

بررسی اثر لتروزول بر لیومیوم علامت‌دار رحم

منصوره صمیمی^۱، زهره طبسی^۱، معصومه عابد^۲، معصومه عابدزاده کلهرودی^{۳*}

چکیده

زمینه و هدف: لیومیوم‌های رحمی شایع‌ترین تومورهای خوش‌خیم رحم هستند، و درمان‌های طبی متعددی برای این میوم‌ها پیشنهاد شده است. این مطالعه با هدف تعیین اثر لتروزول در درمان لیومیوم‌های رحمی علامت‌دار در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک نقوی شهر کاشان انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی قبل و بعد می‌باشد، که در آن ۳۰ نفر از زنان سنین قبل از یائسگی با میوم علامت‌دار بزرگ و مساوی ۳cm به مدت ۹۰ روز به‌طور پیوسته تحت درمان با لتروزول به میزان ۲/۵mg روزانه قرار گرفتند. سپس تأثیر لتروزول بر روی ابعاد میوم، رحم و میزان هموگلوبین FSH، LH و استرادیول، همچنین علائم همراه مانند حجم و طول مدت خونریزی و دیسمنوره مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری تی زوج و مک‌نمار تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه لتروزول تأثیر معنی‌داری بر روی کاهش حجم رحم ($p = 0/001$) و حجم میوم ($p < 0/001$) داشت. همچنین میانگین طول مدت خونریزی ($p = 0/007$) و حجم خونریزی ($p < 0/001$)، کاهش و هموگلوبین ۸٪ افزایش نشان داد ($p < 0/001$)، اما اثری بر روی FSH، LH و استرادیول نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد لتروزول منجر به کاهش ابعاد میوم، رحم، میزان و طول مدت خونریزی و افزایش میزان هموگلوبین می‌شود. لذا می‌توان از این دارو در درمان لیومیوم‌های علامت‌دار استفاده نمود.

کلید واژه‌ها: لیومیوم؛ لتروزول؛ رحم.

^۱استادیار زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.
^۲دستیار زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.
^۳استادیار مامایی، مرکز تحقیقات پرستاری تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

معصومه عابدزاده کلهرودی، مرکز تحقیقات پرستاری تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

abedzadeh@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۱/۲۵

تاریخ پذیرش: ۹۰/۴/۶

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Samimi M, Tabasi Z, Abed M, Abedzadeh- Kalahroudi M. The Effect of Letrozole on Symptomatic Uterine Leiomyomas. Qom Univ Med Sci J 2013;7(1):24-28. [Full Text in Persian]

مقدمه

لیومیوم‌های رحمی، شایع‌ترین تومورهای دستگاه ژنیتالای زنان هستند (۱)، که در ۳۰-۲۰٪ از زنان بالای ۳۰ سال اتفاق می‌افتد (۲)، و به همین دلیل نیز سالانه ۲۰۰۰۰ هیستریکتومی در آمریکا انجام می‌شود (۱). شایع‌ترین علامت این عارضه؛ دیسمنوره، منوراژی، ناباروری و سقط است (۲). منشأ این میوم‌ها سلول‌های عضلانی صاف میومتر است که تحت تأثیر هورمون‌های جنسی قرار می‌گیرد (۳). پاتوژنز دقیق لیومیوم ناشناخته است، و به نظر می‌رسد که هورمون‌های تخمدانی نقش اصلی را در پاتوژنز آن داشته باشند. همچنین خود بافت میوم نیز یک منبع استروژن است. بروز لیومیوم در طی سالهای تولیدمثل افزایش می‌یابد (۴). در طول قرن گذشته هیستریکتومی و میومکتومی، درمان اصلی زنان با میوم رحمی بوده، اما امروزه به چندین دلیل این استراتژی تغییر یافته است که یکی از علل آن نیاز به یک روش مؤثر و ارزان قیمت در جهت کنترل میوم می‌باشد (۱). عوامل هورمونی متعددی برای درمان لیومیوم و علائم همراه آن به کار برده شده است. آگونیست‌های GnRH به طور مؤثری سایز میوم را کم کرده و تولید استروژن را در میوم و در تخمدان کاهش می‌دهند که باعث تحلیل رفتن سریع لیومیوم می‌شود. همچنین عوارض ناشی از آن مانند محرومیت از استروژن و کم کردن دانسیته استخوانی، استفاده از آن را در سنینی که فاصله بیشتری از یائسگی دارند محدود کرده است. مهارکننده‌های آروماتاز نیز به همین شکل عمل می‌کنند، ولی تولید استروژن را در تخمدان در سطح پایین ادامه می‌دهند که باعث نتایج درمانی بدون محرومیت از استروژن می‌شود. آروماتاز P-۴۵۰ یک سنتتاز استروژن است که تبدیل آندروستون دیون و تستوسترون به استروژن و استرادیول را به وسیله هیدروکسیلاسیون کاتالیز می‌کند. در تحقیقات پیشین، وجود آروماتاز در بافت لیومیوم نشان داده شده است. استروژن تولیدشده در خود بافت میوم می‌تواند تکثیر سلولی و رشد آن را تسریع کند. مهارکننده‌های آروماتاز تبدیل پیش‌سازهای آندروژن به استروژن را در تمام بافت‌های هدف بلوک می‌کنند (۲). نسل سوم این داروها از جمله لتروزول برای آروماتاز اختصاصی تر بوده و عوارض جانبی کمتری دارند و با تأثیر طولانی می‌توانند روزانه مصرف شوند (۵). همچنین عوارض جانبی این داروها مانند

