8)	28(62/2)	خونریزی
0/036	9(18/4)	40(81/76)	17(37/8)	28(62/2)	لکه بینی
0/043	13(26/5)	36(73/5)	21(46/7)	24(53/3)	تندرنس سینه
NS	8(16/3)	41(83/7)	5(11/1)	40(88/9)	علائم گوارشی

NS:Pvalue>0.05

جدول 4. مقایسه فراوانی و درصد تمایل به ادامه درمان و رضایت از مصرف در دو گروه تیبولون و هورمون درمانی قبل و بعد از درمان

P	تیبولون		هورمون درمانی		
	دارد	ندارد	دارد	ندارد	
0/036	37(75/5)	12(24/5)	22(48/9)	23(51/1)	تمایل به ادامه مصرف
0/007	40(81/6)	9(18/4)	28(62/2)	17(37/8)	رضایت از مصرف

بحث

(post- menopausal) با استفاده از FSFI در دو گروه تیبولون و کنترل بررسی کردند. تیبولون باعث بهبود قابل توجه عملکرد جنسی در همه حیطه‌ها شد. توانایی رسیدن به ارگاسم افزایش و مقاربت دردناک کاهش یافت. رضایتمندی کلی و نمره کل در گروه درمان شده افزایش معنی‌دار آماری یافت. در حالی که این پارامترها، در گروه کنترل تغییری نکرد (26).

همانند نتایج مطالعاتی که نشان دهنده اثرات مثبت تیبولون بر عملکرد جنسی است نتایج مطالعه حاضر نیز بیانگر آن است که تیبولون نسبت به هورمون درمانی با استروژن/پروژسترون با پاسخ جنسی بهتری همراه است. اثر کلی شامل افزایش میل و کارآیی جنسی، به ویژه تخلیات، انگیزش جنسی و ارگاسم است و به نظر می‌رسد بهبود عملکرد جنسی با تیبولون بیشتر از هورمون درمانی استاندارد باشد.

در مطالعه ما تیبولون باعث افزایش تستوسترون تام به میزان 1/3 برابر، تستوسترون آزاد به میزان 1/9 برابر و استرادیول آزاد به میزان 1/7 برابر و کاهش 57 درصد گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی شد اما سطح استرادیول کل تغییری نداشت. هورمون درمانی با استروژن و پروژسترون نیز با افزایش حدود 63 درصدی گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی و کاهش 37/8 درصدی اندکس تستوسترون آزاد همراه بود.

در گروه تیبولون اگرچه استرادیول کل تغییری نکرد اما استرادیول آزاد که شکل فعال هورمون است و عمده اثرات هورمون از طریق آن اعمال می‌شود افزایش 72 درصدی داشته است اما سطح استرادیول آزاد در گروه هورمون درمانی تغییر معنی‌دار نداشت. در مجموع تغییرات هورمونی در گروه تیبولون به نفع و در جهت بهبود عملکرد جنسی است که همان افزایش سطح هورمون‌های جنسی استرادیول و تستوسترون و نیز کاهش گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی است. این نتایج همسو با نتایج بررسی دوران می‌باشد (27)، وی در مطالعه یک‌ساله خود بر روی 100 زن یائسه مسن‌تر از 45 سال در دو گروه 2/5 میلی گرم

بررسی عملکرد جنسی زنان یائسه با یک ابزار معتبر (16) نشان داد که مصرف شش ماهه هورمون درمانی با بهبود عملکرد جنسی، تنها در دو حیطه لغزندگی و درد همراه است این در حالی است که مصرف شش ماهه تیبولون علاوه بر بهبود عملکرد جنسی در حیطه‌های دیگر شامل میل، برانگیختگی، ارگاسم و رضایتمندی با بهبود بیشتر لغزندگی و درد نسبت به هورمون درمانی نیز همراه است. در گروه تحت درمان با تیبولون سطح آزاد هورمون‌های جنسی افزایش معنی‌دار و در گروه هورمون درمانی سطح تستوسترون آزاد کاهش معنی‌دار یافت.

وو و همکاران در کارآزمایی تصادفی شده بر روی 48 زن یائسه، بهبود قابل توجه عملکرد جنسی بررسی شده با پرسش‌نامه مک کوی شامل رضایتمندی کلی، میل جنسی، تخلیات جنسی، برانگیختگی و ارگاسم، با کاهش دفعات خشکی واژن و مقاربت دردناک را پس از سه ماه درمان با تیبولون در مقایسه هورمون درمانی با استروژن کونژوگه و پروژسترون گزارش کردند (25).