سردرد، علائم روده‌ای- گوارشی و آرتراژی بیشتر غیراختصاصی هستند (۵،۶). لتروزول در مقایسه با سایر درمان‌های طبی، همچنین در مقایسه با جراحی، عارضه جانبی مهمی به همراه ندارد. بنابراین، می‌تواند در بیماران جوان کاربردی تر از آگونیست‌های GnRH باشد (۲).

مطالعات انجام شده در مورد استفاده از مهارکننده‌های آروماتاز در درمان میوم محدود بوده و در ایران نیز تاکنون فقط یک مطالعه صورت گرفته است. در مطالعه Gurates و همکاران که بر روی ۱۶ زن انجام شد، مشخص گردید که لتروزول به طور معنی داری سایز میوم را کاهش داده است، و برای زنانی که در سیکل قاعدگی خونریزی زیاد داشته‌اند نیز بدون تغییر در دانسیته استخوانی مفید بوده است (۷). در مطالعه پارسائزاد و همکاران که اثر آگونیست GnRH و لتروزول با هم مقایسه شده بود، کاهش سایز میوم در هر دو گروه از نظر آماری معنی دار گزارش شد (۸). همچنین مطالعه Varelas و همکاران بر روی ۳۵ زن نشان داد آناستروزول به طور متوسط باعث ۵۵/۷٪ کاهش سایز میوم، ۲۹/۹٪ کاهش سایز رحم و ۱۱/۳٪ افزایش هماتوکریت در پایان مطالعه می‌شود (۲). Hilario و همکاران در مطالعه خود با بررسی تأثیر آناستروزول بر روی ۲۰ زن نشان دادند سایز لیومیوم به طور معنی داری در انتهای درمان کاهش می‌یابد، در این بررسی متوسط کاهش حجم میوم در انتهای درمان ۹/۳۲٪ بود (۳). در مطالعه Shozu و همکاران نیز مشخص شد که مهارکننده‌های آروماتاز باعث کاهش حجم رحم می‌شوند (۹).

با توجه به اینکه استفاده از این داروها باعث می‌شود تا از بار جراحی اضافی شامل هیستریکتومی و میومکتومی و عوارض آن مثل چسبندگی ارگان‌های لگنی و به طور کلی هر خطری که بیمار را در حین بیهوشی و جراحی تهدید می‌کند کاسته شود، در عین حال نیز می‌تواند در بیمارانی که به دلیل مشکلات طبی تحمل بیهوشی و جراحی را ندارند یکی از گزینه‌های درمانی باشد. لذا این تحقیق با هدف بررسی تأثیر لتروزول در درمان میوم‌های رحمی علامت دار در بیماران مراجعه کننده به کلینیک نقوی شهر کاشان انجام گرفت تا در صورت مؤثر بودن، از این دارو در درمان میوم استفاده شود.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی قبل و بعد می باشد که در آن ۳۰ نفر از زنان سنین قبل از یائسگی با میوم علامت دار بزرگ و مساوی ۳cm که خواهان درمان طبی میوم بودند، وارد مطالعه شدند. با توجه به محدود بودن تعداد نمونه ها، همه بیماران مراجعه کننده با شرایط فوق در این مطالعه شرکت کردند. معیارهای خروج در این مطالعه عبارت بودند از: بیمارانی که ۶ ماه قبل درمان هورمونی دریافت کرده بودند، بیمارانی که قبلاً با جراحی درمان شده بودند، کسانی که خواستار جراحی فوری بوده، و بیمارانی که بیماری کبدی یا کلیوی داشتند.