در مطالعه اوگر و همکاران تیبولون در مقایسه با رژیم مداوم استروژن کونژوگه و مدروکسی پروژسترون استات با نمرات بسیار بالاتری در آیت‌های بررسی کننده تمایل جنسی، هیجانات جنسی، دفعات مقاربت و خشکی واژن همراه بود (13).

در مطالعه عثمان‌گالگو و همکاران که اثرات تیبولون و هورمون درمانی با استرادیول و داینوژست بر روی زنان مسن‌تر از 60 سال بررسی شده بود، بعد از شش ماه درمان عملکرد جنسی در دو حیطه لغزندگی و مقاربت دردناک در هر دو گروه به طور یکسان بهبود یافت اما تیبولون علاوه بر لغزندگی و مقاربت دردناک بر میل جنسی، برانگیختگی و رضایتمندی نیز موثر بود و هیچ تفاوتی معنی‌داری در عملکرد جنسی کلی بین دو گروه وجود نداشت (14).

کمنو و همکاران تأثیر تیبولون را بر اختلال عملکرد جنسی در دوره دیررس بعد از یائسگی (Late

درمان شده با تیبولون تنها ناشی از متابولیت‌های فعال آن در نواحی خاص مغزی نیست (27)، بلکه همچنین ناشی از افزایش سطح تستوسترون تام و آزاد و کاهش نیافتن سطح دهیدرواپی آندروسترون سولفات و نیز کاهش سطح گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی است (33).

تیبولون در مقایسه با هورمون درمانی رایج به علت متابولیسم اختصاصی بافتی که دارد با عوارض جانبی بسیار کمتری همراه است. تبدیل تیبولون به ایزومر دلتا-4 با فعالیت پروژستازنیک ویژه، به طور درجا در آندومتر *In situ* باعث آتروفی آندومتر می‌شود. در واقع تیبولون یک شکل از هورمون درمانی جایگزین بدون خونریزی سیکلیک است، بنابراین زنان بدون تحمل خونریزی دوره‌ای از مزایای دراز مدت هورمون درمانی سود می‌برند (34). تاثیر تیبولون بر بافت پستان متفاوت از تاثیر هورمون درمانی مرسوم است. برخلاف استروژن، تیبولون تکثیر سلول‌های پستان را تحریک نکرده و تاثیر آن بر فعالیت آنزیمی در پستان سبب کاهش غلظت استروژن فعال در بافت پستان می‌شود (3، 35، 36). همچنین تیبولون با افزایش سطح تستوسترون آزاد و کاهش SHBG پرولیفراسیون سلول‌های اپی‌تلیال را مهار و آپوپتوز را القا می‌کند (35). تیبولون سبب افزایش شیوع ماستالژی و تراکم پستان در ماموگرافی نمی‌شود که این نتایج همسو با نتایج مطالعه ماست که حساسیت پستان در گروه تیبولون کمتر بود. که این قضیه احتمال اثر محافظتی تیبولون در برابر سرطان پستان را مطرح می‌کند که در واقع یکی از مزایای تیبولون است.

از ویژگی‌های مثبت مطالعه حاضر بررسی عملکرد جنسی توام با تعیین سطح هورمون‌های جنسی و گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی و در جمعیت زنان یائسه سالم است چرا که اغلب مطالعات بر روی زنانی انجام شده است که به طریق جراحی یائسه شده‌اند، از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم کورسازی، و درصد ریزش نابرابر نمونه در دو گروه مطالعه بر روی زنان یائسه با اختلال عملکرد جنسی مشخص از قبل انجام نشده است که پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای به منظور تعیین اثر تیبولون و هورمون درمانی بر

تیبولون یا هورمون درمانی مداوم با استرادیول و نوراتیندرول استات نشان داد که در گروه تیبولون تستوسترون آزاد دو برابر و گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی نصف شد، البته در این بررسی تستوسترون کل کاهش یافته بود و دهیدرواپی آندروسترون سولفات DHEAS (که در مطالعه ما بررسی نشده بود) 20 درصد افزایش یافت. هافلینگ (29) نیز در بررسی خود بر روی 166 زن یائسه در سه گروه پلاسیبو، 2/5 میلی گرم تیبولون و هورمون درمانی با 2 میلی گرم استرادیول و 1 میلی گرم نوراتیندرول استات نیز نتایج مشابهی را به صورت کاهش 50 درصدی گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی و افزایش آندروژن‌ها گزارش کرد، مشابه نتایج مطالعه حاضر سطح استرادیول کل تغییری نکرد.