قبل از شروع مطالعه تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان اخذ شد، و پس از توضیح هدف از انجام آن برای تمامی زنان، رضایت آگاهانه از آنها گرفته شد. نمونه گیری در فاصله زمانی مهرماه سال ۱۳۸۸ تا مهرماه سال ۱۳۸۹ انجام گرفت. در ابتدای مطالعه بدون توجه به روز سیکل قاعدگی، در مرکز خاصی سونوگرافی شکمی رحم و ضمام توسط سونوگرافست مجرب و با دستگاه سونوگرافی Ultra Sonic OP در تمام بیماران انجام شد، و ابعاد رحم و میوم به صورت دو بعدی و مکان آن تعیین شد. همچنین بیمارانی که ضخامت آندومتر بیش از ۸mm داشته و یا علائم خونریزی آنها با میوم قابل توجه نبود، تحت دیلاتاسیون و کورتاژ قرار گرفتند، و چنانچه در دیلاتاسیون و کورتاژ فردی، پاتولوژی خاصی که توجه کننده علائم بالینی بیمار باشد مشهود بود از مطالعه خارج می شد. در ادامه، نمونه خون برای تعیین هموگلوبین، همتوکریت، میزان LH، FSH و استرادیول به یک آزمایشگاه خاص فرستاده شد، و یک پرسشنامه شامل اطلاعاتی در مورد علائم همراه با میوم های رحمی از جمله دیسمنوره، حجم و طول مدت خونریزی برای تمام بیماران تکمیل شد. سپس بیماران به مدت ۹۰ روز به طور پیوسته تحت درمان با لثروزل به میزان ۲/۵mg روزانه (۸) قرار گرفتند. در پایان مطالعه سونوگرافی مجدد در همان مرکز خاص توسط همان سونوگرافست انجام و نمونه خون برای مقایسه هموگلوبین، میزان LH، FSH و استرادیول به همان آزمایشگاه فرستاده شد، و پرسشنامه ای نیز در صورت وجود تغییر علائم بیماری و عوارض جانبی تکمیل گردید. حجم خونریزی نیز از طریق تعداد پدهای مصرفی

محاسبه و به سه دسته کم، متوسط و زیاد تقسیم شد. اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون تی زوج برای متغیرهای کمی و آزمون مک نمار برای متغیرهای کیفی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. سطح معنی داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این بررسی تعداد نمونه های جمع آوری شده برابر ۳۵ بود که با تشخیص قطعی لیومیوم های رحمی علامت دار وارد مطالعه شدند. از این بین، ۵ نفر به دلیل عدم رضایت شخصی و عدم مراجعه مجدد، از مطالعه خارج شدند. تمام میوم ها از نوع اینترامورال بودند. در طی مطالعه هیچ یک از افراد مورد بررسی دچار عارضه دارویی نشدند که موجب خروج آنها از مطالعه شود. میانگین سنی افراد شرکت کننده 42.2 ± 7.1 سال و میانگین تعداد زایمان 2.2 ± 0.6 بود.

ابعاد رحم قبل و بعد از مداخله به ترتیب $9.8/4 \pm 5.2/6 \text{ cm}^2$ و $7.8/4 \pm 3.6/7$ (p < 0.001) و ابعاد میوم به ترتیب $3.9/1 \pm 2.8/3 \text{ cm}^2$ و $2.6/7 \pm 2.0/7$ (p < 0.001) به دست آمد. از بین متغیرهای آزمایشگاهی فقط تفاوت میزان هموگلوبین قبل و بعد از مداخله در بیماران از نظر آماری معنی دار بود (p < 0.001)، جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: میانگین و انحراف معیار یافته های آزمایشگاهی بیماران قبل و بعد از مداخله

متغیرها	گروه درمانی	قبل از مداخله	بعد از مداخله	pvalue
هموگلوبین (g/dl)*	۱۱/۶±۱/۷	۱۲/۵±۱/۲	<۰/۰۰۱	
FSH (IU/L)**	۵/۷۴±۰/۲۸	۵/۵±۰/۳۲	۰/۱۲	
LH (IU/L)**	۵/۷۴±۰/۱۸	۵/۶±۰/۲۶	۰/۱۹	
استرادیول (Pg/ml)**	۶۷/۳±۲/۳	۶۶/۶±۳/۹	۰/۲۰	

**p < ۰/۰۰۱، اختلاف معنی دار نیست.

اختلاف حجم خونریزی (p < ۰/۰۰۱)، و طول مدت آن (p = ۰/۰۰۷)، به لحاظ آماری معنی دار بود، ولی اختلاف فراوانی دیسمنوره قبل و بعد از مداخله معنی دار نبود (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: توزیع بیماران براساس حجم و طول مدت خونریزی قاعدگی و شدت دیسمنوره قبل و بعد از مداخله

متغیرها	گروه درمانی	قبل از مداخله	بعد از مداخله	pvalue
حجم خونریزی	کم	۶ (۲۰٪)	۱۸ (۶۰٪)	<۰/۰۰۱
	متوسط	۱۱ (۳۶/۷٪)	۱۲ (۴۰٪)	
	زیاد	۱۳ (۴۳/۳٪)	۰	
طول مدت خونریزی	کمتر از یک هفته	۱۲ (۴۰٪)	۲۵ (۸۳/۳٪)	۰/۰۰۷
	بیش از یک هفته	۱۸ (۶۰٪)	۵ (۱۶/۷٪)	
دیسمنوره	خفیف	۵ (۱۶/۷٪)	۵ (۱۶/۷٪)	۰/۷۶۳
	متوسط	۲۰ (۶۶/۶٪)	۱۹ (۶۳/۳٪)	
	شدید	۵ (۱۶/۷٪)	۶ (۲۰٪)	

بحث

در مطالعه حاضر به بررسی تأثیر داروی لتروزول (مهارکننده‌های آروماتاز) بر اندازه لیومیوم‌های رحمی پس از یک دوره درمان ۹۰ روزه پرداخته شد.

یافته‌های این مطالعه نشان داد لتروزول موجب کاهش ابعاد میوم می‌شود. در مطالعه حاضر سایز میوم در طول ۹۰ روز درمان، ۳۳٪ کاهش یافت، این یافته با مطالعه پارسائزاد و همکاران که در آن لتروزول موجب کاهش ۳۰٪ در سایز میوم در هفته ۶ بعد از شروع مداخله شده بود، و در هفته ۱۲ به حدود ۴۳٪ رسیده بود، همخوانی داشت (۸). در مطالعه Varelas و همکاران نیز درمان با آناستروزول باعث کاهش ۵۵/۷٪ حجم میوم شده بود (۲). همچنین در مطالعه Gurates و همکاران لتروزول به‌طور معنی‌داری باعث کاهش سایز لیومیوم شد (۷). در مطالعه حاضر یافته‌ها نشان داد لتروزول موجب کاهش ابعاد رحم بعد از مداخله شده و متوسط حجم رحم در انتها، ۲۰٪ کاهش می‌یابد که مشابه مطالعه Varelas و همکاران بود (۲). اما در مطالعه Hilario و همکاران در سال ۲۰۰۹، لتروزول به‌طور متوسط باعث کاهش ۹/۳۲٪ در حجم رحم شد (۳). علت تفاوت این نتیجه با یافته‌های مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از مدت زمان استفاده از لتروزول باشد؛ زیرا در مطالعه مذکور تجویز لتروزول در نیمه دوم سیکل بوده است، اما در پژوهش حاضر در تمام طول سیکل، بیماران لتروزول دریافت کرده بودند. لذا این کاهش حجم سایز میوم و رحم که بدون تغییرات معنی‌دار در سطح هورمون‌های جنسی اتفاق افتاده است، می‌تواند با توجه به مطالعه Shozu و همکاران