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر و نتایج دورن و هافلینگ می‌توان نتیجه گرفت علاوه بر تاثیر مستقیم آندروژنی ایزومر دلتا 4- تیبولون، اثرات آندروژنی این ایزومر بر کبد موجب افزایش میزان تستوسترون آزاد در گردش خون به واسطه کاهش گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی می‌شود (3، 29). به علاوه یافته‌های برناردی و همکاران (30) نشان داد که سطح دهیدرواپی آندروسترون سولفات در گردش طی 12 ماه درمان با انواع مختلف مولکول‌ها، رژیم‌ها و روش‌های مصرف استروژن یا استروژن - پروژستین کاهش می‌یابد اما مصرف تیبولون باعث کاهش سطح آن نمی‌شود و حتی دورن افزایش 20 درصدی آن را گزارش کرد. با توجه به این مطلب که آندروژن‌ها بهبود میل جنسی در سیستم عصبی مرکزی، فیزیولوژی ژنیتالیا، نیل‌ها و عضلات لگنی و حساسیت‌شان به تحریک شهبانی را میانجی‌گری می‌کنند (31) تیبولون هم برخلاف درمان‌های بر مبنای استروژن نه تنها وضعیت آندروژن و سندرم کمبود فیزیولوژیک آندروژن را در زنان پست منوپوز بدتر نمی‌کند بلکه با افزایش سطح آندروژن‌ها و نیز استرادیول آزاد موجب بهبود جنبه‌های مختلف عملکرد جنسی زنان یائسه می‌شود. بنابراین افزایش سلامتی، میل و لذت جنسی و برانگیختگی در زنان پست منوپوز

5. Walton B, Thorton T. Female sexual dysfunction. *Curr Womens Health Rep*. 2003 Aug; 3(4): 319-26.
6. Nappi R, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas*. 2009 Jun; 63(2): 138-41.
7. Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. *Sexual behavior and neuroendocrine responses*. *J Reprod Med*. 1998 Oct; 43(10): 847-56.
8. Murray W. Decreased libido in postmenopausal women. *Nurse Pract Forum*. 2000 Dec; 11(4): 219-24.
9. Graziottin A, Leiblum S. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition. *J Sex Med*. 2005 Sep; 2 Suppl 3: 133-45.
10. Bolour S, Braunstein G. Testosterone therapy in women: a review. *Int J Impot Res*. 2005 Sep-Oct; 17(5): 399-408.
11. Gülseren L, Kalafat D, Mandaci H, Gülseren S, Camli L. Effects of tibolone on the quality of life, anxiety-depression levels and cognitive functions in natural menopause: an observational follow-up study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005 Feb; 45(1): 71-3.
12. Davis S, Burger H. Use of androgens in postmenopausal women. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1997 Jun; 9(3): 177-80.
13. Uygur D, Yeşildaglar N, Erkaya S. Effect on sexual life--a comparison between tibolone and continuous combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Apr; 20(4): 209-12.
14. Osmanağaoğlu M, Atasaral T, Baltacı D, Bozkaya H. Effect of different preparations of hormone therapy on sexual dysfunction in naturally postmenopausal women. *Climacteric*. 2006 Dec; 9(6): 464-72.
15. Tibolone Tablets. Mumbai: cipla; 2010; Available from: http://www.cipladoc.com/therapeutic/pdf_cipla/tibofem.pdf.
16. Mohammadi K, Heydari M, Faghihzadeh S. The Female Sexual Function Index (FSFI): validation of the Iranian version. *Payesh*. 2008 Jul; 7(3): 269-278.

عملکرد جنسی زنان مبتلا به اختلال عملکرد جنسی انجام شود.

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که تیبولون علاوه بر تأثیر منحصر به فرد در حیطه‌های میل، برانگیختگی، ارگاسم و رضایتمندی، بسیار موثرتر از هورمون درمانی با استروژن کوژن و پروژسترون باعث بهبود عملکرد جنسی در حیطه‌های لغزندگی و درد در زنان یائسه می‌شود که این تأثیر می‌تواند ناشی از ایجاد تغییرات هورمونی مطلوب در سطح آندروژن‌ها از جمله میزان تستوسترون کل و آزاد و نیز استرادیول آزاد باشد. در عین حال کمتر بودن عوارض جانبی مهمی چون لکه بینی و خونریزی واژینال تیبولون را به عنوان جایگزین عالی هورمون درمانی رایج مطرح می‌سازد.

تشکر و قدرانی

مقاله حاضر حاصل پایان‌نامه برای اخذ کارشناسی ارشد مامایی است که در شورای پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به تصویب رسید. بدین وسیله از سرکار خانم خدیجه محمدی و پرسنل محترم مراکز درمانی شهید حیدری و ابوریحان، بیمارستان فجر و بوعلی سینا تشکر می‌شود.

منابع

1. Henderson C, MacDonald S. *Maye's midwifery: a textbook for midwives*: Baillière Tindall; 2004.
2. Berek J, Novak E. *Berek and Novak's gynecology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
3. Speroff L, Fritz M. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. Tavasoli F, Sharifian A. Evaluation of the average menopausal age and comparison of the menopausal complication before and after hormone replacement therapy and calcium+ vitamin d treatment. *Iranian journal of obstetrics, gynecology and infertility*. 2000; 2(4): 26-32.

17. Association. AP. DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
18. Bhattacharya S. Effects of tibolone on health-related quality of life in menopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Oct; 99(1): 43-5.
19. Block A, Wynne J, Boysen P, Lindsey S, Martin C, Cantor B. Menopause, medroxyprogesterone and breathing during sleep. *Am J Med.* 1981 Mar; 70(3): 506-10.
20. Bakken K, Eggen A, Lund E. Side-effects of hormone replacement therapy and influence on pattern of use among women aged 45-64 years. The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study 1997. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Sep; 83(9): 850-6.
21. Bianco V, Murina F, Roberti P, Valente I. Tibolone in the treatment of menopause: compliance, efficacy and safety in a ten year experience. *Minerva Ginecol.* 2006 Aug; 58(4): 335-44.
22. Kryger MH, Thomas R, Dement WC. Normal Aging. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. New York: Saunders; 2000. p. 26-42.
23. Hammar M, van de Weijer P, Franke H, Pornel B, von Mauw E, Nijland E, et al. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG.* 2007 Dec; 114(12): 1522-9.
24. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecol Obstet Invest.* 2007; 64(4): 204-7.
25. Wu M, Pan H, Wang S, Hsu C, Chang F, Huang K. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric.* 2001 Dec; 4(4): 314-9.
26. Kamenov Z, Todorova M, Christov V. Effect of tibolone on sexual function in late postmenopausal women. *Folia Med (Plovdiv).* 2007; 49(1-2): 41-8.
27. Dören M, Rübiger A, Coelingh Bennink H, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril.* 2001 Mar; 75(3): 554-9.
28. Hofling M, Carlström K, Svane G, Azavedo E, Kloosterboer H, Von Schoultz B. Different effects of tibolone and continuous combined estrogen plus progestogen hormone therapy on sex hormone binding globulin and free testosterone levels--an association with mammographic density. *Gynecol Endocrinol.* 2005 Feb; 20(2): 110-5.
29. Nijland E, Weijmar Schultz W, Davis S. Effects of tibolone and raloxifene on health-related quality of life and sexual function. *Maturitas.* 2007 Oct; 58(2): 164-73.
30. Bernardi F, Pieri M, Stomati M, Luisi S, Palumbo M, Pluchino N, et al. Effect of different hormonal replacement therapies on circulating allopregnanolone and dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2003 Feb; 17(1): 65-77.
31. Genazzani A, Petraglia F, Facchinetti F, Genazzani A, Bergamaschi M, Grasso A, et al. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral beta-endorphin in castrated rats and post-menopausal women. *Maturitas.* 1987; Suppl 1: 35-48.
32. Somunkiran A, Erel C, Demirci F, Senturk M. The effect of tibolone versus 17beta-estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study. *Maturitas.* 2007 Jan; 56(1): 61-8.
33. Morris E, Wilson P, Robinson J, Rymer J. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Sep; 106(9): 954-9.
34. Valdivia I, Campodónico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavín P. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2004 Mar; 81(3): 617-23.
35. Wang P, Cheng M, Chao H, Chao K. Effects of tibolone on the breast of postmenopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007 Jun; 46(2): 121-6.