(۱۰) و نیز مطالعه Sumitani و همکاران (۱۱) توضیح داده شود. بافت لیومیوم در خود، هورمون استرادیول تولید کرده که این هورمون به شکل اتوکرین - پاراکرین در خود بافت میوم موجب افزایش رشد آن می‌شود، در نتیجه استفاده از مهارکننده‌های آروماتاز موجب مسدود شدن این محور اتوکرین - پاراکرین شده که این امر نیز به‌نوبه خود موجب کاهش سایز میوم می‌شود. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد میزان LH، FSH و استرادیول قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری ندارد که این نتیجه مشابه مطالعات Varelas و همکاران (۲)، مطالعه Gurates و همکاران (۸) و مطالعه Hilario و همکاران (۳) بود. البته در مطالعه پارسائزاد و همکاران نیز میزان این هورمون‌ها کاهش داشتند، ولی از نظر آماری این کاهش معنی‌دار نبود (۸). در این مطالعه لتروزول باعث افزایش میزان هموگلوبین بیمارانشد؛ یعنی میزان هموگلوبین ۸٪ افزایش داشت و تفاوت میزان هموگلوبین از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0/001$)، که این نتیجه نیز تقریباً با مطالعه Varelas و همکاران که در آن لتروزول باعث افزایش هماتوکریت به میزان ۱۱/۳٪ در پایان مطالعه شده بود، همخوانی داشت (۲). از نظر تغییر در علائم بالینی، یافته‌ها نشان داد بین شدت دیسمنوره قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌دار آماری وجود ندارد، ولی لتروزول تأثیر معنی‌داری روی میزان خونریزی و طول مدت خونریزی داشته است. در مطالعه Varelas و همکاران، درمان باعث کاهش واضحی در مورد علائم خونریزی واژینال شده بود و علائم لگنی نیز به‌طور معنی‌دار کاهش داشت (۲). در مطالعه Hilario و همکاران نیز کاهش معنی‌داری در

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی اثر لتروزول بر لیومیوم علامت‌دار رحم" در مقطع دستیاری در سال ۱۳۸۹ به (شماره ۲۹/۸/۱/۳۶۶۴ پ) می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی کاشان اجرا شده است. بدین وسیله تیم تحقیق مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت‌های محترم پژوهشی و آموزشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان و تمامی افراد شرکت‌کننده در تحقیق اعلام می‌دارند.

شماره ثبت: ict:

IRCT201102015444N2

علائم مرتبط مانند حجم خونریزی و طول مدت قاعدگی و دیسمنوره مشاهده شد (۳).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد درمان با لتروزول به‌عنوان یک مهارکننده آروماتاز به‌دلیل تأثیر مثبت بر روی کاهش ابعاد میوم و رحم، میزان و طول مدت خونریزی، افزایش میزان هموگلوبین و عدم وجود عوارض جانبی، روشی مؤثر در درمان میوم‌های رحمی بزرگتر از ۳cm است. ضمن آنکه لتروزول تأثیری روی گنادوتروپین‌ها نداشته و محدودیت زمانی در استفاده از آن نیز وجود ندارد. لذا می‌توان از این دارو در درمان میوم‌های رحمی استفاده کرد.

References:

1. Rock JA, Jones HW. TeLined's Operative Gynecology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkines; 2008. p. 687-724.
2. Varelas FK, Papanicolaou AN, Vavatsi-Christaki N, Makedos GA, Vlassis GD. The Effect of Anastrozole on Symptomatic Uterine Liomyoma. *Obstet Gynecol* 2007;110(3):643-649.
3. Hilario SG, Bozzini N, Borsari R, Baracat E. Action of Aromatase Inhibitor for Treatment of Uterine Liomyoma in Perimenopausal Patients. *Fertil Steril* 2009;91(1):240-3.
4. Berek JS. Berek & Novaks Gynecology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 469-496.
5. Parker WH. Uterine Myomas: Management. *Fertil Steril* 2007;88(2):255-271.
6. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkines; 2005. p. 827.
7. Gurates B, Parmaksiz C, Kilic G, Celik H. Treatment of Symptomatic Uterine Liomyoma with Letrozole. *Reprod Biomed Online* 2008;17(4):569-74.
8. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S. A Randomized Controlled Clinical Trial Comparing the Effects of Aromatase Inhibitor (Letrozole) and Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist (Triptorelin) on Uterine Liomyoma Volume and Hormonal Status. *Fertil Steril J* 2010;93(1):192-98.
9. Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai T, Inoue M. Successful Treatment of a Symptomatic Uterine Leiomyoma in a Perimenopausal Woman with a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor. *Fertil Steril* 2003;79(3):628-31.
10. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang HJ, Murakami K, Kasai T, et al. Over-expression of Aromatase P-450 in Leiomyoma Tissues Is Driven through the Promoter I.4 of Aromatase P-450. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2540-8.
11. Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang H, Shimada K, et al. In Situ Estrogen Synthesized by Aromatase P450 in Uterine Leiomyoma Cells Promotes Cell Growth Probably Via an Autocrine/intracrine Mechanism. *Endocrinology* 2000;141(10):3852-61.